

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А. В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ильина Ольга Валерьевна

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРЭКТОМИИ
В РАМКАХ ПРОГРАММЫ
УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н. Ручкин Дмитрий Валерьевич

д.м.н. Грицкевич Александр Анатольевич

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	4
СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ	5
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
НАУЧНАЯ НОВИЗНА	6
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ	7
ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..	8
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ	8
СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ.....	9
АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	9
ПУБЛИКАЦИИ	9
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ.....	10
ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА	10
СТРУКТУРА И ОБЪЁМ ДИССЕРТАЦИИ	10
 ГЛАВА 1 ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ	
РАКА ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 АКТУАЛЬНОСТЬ.....	11
1.2 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОГРАММЕ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ.....	12
1.3 СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА ЭЛЕМЕНТЫ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ.....	15
1.4 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА.....	28
 ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.2 МЕТОДЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	37
2.3 ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ И ПРОВЕДЁННОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	39
2.4 ПРОГРАММА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ.....	44
2.5 ТЕХНИКА ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ.....	46
2.6 РАСЧЁТ ПОЛНОТЫ СОБЛЮДЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ	47
2.7 КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.....	50
2.8 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ	51

ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	55
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЁННОГО ЛЕЧЕНИЯ	55
3.2 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ МИНИИНВАЗИВНОГО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ	57
3.3 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ РАННЕГО ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ	63
3.4 ПРИМЕНЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	68
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ.....	77
4.1 ЧАСТОТА СОБЛЮДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ДЛЯ ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА ЭЛЕМЕНТОВ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ	77
4.2 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ СОБЛЮДЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	81
4.3 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	82
4.4 ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СОБЛЮДЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ.....	85
4.5 АНАЛИЗ ПРИЧИН ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	146
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	163
ПРИЛОЖЕНИЕ В	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Программа ускоренного восстановления (ПУВ, Enhanced Recovery After Surgery — ERAS) представляет собой комплексный мультидисциплинарный подход к периоперационному ведению пациентов в разных областях хирургии. Ряд исследований патофизиологических процессов в периоперационном периоде определил основные точки воздействия для снижения послеоперационных осложнений: уменьшение операционной травмы, адекватное обезболивание, предотвращение метаболических нарушений [146; 149; 210]. Цель ПУВ заключается в уменьшении сроков функционального восстановления, продолжительности госпитализации и затрат на лечение и сокращении числа послеоперационных осложнений по сравнению с традиционным подходом [148].

Высокая заболеваемость раком желудка (РЖ), частое обнаружение резектабельных форм РЖ у пациентов всех возрастных групп, расширение критериев резектабельности у пациентов с первично-нерезектабельным или метастатическим РЖ после химиотерапии (ХТ) ставят задачу безопасного ускоренного восстановления после операций на желудке [1; 14; 15; 58; 254]. В 2014 г. Общество ERAS представило рекомендации по периоперационному ведению пациентов, оперированных по поводу РЖ. Рекомендации содержат 25 пунктов, которые подразделяются на мероприятия общего характера и специфические для хирургии РЖ. К специфическим для хирургии РЖ мероприятиям относятся: предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, выбор лапароскопического доступа при раннем РЖ, отказ от рутинной установки назогастральных (НГЗ) и назоинтестинальных зондов (НИЗ) и дренажей, раннее возобновление перорального питания после операции, аудит результатов. Однако в хирургии РЖ, для которой характерна высокая частота послеоперационных осложнений, специфические рекомендации ПУВ соблюдаются редко. Инфекционные осложнения и несостоятельность эзофагоэюноанастомоза (ЭЕА) являются одной из причин повторных операций и послеоперационной летальности в хирургии РЖ [108; 177; 213]. Условием применения ПУВ является обеспечение хирургической безопасности и максимально раннее выявление послеоперационных осложнений.

Международный опыт, обобщённый в систематических обзорах и мета-анализах, указывает на безопасность и эффективность применения ПУВ в хирургии РЖ [96; 238]. Большинство исследований ПУВ в хирургии РЖ принадлежат авторам из стран Азии, где преобладают ранние формы РЖ дистальной локализации и в основном применяется лапароскопический доступ [96]. В этих публикациях обращают на себя внимание неоднородные группы сравнения, включающие в основном пациентов после дистальной

резекции желудка (ДРЖ), реже после проксимальной резекции желудка (ПРЖ) и гастрэктомии (ГЭ) [121; 124; 206]. Такая неоднородность сравниваемых групп, а также исключение пациентов после ХТ и при наличии сопутствующих заболеваний приводит к смещению результатов исследований в пользу ПУВ. В европейской популяции преобладают местно-распространённые формы РЖ, у 30–60% пациентов проводится ХТ [105; 157; 222]. Очевидно, что результаты исследований авторов из стран Азии не применимы к европейской популяции пациентов. Таким образом, изучение возможностей применения ПУВ при выполнении ГЭ по поводу РЖ в европейской популяции является актуальной задачей.

Степень разработанности

Критический анализ публикаций подтвердил обоснованность и целесообразность применения ПУВ при хирургическом лечении пациентов с РЖ. Однако при этом не выявлены конкретные рекомендации по оптимизации хирургических аспектов ГЭ в рамках ПУВ: применения лапароскопического доступа, раннего возобновления перорального питания. Также в современных публикациях недостаточно освещён вопрос обеспечения хирургической безопасности ПУВ за счёт раннего выявления осложнений и идентификации пациентов из групп риска развития осложнений.

При изучении европейских публикаций с результатами применения ПУВ в хирургии РЖ выявлена тенденция к более полному соблюдению рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ [11; 105; 157]. Ряд азиатских и европейских исследований указывают на безопасность и преимущества лапароскопического доступа в хирургии РЖ, однако группы сравнения включают одновременно пациентов после ДРЖ и ГЭ, в основном по поводу ранних форм РЖ [159; 165]. Небольшие европейские исследования указывают на приемлимые результаты лапароскопического доступа при выполнении ГЭ в рамках ПУВ [157].

Одним из ключевых элементов ПУВ в хирургии РЖ является раннее возобновление перорального питания. Ряд мета-анализов указывают на безопасность и эффективность раннего начала питания после операций по поводу РЖ [94; 139]. Однако исследования раннего возобновления перорального питания принадлежат в основном авторам из стран Азии и включают преимущественно пациентов после ДРЖ по поводу раннего РЖ [91; 126; 225]. Смешанные группы сравнения в представленных исследованиях не позволяют оценить результаты раннего возобновления перорального питания после ГЭ, что является предпосылкой для изучения данного вопроса.

В качестве маркера развития инфекционных осложнений в большинстве клиник используется С-реактивный белок (С-РБ) как наиболее простой в определении, доступный, обладающий высокой чувствительностью [30; 48; 76]. Однако пороговые уровни С-РБ, указывающие на развитие инфекционных осложнений в разных исследованиях отличаются, что

может быть связано с неоднородными по объёму операции группами сравнения [61; 63; 195]. Дальнейшее изучение роли С-РБ как предиктора развития инфекционных осложнений после ГЭ в рамках ПУВ представляет научный и практический интерес.

Ряд исследований указывают на улучшение ближайших результатов лечения при более высокой степени соблюдения ПУВ при выполнении ГЭ [55; 105; 141]. При этом многие авторы отмечают, что соблюдение многокомпонентной ПУВ представляет сложности для медицинского персонала и для пациентов [3; 169; 252]. Это является приводит к необходимости изучения влияния комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ при выполнении ГЭ. Для азиатской популяции пациентов разработаны шкалы и прогностические модели развития осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ, но в европейских публикациях такие данные не представлены [43; 83; 99; 116; 118].

Таким образом, существует необходимость прицельного изучения хирургических аспектов ГЭ в рамках ПУВ, их влияния на ближайшие результаты лечения и обеспечение хирургической безопасности ПУВ.

Цель исследования

Оптимизация хирургического подхода с целью реализации ПУВ у пациентов с РЖ после ГЭ.

Задачи исследования

1. Проанализировать безопасность лапароскопического доступа и его влияние на эффективность функционального восстановления пациентов после ГЭ.
2. Изучить безопасность раннего возобновления перорального питания после ГЭ и его влияние на функциональное восстановление.
3. Исследовать возможности динамической оценки концентраций С-реактивного белка в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений после ГЭ.
4. Оценить хирургическую безопасность программы ускоренного восстановления после ГЭ.

Научная новизна

В данной работе впервые изучены хирургические аспекты ГЭ в рамках ПУВ. Особое внимание уделено изучению лапароскопического доступа, раннего возобновления перорального питания в рамках ПУВ. В отличие от ряда опубликованных ранее работ европейских авторов с неоднородными группами сравнения, исследование проведено в группе пациентов с РЖ, оперированных в объёме ГЭ [98; 105; 157].

В данном исследовании сравнение результатов лечения в зависимости от сроков начала питания, хирургического доступа и полноты соблюдения ПУВ проводилось с помощью метода

псевдорандомизации. В других исследованиях с помощью метода псевдорандомизации также оценивали результаты лечения в зависимости от типа доступа и сроков начала питания, но вне ПУВ [68; 143]. В доступных базах данных выявлено 3 исследования ПУВ в хирургии РЖ, основанных на методе псевдорандомизации, но более 70% пациентов были оперированы в объёме ДРЖ [98; 227; 241]. В данном исследовании впервые изучены результаты лечения в зависимости от полноты соблюдения комплекса специфических для РЖ рекомендаций ПУВ. В опубликованных ранее исследованиях оцениваются результаты лечения в зависимости от соблюдения всех рекомендаций ПУВ, но в 70–80% случаев выполнялась ДРЖ [55; 70; 105].

В данной работе отдельная глава посвящена изучению хирургической безопасности ПУВ, создан ряд прогностических моделей для выявления послеоперационных осложнений, факторов риска их развития и низкой степени соблюдения ПУВ. В работе впервые представлены прогностические модели развития послеоперационных осложнений как факторов риска низкой степени соблюдения ПУВ. В качестве критерия оценки хирургической безопасности в работе применён комплексный индекс осложнений, который учитывает все развившиеся у пациента осложнения, а не только максимальную степень по Клавьен-Диндо.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано, что уменьшение периоперационного физиологического и психологического стресса за счёт уменьшения хирургической травмы способствует функциональному восстановлению пациентов и уменьшению продолжительности госпитализации.

Доказано, что при раннем возобновлении перорального питания отмечается снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, уменьшается продолжительность госпитализации.

Доказана хирургическая безопасность комплекса специфических для хирургии РЭ элементов ПУВ. Более полное соблюдение комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ сопровождается улучшением ближайших результатов лечения.

Доказано, что С-реактивный белок является предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА.

Разработаны и апробированы прогностические модели для выявления послеоперационных осложнений и пациентов из групп риска их развития, что является условием безопасного применения ПУВ.

Объект исследования и предмет исследования

Предметом исследования являются особенности хирургических аспектов ГЭ в рамках ПУВ в хирургии РЖ. Объектом исследования являются пациенты, оперированные в объёме ГЭ по поводу РЖ. Материалом исследования явилась электронная база данных с результатами

лечения пациентов с РЖ. Базой исследования послужили ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и Клиническая больница №1 АО «Группа компаний «Медси» (г. Москва).

В соответствии с паспортом специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) в соответствии с паспортом специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) диссертационная работа является прикладным исследованием ПУВ с целью повышения качества и эффективности лечения пациентов, оперированных по поводу РЖ в объеме ГЭ.

Методологическая основа диссертационного исследования и методы исследования

Методологической и теоретической базой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области изучения и внедрения ПУВ в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Теоретической основой исследования послужили научные исследования и концепции, обобщающие принципы и механизмы применения ПУВ в хирургии верхних отделов ЖКТ. В соответствии с поставленными задачами при проведении исследования и изложения материала были применены общенаучные методы (эмпирические, теоретические и общелогические) и специальные методы исследования. В качестве теоретических методов исследования использованы методы формализации, обобщения, синтеза, восхождения от абстрактного к конкретному. Из общелогических методов использованы анализ, абстрагирование, индукция, дедукция, системный подход. В качестве экспериментальных методов исследования использованы методы наблюдения, моделирования, сравнения, измерения (вычисления). Также использованы эмпирико-теоретические методы: аналогии, классификации, абстрагирования, индукции, дедукции. Из специальных методов использованы клинический, инструментальный, лабораторный, статистический, математического моделирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказана целесообразность применения лапароскопического доступа при выполнении ГЭ в рамках ПУВ. Лапароскопический доступ характеризуется ранними сроками возобновления перорального питания и снижением продолжительности госпитализации.
2. Выявлена целесообразность раннего возобновления перорального питания после ГЭ в рамках ПУВ. Раннее начало перорального питания после ГЭ безопасно, способствует восстановлению функции кишечника и снижению продолжительности госпитализации.
3. Доказана целесообразность динамической оценки концентрации С-реактивного белка после операции для раннего выявления осложнений и обеспечения хирургической безопасности.

4. Выявлена целесообразность внедрения ПУВ в хирургии РЖ с акцентом на специфические для хирургии РЖ элементы ПУВ. Более полная реализация специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ сопровождается улучшением ближайших результатов лечения.
5. Разработанные прогностические модели позволяют рассчитать вероятность развития послеоперационных осложнений после ГЭ и выявить пациентов из групп риска их развития.

Степень достоверности

Работа основана на статистическом анализе данных, полученных из проспективно заполняемой базы данных с результатами лечения пациентов с РЖ. Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методов статистического анализа, в том числе с учётом потенциального воздействия дополнительных факторов. Разработанные прогностические модели представлены и апробированы в форме веб-сервиса в телекоммуникационной сети «Интернет» в открытом доступе по адресу <http://gastric-cancer-stat.ru/>.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA, 23–25 марта 2017 г., г. Бусан, Южная Корея; международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA, 26-28 апреля 2018 г., г. Сеул, Южная Корея; IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 5–8 июля 2018 г., г. Санкт-Петербург, Россия; заседание Учёного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №9 от 17 сентября 2020 г.), г. Москва, Россия; научно-практическая конференция в on-line формате «Клинические исследования в хирургической практике», 15 марта 2021 г., г. Москва, Россия.

Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного совета ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ (протокол №10 от 29 сентября 2021 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано пять статей, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, пять тезисов в сборниках всероссийских и международных съездов и конференций, в которых отражены основные теоретические принципы и результаты работы.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы №1 АО «Группа компаний «Медси» (г. Москва), отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ (г. Москва). Материалы диссертации используются в учебном процессе на факультете дополнительного профессионального образования ФГБУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова».

Личное участие автора

Автор самостоятельно проанализировала современную литературу по теме диссертационной работы, подготовила обзор, определила объём и состав изучаемой выборки, методы для обработки полученных результатов. Автор собрала клинический материал, обработав большой объём медицинской документации, заполнила базу данных, провела статистический анализ полученных результатов, подготовила выводы и практические рекомендации. Общий вклад автора в написание диссертационной работы составил не менее 95%.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы (260 источников: 40 отечественных и 220 зарубежных). Текст диссертации изложен на 170 страницах печатного текста, включает 28 таблиц, 21 рисунок, три приложения из 13 таблиц и семи рисунков.

ГЛАВА 1 ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность

В 2020 г. РЖ занял шестое место по заболеваемости среди злокачественных новообразований (11,1%) и пятое место среди причин онкологической смертности (5,5%) в мире [249]. На основании стандартизованного показателя заболеваемости с поправкой на возраст страны центральной и восточной Европы относятся к регионам среднего риска развития РЖ (более 13 на 100 тыс. населения), уступая странам Азии (24 на 100 тыс. населения) [248]. В России в 2012 г. РЖ находился на четвёртом месте по заболеваемости среди других онкологических заболеваний (37369 новых случаев, 7,1%), опережая рак ободочной и прямой кишки [14]. В 2018 г. в России было выявлено почти 37 тыс. новых случаев РЖ, что составило 5,9% в структуре онкологических заболеваний (25,16 на 100 тыс. населения) [15]. При снижении в динамике числа впервые выявленных пациентов с РЖ доля случаев первично выявленных резектабельных опухолей (I–III ст.) увеличилась с 53 до 63% [1; 14; 15]. Кроме того, расширяются критерии резектабельности для пациентов с первично-нерезектабельным или метастатическим РЖ после ХТ [58; 254].

Несмотря на усовершенствование хирургических технологий и развитие мультидисциплинарного подхода к периоперационному ведению пациентов с РЖ, частота послеоперационных осложнений и летальность остаются высокими, достигая в среднем 30% и 5% соответственно [137; 196; 199; 213]. Частота послеоперационных инфекционных осложнений составляет 10–30% [45; 66; 74; 137; 176; 183; 204; 212; 213; 217], а частота осложнений > III степени по Клавьен-Диндо — 7,3–18,6% [60; 100]. Частота повторных операций по поводу осложнений в хирургии РЖ составляет 2–10% [71]. Результаты аудита хирургического лечения пациентов с РЖ в Великобритании в 2010 г. и в 11 странах Европы в 2017–2018 гг. показали, что частота послеоперационных осложнений после ГЭ составила 19–30%, а внутригоспитальная летальность — 3,2–6% [137; 189]. Наиболее серьёзным осложнением после ГЭ является несостоятельность ЭЕА, частота составляет 0,7–14,2% в азиатской популяции [60; 176; 212; 213; 219–221; 246] и 4,2–16,2% по данным европейских авторов [12; 57; 61; 107; 137; 177; 215; 232]. Летальность при консервативном ведении несостоятельности ЭЕА составляет 11–19% и после повторных операций 50–64% [108; 177].

Большая распространённость резектабельных форм РЖ и высокая частота осложнений после ГЭ ставят задачу дальнейшего усовершенствования подходов к периоперационному ведению пациентов.

1.2 Общие сведения о программе ускоренного восстановления

Эндокринно-метаболический ответ организма в периоперационном периоде проявляется выбросом гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов), инсулинорезистентностью, гипергликемией и отрицательным азотистым балансом [149]. В конце 1990-х гг. разработана мультидисциплинарная программа периоперационного ведения пациентов после плановых хирургических вмешательств на органах брюшной полости и грудной клетки, основанная на снижении физиологического и психологического стресса [147–149; 210]. Основные принципы новой программы заложены в работах Linda Bardram (Дания), Henrik Kehlet (Дания) и Douglas Wilmore (США) [146; 149; 210]. Новый подход основан на уменьшении операционной травмы, адекватном обезболивании, предотвращении метаболических нарушений. Снижение стресс-ответа организма в периоперационном периоде уменьшает сроки функционального восстановления и снижает частоту послеоперационных осложнений.

Для описания новой концепции в англоязычной литературе был принят термин «Fast track surgery» (FTS) — «хирургия быстрого пути». В 2001 г. такой подход получил название «Enhanced recovery after surgery» (ERAS) — «ускоренное восстановление после операции». В 2010 г. создано мультидисциплинарное Общество ERAS для дальнейшей разработки рекомендаций по применению ПУВ в разных областях хирургии [174].

В российских публикациях применяются разные термины для обозначения нового подхода: ускоренное восстановление, оптимизированный протокол, ускоренное выздоровление, ранняя реабилитация, улучшенная реабилитация, ускоренная реабилитация, периоперационная реабилитация, рационально ускоренная периоперационная реабилитация (РУПОР) [2; 3; 10; 11; 27; 31; 38; 40]. В 2016 г. Российским обществом хирургов предложен термин «Программа ускоренного выздоровления» и опубликованы рекомендации по периоперационному ведению пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке [18].

Применение ПУВ в колоректальной хирургии позволило сократить продолжительность госпитализации до двух-четырёх дней без увеличения числа послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным ведением [3; 65; 210; 236]. Другим важным результатом успешного применения ПУВ в абдоминальной хирургии стало сокращение затрат на лечение [19; 134; 236].

Публикации с результатами применения отдельных элементов ПУВ в хирургии РЖ стали появляться с начала 2000-х гг. Результаты первых рандомизированных исследований оптимизированной программы периоперационного ведения в хирургии РЖ опубликованы в 2010 г. [123; 188]. На начальных этапах выполнение ГЭ считалось противопоказанием для применения ПУВ в хирургии РЖ [54].

В 2014 г. Обществом ERAS представлены рекомендации по ведению пациентов после

операций на желудке по поводу рака [72]. Рекомендации включают 25 пунктов, из которых 17 относятся к рекомендациям общего характера и восемь являются специфическими для хирургии РЖ. В 2018 г. рекомендации были пересмотрены и дополнены [186]. К специфическим для хирургии РЖ мероприятиям в рекомендациях 2018 г. отнесена пациент-контролируемая анальгезия (КПА) в послеоперационном периоде. Специфические для хирургии РЖ рекомендации представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Рекомендации Общества ускоренного восстановления после операций в хирургии рака желудка

Специфические для хирургии РЖ мероприятия	Уровень доказательности	Градация рекомендаций
Предоперационное питание (у пациентов с исходной алиментарной недостаточностью)	Очень низкий	Сильная
Предоперационное иммунное питание	Умеренный	Слабая
Лапароскопический доступ		
ДРЖ	Высокий	Сильная
Опухоли T2–T4a	Умеренный	Слабая
ГЭ	Умеренный	Слабая
Раневые катетеры и блокада поперечного пространства живота (ТАР-блок)	Низкий	Слабая
Пациент-контролируемая внутривенная анальгезия (ПКА)	Умеренный	Сильная
Отказ от установки НГЗ и НИЗ	Высокий	Сильная
Отказ от дренажей	Высокий	Сильная
Раннее начало питания после операции	Умеренный	Слабая
Индивидуальный план питания при выраженной алиментарной недостаточности или при ежедневном калораже менее 60% от целевого	Умеренный	Сильная
Аудит	Слабый	Сильная

К рекомендациям общего характера относятся: предоперационное консультирование, воздержание от алкоголя и курения в течение месяца перед операцией, отказ от механической очистки кишечника перед операцией, отказ от предоперационного голодания, предоперационная углеводная нагрузка, отказ от премедикации, профилактика тромбоза лёгочной артерии (ТЭЛА), антибактериальная профилактика перед кожным разрезом, установка эпидурального катетера, анестезия короткодействующими седативными препаратами, профилактика послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), поддержание

нормотермии в ходе операции, поддержание нормогликемии, цель-ориентированная инфузионная терапия, раннее удаление мочевого катетера, стимуляция перистальтики кишечника (жевательная резинка и слабительные препараты), ранняя активизация с первого ПОД.

Элементы ПУВ подразделяются на междисциплинарные, хирургические и анестезиологические. Соблюдение ряда специфических элементов ПУВ определяется хирургом. К таким элементам относятся: выбор оперативного доступа, уменьшение операционной травмы, отказ от использования зондов и дренажей, нутритивная поддержка и раннее возобновление перорального питания после операции [28]. Главным требованием ПУВ является хирургическая безопасность, которая обеспечивается оптимальной предоперационной подготовкой, качеством хирургического вмешательства, профилактикой и ранним выявлением послеоперационных осложнений, проведением аудита. Хирургические аспекты ГЭ в рамках ПУВ представлены на Рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 – Хирургические аспекты программы ускоренного восстановления

С момента публикации рекомендаций по применению ПУВ в хирургии РЖ прошло почти восемь лет, но сложно сказать, что программа в целом внедрена в клиническую практику. Международный опыт применения ПУВ в хирургии РЖ указывает на безопасность и эффективность данного подхода [96; 238]. При этом большинство исследований ПУВ

в хирургии РЖ принадлежат авторам из стран Азии, где преобладают ранние формы РЖ дистальной локализации и в 60–70% случаев применяется лапароскопический доступ [96]. Для этих исследований характерны неоднородные группы сравнения, включающие в 60–80% случаев пациентов после дистальной резекции желудка (ДРЖ), реже после ПРЖ и ГЭ [121; 124; 206]. Неоднородность сравниваемых групп по объёму операции, исключение пациентов после ХТ и при наличии сопутствующих заболеваний приводит к смещению результатов исследований в пользу ПУВ. Результаты исследований авторов из стран Азии не применимы к европейской популяции пациентов, где преобладают местно-распространённые формы РЖ, у 30–60% пациентов проводится ХТ [105; 157; 222].

При сравнении протоколов ПУВ, представленных разными авторами, отмечается более полное соблюдение рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ [240]. Этот факт указывает на необходимость изучения эффективности и безопасности специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ.

1.3 Специфические для хирургии рака желудка элементы программы ускоренного восстановления

Предоперационная коррекция питательного статуса

Пациенты с РЖ находятся в группе риска по развитию алиментарной недостаточности ещё до операции, что связано как с особенностями самой опухоли, так и побочными эффектами ХТ (дисфагией, мальабсорбцией, мальдигестией, мукозитом). Алиментарная недостаточность отмечается у 65–85% пациентов с РЖ [233]. Более половины онкологических пациентов находятся в состоянии астении или преастении, почти у 30% пациентов с раком желудка выявляется саркопения [56; 226]. Исходная алиментарная недостаточность ассоциирована с повышенным риском осложнений и летальности в послеоперационном периоде, снижением толерантности к противоопухолевому лечению и качества жизни, увеличению затрат на лечение [202].

В 2009 г. Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) предложено единое определение алиментарной недостаточности, которое позволяет выявить тех пациентов, которые нуждаются в предоперационной нутритивной поддержке [115]. С практической позиции об алиментарной недостаточности следует говорить, когда объём потребляемой пищи в течение одной–двух недель не обеспечивает калораж более 500 ккал/сутки или не покрывает 75% энергетической потребности [112; 114]. Для раннего выявления и лечения пациентов с алиментарной недостаточностью следует оценивать антропометрические и лабораторные показатели, а также использовать апробированные

опросники и шкалы [233].

Оценка алиментарной недостаточности, риска её развития и подбор способов коррекции должны проводиться на амбулаторном этапе, начиная с момента первого обращения пациента за специализированной медицинской помощью [11; 39; 201]. Среди всех скрининговых инструментов алиментарной недостаточности лучшим предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде является Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), основанный на оценке индекса массы тела (ИМТ), объёма употребляемой пищи, непреднамеренной потере массы тела в течение последних трёх месяцев и тяжести заболевания [119]. Российские и международные рекомендации включают оценку алиментарной недостаточности по NRS-2002 [17; 25; 110; 130].

Цель нутритивной поддержки заключается в улучшении питательного статуса, метаболизма, соблюдении режима противоопухолевого лечения, улучшении качества жизни и течения болезни [223]. При выявлении алиментарной недостаточности необходимо отложить плановое хирургическое вмешательство на семь–десять дней для проведения нутритивной поддержки [26; 39]. При наличии умеренной или выраженной алиментарной недостаточности периоперационная нутритивная поддержка в течение семи дней до и после операции улучшает питательный статус, эффективно снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений (пневмония и раневые осложнения) и улучшает восстановление пациентов с алиментарной недостаточностью [93]. Предоперационная нутритивная поддержка у пациентов без исходной алиментарной недостаточности не показала преимуществ [115].

Одним из критериев риска развития алиментарной недостаточности в послеоперационном периоде является ожидаемый период голодания более пяти дней или потребление пищи менее 50% от рекомендованного объёма в течение семи дней и более [109; 113]. Пациенты с РЖ и раком пищевода даже без исходного нарушения питательного статуса относятся к группе риска развития алиментарной недостаточности в послеоперационном периоде, поэтому им показано проведение нутритивной поддержки до начала лечения. Предоперационная нутритивная поддержка предполагает использование гиперкалорических питательных смесей с повышенными вкусовыми качествами (сипинги). Рекомендуемый протокол предоперационной нутритивной поддержки предусматривает проведение сипингового питания из расчета 25 ккал/кг веса тела в сутки, что составляет около 400–600 мл ежедневно в течение 7–14 дней до операции. При невозможности перорального или энтерального питания, рекомендовано проведение парентерального питания [173; 178].

Иммунное питание, обогащённое аргинином, глутамином, омега-3-жирными кислотами и нуклеотидами, может приводить к снижению частоты инфекционных осложнений у пациентов с исходной алиментарной недостаточностью, но уровень доказательности низкий

[186]. Ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), мета-анализов и рекомендаций тематических обществ (ESPEN, немецкого общества нутритивной медицины DGEM, Северо-Американского конгресса по питанию в хирургии) подчёркивают обоснованность назначения перорального или энтерального иммунного питания у пациентов с РЖ в течение пяти–семи дней до операции и в течение послеоперационного периода [88; 223; 237; 259].

Скрининг алиментарной недостаточности необходимо проводить в динамике после операции для контроля эффективности и коррекции схемы нутритивной поддержки [37]. Скрининг алиментарной недостаточности должен быть основан на комплексной оценке клинических и лабораторных показателей [233].

Лапароскопический доступ и уменьшение операционной травмы в хирургии рака желудка

Одним из важных аспектов ПУВ является минимизация операционной травмы. Большой объём хирургической травмы сопровождается угнетением иммунной системы [131]. Объём операционной травмы зависит от типа доступа, объёма резекции, продолжительности операции и объёма кровопотери [3; 192].

Лапароскопия была впервые применена в хирургическом лечении РЖ в 1994 г. [167]. Международный опыт указывает на преимущества лапароскопического доступа в отношении качества жизни и скорости функционального восстановления [135; 207]. Общество ERAS с высокой степенью доказательности рекомендует лапароскопический доступ при ДРЖ при раннем РЖ. Однако рекомендация основана на оценке результатов шести мета-анализов, включающих 40 исследований из стран Азии [41; 151; 161; 168; 180; 181]. При этом европейским авторам принадлежит только одно исследование, включающее 59 пациентов [166]. Рекомендации по применению лапароскопического доступа при местно-распространённом РЖ и при выполнении ГЭ обладают низким уровнем доказательности.

Требованием ПУВ является минимизация операционной травмы, которая обеспечивается не только лапароскопическим доступом, но и уменьшением кровопотери и продолжительности операции [131; 192]. Лапароскопический доступ в основном применяется при выполнении дистальной резекции желудка при раннем РЖ, реже — при местно-распространённых опухолях [41; 151; 161; 168; 170; 180; 181]. Лапароскопическая гастрэктомия (ЛГЭ) при местно-распространённом РЖ является технически трудным вмешательством, может сопровождаться большей частотой несостоятельности эзофагоэноанастомоза (ЭЕА) по сравнению с открытой гастрэктомией (ОГЭ) [176]. Однако применение ПУВ доказало безопасность и эффективность в открытой и лапароскопической хирургии РЖ [179]. Эффективность и безопасность ПУВ в лапароскопической хирургии РЖ показана в мета-

анализе M. Li et al. [140]. Однако только в двух из шести исследований в группы сравнения включены пациенты после ЛГЭ.

Наиболее обсуждаемыми вопросами в отношении лапароскопического доступа являются хирургическая безопасность и онкологическая адекватность. Исследователи из стран Азии отмечают снижение частоты послеоперационных осложнений при лапароскопическом доступе [160]. При этом результаты ряда исследований указывают на некоторое повышение частоты несостоятельности ЭЕА при ЛГЭ [176; 198]. Большинство исследований, сравнивающих результаты лапароскопических и открытых операций, включают одновременно пациентов после ДРЖ и ГЭ [165]. Мета-анализ 14 европейских исследований показал равнозначную хирургическую безопасность и онкологическую адекватность лапароскопического доступа, однако в исследованиях чаще выполнялась ДРЖ (61%) [159]. Неоднородные группы сравнения с преобладанием ДРЖ являются предпосылкой к смещению результатов исследований в пользу лапароскопического доступа.

Опубликованы два проспективных РКИ, оценивающих результаты ЛГЭ [184; 191]. Результаты китайского исследования CLASS-02 показали отсутствие статистически значимой разницы в частоте послеоперационных осложнений после ЛГЭ при I стадии РЖ при условии проведения операций опытным хирургом [184]. Исследование не выявило статистически значимых различий по времени активизации, срокам отхождения газов, началу приёма жидкостей, продолжительности госпитализации. Европейское мультицентровое РКИ включало 96 пациентов после ХТ [191]. Результаты исследования не показали статистически значимой разницы в частоте осложнений, скорости функционального восстановления, сроках начала питания, продолжительности госпитализации и онкологических результатах (число удалённых лимфоузлов и однолетняя выживаемость). Небольшие исследования отечественных и европейских авторов демонстрируют приемлемые ближайшие результаты ЛГЭ с частотой осложнений 5,8–38% и несостоятельности ЭЕА 3,1–7,5% [21–23; 36; 129; 156].

Вопрос адекватности лапароскопического доступа с точки зрения онкологических исходов лечения вызывает много дискуссий в хирургии РЖ. Крупные исследования подтверждают безопасность и онкологическую адекватность лапароскопической хирургии раннего и местно-распространённого РЖ при выполнении ДРЖ и ГЭ, в том числе после ХТ [89; 90; 164; 175; 208; 228]. ЛГЭ при местно-распространённом РЖ является технически сложным вмешательством, может сопровождаться большей частотой несостоятельности ЭЕА и её выполнение в высокоспециализированных центрах с большим опытом таких операций обеспечивает хирургическую безопасность [176].

Стандартом хирургического лечения пациентов с местно-распространённым РЖ после ХТ является открытая операция. Небольшие исследования демонстрируют онкологическую

адекватность и хирургическую безопасность лапароскопического доступа при местно-распространённом РЖ после ХТ [154; 156; 162]. Европейское РКИ LOGICA (227 пациентов с ранним и местно-распространённым РЖ, 72% пациентов после ХТ), не выявило увеличения частоты послеоперационных осложнений, повторных госпитализаций и R1-резекций при лапароскопических операциях [163]. В исследовании европейских авторов U. Bracale et al. на основе метода псевдорандомизации использование лапароскопического доступа при выполнении ДРЖ и ГЭ после ХТ сопровождалось повышением частоты конверсий и частоты послеоперационных осложнений почти в два раза, особенно в группе пациентов старше 60 лет [132]. Проведение ХТ не является противопоказанием для выбора лапароскопического доступа в хирургии РЖ, однако необходимы масштабные многоцентровые рандомизированные исследования для подтверждения безопасности и онкологической адекватности.

Результаты применения лапароскопического доступа при ожирении существенно различаются, в том числе в связи с разным определением термина. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирению соответствует ИМТ более 30 кг/м², в странах Юго-Восточной Азии ожирением считается ИМТ более 25 кг/м² [35]. Азиатские авторы сообщают, что у пациентов с ожирением лапароскопический доступ сопровождается бóльшим числом технических трудностей, в шесть раз чаще выполняется расширение минилапаротомного доступа или конверсия на лапаротомию, чаще выполняется реконструкция на Ру-петле, но без снижения онкологической адекватности (одинаковое число удалённых лимфоузлов) и увеличения числа послеоперационных осложнений [152; 155]. Результаты подобных исследований следует экстраполировать на европейскую популяцию с осторожностью.

Продолжительность операции и объём кровопотери являются факторами, влияющими на тяжесть хирургической травмы. O. Harrison et al. выяснили, что в лапароскопической колоректальной хирургии продолжительность операции более 2,5 часов и кровопотеря более 500 мл статистически значимо увеличивали шансы увеличения продолжительности госпитализации более восьми дней в два и три раза соответственно [192]. Длительный карбоксиперитонеум приводит к развитию респираторного ацидоза, который, в свою очередь, увеличивает минутную вентиляцию лёгких, подавляет сократимость миокарда, вызывает лёгочную вазоконстрикцию и может усугубить правожелудочковую недостаточность [192]. Лапароскопический доступ при большой длительности операции и значительной кровопотере увеличивает операционную травму. Оценивать объём операционной травмы следует исходя не только из факта применения лапароскопического доступа, но и продолжительности операции и объёма кровопотери.

При всех преимуществах лапароскопического доступа следует отметить, что безопасность достигается только при прохождении длительной кривой обучения. Даже в азиатской популяции пациентов с преобладанием ранних форм РЖ для безопасного освоения лапароскопической ДРЖ хирургу требуется выполнение около 50 операций [150; 171], для ГЭ — до 100 операций [184; 216; 250]. Также лапароскопический доступ, даже в сочетании с ПУВ, увеличивает затраты на лечение [201].

Таким образом, проанализированные данные указывают на необходимость дальнейшего уточнения безопасности и целесообразности применения лапароскопического доступа при ГЭ в рамках ПУВ.

Отказ от установки зондов и дренажей

Рекомендации общества ERAS, основанные на анализе девяти РКИ и двух метаанализов, однозначно указывают на необходимость отказа от рутинной назогастральной/назоинтестинальной декомпрессии после операций на желудке [72]. Кохрейновский обзор показал, что у пациентов без рутинной установки зондов отмечалось меньшее число лёгочных осложнений, раннее восстановление функции ЖКТ, раннее начало перорального питания и более короткая продолжительность госпитализации [190]. Зонды увеличивают продолжительность послеоперационного пареза кишечника и замедляют сроки отхождения газов [260].

J. Weindelmayer et al. показали в мета-анализе (2897 пациентов), что отказ от установки дренажей может снижать число послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации без статистически значимой разницы в частоте несостоятельности анастомозов, повторных операций, установки дополнительного дренажа и повторных госпитализаций [231]. Профилактическая установка дренажа после ГЭ не способствует раннему выявлению осложнений, не влияет на частоту повторных операций или скорость функционального восстановления [47]. Тем не менее, установка зондов и дренажей всё ещё является распространённой практикой после операций на желудке [101].

Раннее возобновление перорального питания

По данным разных авторов, сроки раннего возобновления питания варьируют от шести–восьми часов до третьих суток после операции. В целом, под ранним началом перорального питания следует понимать употребление прозрачных жидкостей с нулевого–первого ПОД и постепенное расширение диеты на второй–третий ПОД [87; 125; 193]. Результаты мета-анализов и РКИ демонстрируют безопасность и клинические преимущества сокращения периода голодания после операций на желудке [53; 82; 139]. Рекомендации Общества ERAS предусматривают приём жидкостей и жидкой пищи по желанию пациента с первого ПОД

с последующим постепенным увеличением объёма по переносимости [72]. Энтеральное питание может быть начато в течение 6–12 часов после операции до восстановления адекватной перистальтики [80]. Раннее энтеральное питание обеспечивает сохранность слизистой оболочки тонкой кишки [24].

Ряд исследователей отмечают снижение числа общих и хирургических осложнений, сокращение сроков функционального восстановления, увеличение скорости восстановления моторной функции ЖКТ, снижение продолжительности госпитализации при раннем возобновлении перорального питания [33; 125; 139; 143].

Исследователи из стран Азии отмечают удовлетворительную переносимость раннего перорального питания у 70–90% пациентов [91; 92; 144; 201; 206]. По данным европейских авторов, переносимость раннего перорального питания составляет в среднем около 60% [97; 125; 229]. Основными причинами прекращения перорального питания являются: проявления дисфункции ЖКТ (12,7%), гастростаз или парез кишечника (9,2%) [144; 201].

Раннее начало перорального питания предпочтительнее для пациентов. Проспективное РКИ в колоректальной хирургии показало более высокую степень удовлетворённости пациентов по визуальной аналоговой шкале при начале приёма жидкостей с первого ПОД с последующим переходом на стандартную диету, по сравнению с пациентами, которые начали пероральное питание только после восстановления перистальтики кишечника [85]. Н. Nur et al. показали, что при начале приёма жидкой пищи на первый ПОД и мягкой пищи на третий ПОД после резекций желудка пациенты отмечали улучшение качества жизни в ранние сроки после операции за счет снижения утомления, тошноты и рвоты [87].

Необходимо учитывать, что при раннем возобновлении перорального питания и приёме пищи маленькими порциями пациенты могут не получать целевое количество калорий. Результаты мультицентрового РКИ NUTRIENT II показали, что начало перорального питания жидкой пищей на первый ПОД после миниинвазивной эзофагэктомии (ЭЭ) не оказало статистически значимого влияния на скорость функционального восстановления и характер осложнений, в том числе частоту несостоятельности анастомоза [79]. В то же время суточный калораж при пероральном питании, начатом с первого ПОД, был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов, получавших энтеральное питание через еюностому и начавших пероральное питание на пятый ПОД (1220 ккал и 1936 ккал соответственно, $p < 0,001$). В первые два ПОД пероральное питание является недостаточным, поэтому целесообразно рассмотреть назначение парентерального питания для достижения суточного калоража [122; 201].

Пациенты, не достигающие 60% расчётного суточного калоража в течение недели после операции, должны получать нутритивную поддержку, предпочтительней путём назначения

высокоэнергетических сипинговых смесей [178]. Установка НИЗ показана только при невозможности перорального питания, а парентеральное питание — при нарушении функций ЖКТ [109; 111; 113]. Рекомендации ESPEN предусматривают назначение парентерального питания при потреблении пищи менее 60% от необходимого калоража в течение 10 дней и более [115]. Пациенты с выраженной алиментарной недостаточностью нуждаются в более интенсивной нутритивной поддержке как до, так и после операции [109; 113].

Таким образом, начатое на первый–третий ПОД пероральное питание сопровождается большей удовлетворённостью пациента без увеличения частоты осложнений, но в то же время может не обеспечивать целевой калораж. В послеоперационном периоде для избежания недостаточности питания необходим контроль объёма и калоража потребляемой пищи. При выявлении недостаточности перорального питания необходимо своевременное дополнительное назначение сипинговых смесей или парентерального питания до достижения целевого калоража [109; 115].

Доказательства преимуществ раннего перорального питания в хирургии РЖ получены из исследований, включающих в основном пациентов после ДРЖ [87; 139; 193]. При анализе литературы не обнаружено проспективных РКИ, оценивающих безопасность раннего перорального питания после ГЭ. Изучение безопасности раннего начала перорального питания после ГЭ является актуальной задачей.

С-реактивный белок в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений

Тенденция к широкому внедрению в клиническую практику ПУВ диктует повышенные требования к хирургической безопасности, которая обеспечивается ранним выявлением осложнений и соответствующим изменением тактики лечения. Мультимодалное послеоперационное обезболивание, профилактика ПОТР маскируют классические клинические признаки развивающихся осложнений. Своевременное выявление послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА может быть затруднено в связи со стёртой клинической симптоматикой и невысокой информативностью стандартных биомаркёров (лейкоцитоз) и физиологических показателей (тахипноэ, тахикардия, лихорадка) [107; 185; 239; 243]. Медиана развития несостоятельности ЭЕА составляет 7,5 дней (2–13 дней) [107; 185; 220; 221]. Концентрация лейкоцитов в крови до четвёртого ПОД не является специфичным маркёром в отношении развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА [195]. Абсолютное число лейкоцитов в крови нарастает в течение первых суток после операции и может достигать нормальных значений к четвёртому–пятому ПОД, но их уровень не всегда повышается одновременно с развитием инфекционных осложнений [48; 195]. Определение концентрации других маркёров воспаления

(прокальцитонин, интерлейкин-6) требует дальнейшего уточнения и является более дорогим методом, чем определение концентрации С-РБ [59; 200; 203].

Наиболее простым, доступным и надёжным методом маркером инфекционных осложнений в послеоперационном периоде является С-РБ в плазме или сыворотке крови [5–7; 76]. С-РБ впервые описан в 1930 г. как компонент воспалительного ответа в острой фазе. Активированные макрофаги и моноциты в месте развития воспаления синтезируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), которые запускают синтез С-РБ в клетках печени [5; 7; 255]. С-РБ выступает как защитный фактор против инфекций, способствуя связыванию системой комплемента инородных и повреждённых клеток и потенцируя их фагоцитоз макрофагами.

У всех пациентов в течение первых шести часов после хирургического вмешательства отмечается резкое нарастание концентрации С-РБ, которая достигает пика ко второму или третьему ПОД [158]. При неосложнённом течении послеоперационного периода происходит последующее прогрессивное снижение с достижением нормальных значений в течение месяца после вмешательства. При инфекционных осложнениях отмечается более высокий уровень С-РБ и нарастание в течение нескольких часов после начала развития осложнений [73; 128; 138; 158; 182]. Соответственно, нарастание концентраций С-РБ в динамике является предиктором инфекционных осложнений [212]. S. Lee et al. показали, что наиболее статистически значимыми предикторами осложнений > II степени по Клавьен-Диндо являются снижение концентрации С-РБ менее чем на 38,1% между третьим и пятым ПОД или менее чем на 11,1% между вторым и третьим ПОД [212].

По данным J. Csendes et al., при неосложнённом течении послеоперационного периода после ГЭ отмечается разнонаправленная динамика уровня С-РБ и лейкоцитов. Так, уровень лейкоцитов достигает пика на первый ПОД со средними значениями $13,8 \pm 4,6$ тыс/мл с последующим снижением до нормальных значений к пятому ПОД, а уровень С-РБ достигает пиковых значений $144,64 \pm 44,84$ мг/л к третьему ПОД, с последующим снижением, но не достигает нормальных значений к пятому ПОД [73].

Для выявления пороговых уровней С-РБ при развитии осложнений в хирургии РЖ проведён поиск полнотекстовых англоязычных публикаций по базам данных PubMed, Elsevier, Cochrane по ключевым словам «C-reactive protein», «gastric cancer», «gastrectomy», «infective complications», «anastomotic leakage» и по базам данных eLibrary и Cyberleninka по ключевым словам «С-реактивный белок», «рак желудка», «гастрэктомия», «инфекционные осложнения», «несостоятельность анастомоза», за период времени с 01.01.2000 по 31.12.2020. В анализ включены исследования, содержащие характеристики операций, послеоперационных осложнений и уровни С-РБ при развитии осложнений с показателями чувствительности

и специфичности. Поиск выявил 12 исследований, оценивающих прогностическую роль С-РБ при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА после ГЭ. Результаты исследований обобщены в Таблице А.1.

В представленных исследованиях пороговый уровень С-РБ как предиктора развития инфекционных осложнений или несостоятельности анастомоза существенно различается. Диагностически значимый уровень С-РБ при развитии инфекционных осложнений составляет от 83 мг/л на 5 ПОД до 316 мг/л на 3 ПОД [77; 195; 214; 258]. Вероятно, что разница в уровнях С-РБ в приведённых исследованиях обусловлена включением пациентов после неравнозначных по объёму операций (резекция пищевода, ГЭ, ДРЖ), разной классификацией осложнений и разными сроками проведения анализа. В опубликованном ранее исследовании, включившем только пациентов после ГЭ, выявлено, что на развитие инфекционных осложнений может указывать концентрация С-РБ выше 100 мг/л на четвёртый ПОД ($p < 0,001$), а на развитие несостоятельности ЭЕА — концентрация С-РБ выше 167 мг/л на пятый ПОД ($p = 0,001$) [34]. R. Warschkow et al. указывает на то, что показатели С-РБ необходимо интерпретировать в контексте целостной клинической картины [77].

Роль С-РБ как показателя стресс-ответа организма на хирургическое вмешательство не доказана. Ряд исследователей отмечают более низкий уровень в рамках ПУВ по сравнению со стандартным подходом [100; 123; 201]. J. Hu et al. показали, что при ДРЖ сочетание лапароскопического доступа и ПУВ сопровождается более низким уровнем С-РБ по сравнению с открытым доступом в рамках ПУВ, что указывает на уменьшение хирургического стресса [201]. Другие исследователи не обнаружили статистически значимых различий в уровнях С-РБ при сравнении ПУВ и стандартной тактики периоперационного ведения [158]. Небольшое число осложнений при ДРЖ в этих исследованиях могло сглаживать разницу в уровнях С-РБ. Поэтому целесообразно сравнение уровней С-РБ как показателя стресс-ответа организма проводить в группах пациентов без осложнений.

Таким образом, отсутствие снижения или нарастание концентрации С-РБ в послеоперационном периоде главным образом связано с развитием инфекционных осложнений. Уровень С-РБ как показатель стресс-ответа организма на операционную травму зависит от объёма операции и сроков проведения анализа.

Аудит результатов

Аудит результатов подразумевает оценку эффективности, безопасности и полноты соблюдения ПУВ. Эффективность ПУВ определяется по показателям функционального восстановления, а безопасность — по частоте и степени тяжести осложнений в сравнении со стандартным подходом.

Ряд авторов используют продолжительность госпитализации как показатель эффективности ПУВ [206; 211]. Однако продолжительность госпитализации определяется социальными факторами или требованиями страховых компаний, поэтому она не позволяет достоверно сравнить эффективность ПУВ в разных стационарах [84; 106; 145; 187; 206; 224]. Продолжительность госпитализации может служить показателем эффективности ПУВ в одном стационаре. В рамках ПУВ по сравнению со стандартным подходом сроки функционального восстановления и планируемые сроки выписки могут быть ниже при одинаковой реальной продолжительности госпитализации [187]. Соответственно, критерием эффективности ПУВ следует считать сроки функционального восстановления.

Для классификации осложнений принята шкала Клавьен-Диндо [78; 116; 242]. Большинство исследований, оценивающих результаты лечения с применением классификации Клавьен-Диндо, содержат информацию о степени тяжести наиболее серьёзного послеоперационного осложнения, при этом менее тяжёлые осложнения могут не учитываться в анализе [176; 244; 245].

Для суммарной оценки тяжести всех послеоперационных осложнений у каждого пациента в 2013 г. разработан комплексный индекс осложнений (CCI — comprehensive complication index) [244]. Комплексный индекс осложнений представляет собой непрерывную шкалу для ранжирования степени тяжести любой комбинации осложнений от 0 до 100. Каждой степени тяжести осложнения по Клавьен-Диндо присвоен определённый весовой коэффициент, рассчитанный как медиана референсных значений степени тяжести от 0 до 100, полученных при опросе врачей и пациентов. Комплексный индекс осложнений обладает более сильной корреляционной связью с продолжительностью госпитализации и повторными хирургическими вмешательствами, чем классификация осложнений по Клавьен-Диндо [46; 245]. Кроме того, комплексный индекс осложнений является независимым предиктором прогноза: в группе пациентов с осложнениями II–IV степени по Клавьен-Диндо выявлены статистически значимые различия пятилетней общей и канцер-специфической выживаемости при комплексном индексе осложнений $\geq 32,15$ и $< 32,15$ (74,9% и 47,5% соответственно, $p = 0,0003$) [251]. Европейский регистр GASTRODATA включает комплексный индекс осложнений для оценки результатов лечения пациентов с РЖ [137]. Определение комплексного индекса осложнений наряду с классификацией Клавьен-Диндо полноценно описывает тяжесть всех послеоперационных осложнений и является эффективным подходом для оценки хирургической безопасности ПУВ.

Определение полноты соблюдения ПУВ представляет собой эффективный подход к проведению аудита результатов. В целом, в хирургии РЖ отмечается тенденция к полному соблюдению рекомендаций общего характера и в меньшей степени — к соблюдению специфических рекомендаций [11; 49; 70]. Протоколы и методика определения полноты

соблюдения ПУВ различаются у разных исследователей. Ряд авторов определяют степень соблюдения ПУВ как долю выполненных пунктов программы от запланированных [50; 55; 69; 70; 157]. Другие авторы принимают за степень соблюдения ПУВ долю пациентов, у которых своевременно выполнены все заранее определённые пункты ПУВ [54; 104; 172]. В исследовании J. Hammond et al. степень соблюдения ПУВ определена как доля пациентов, выписанных на целевой день в соответствии с проведённой операцией — на седьмой ПОД после резекции пищевода и ГЭ [49].

В 2019 г. сообществами ERAS и ERAS-США разработан протокол для стандартизации представления результатов исследований по соблюдению ПУВ (RECOvER) [253]. Соблюдение ПУВ рекомендуется представлять как среднюю частоту соблюдения каждого компонента, а влияние степени соблюдения ПУВ на результаты лечения следует оценивать с помощью логистической регрессии [253].

Как ранее показали С.И. Ачкасов и соавт., некоторые компоненты ПУВ состоят из нескольких элементов. Поэтому для определения полноты соблюдения ПУВ необходима оценка каждого из элементов [3]. С.И. Ачкасов и соавт. разработали формулу для оценки степени соблюдения ПУВ в колоректальной хирургии, детализирующую качество выполнения каждого компонента. Каждый из 17 пунктов применяемой авторами программы содержит от одного до пяти подпунктов, кроме того каждый пункт характеризуется уровнем значимости от одного до трёх. Полнота соблюдения рассчитывается как сумма баллов в процентах от максимальной 35. Определение полноты соблюдения каждого из компонентов ПУВ подробно характеризует степень соблюдения ПУВ, однако в условиях многопрофильного стационара соблюдение и подсчёт всех пунктов могут быть невыполнимы за счёт организационных проблем.

В колоректальной хирургии применение ПУВ, включающей только четыре компонента (раннее удаление НГЗ и мочевого катетера, ранняя активизация, мультимодальная анальгезия, ранее начало питания) привело к снижению числа послеоперационных осложнений и улучшению функционального восстановления пациентов [252]. Ожидается, что более полное соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ (предоперационная нутритивная поддержка, минимизация операционной травмы, раннее начало перорального питания, раннее удаление дренажей) улучшит результаты лечения после ГЭ [9]. Таким образом, оценка полноты соблюдения специфических для хирургии РЖ компонентов может быть более эффективным подходом для проведения аудита.

Критерии выписки при ПУВ и стандартном протоколе не различаются, но ПУВ позволяет достичь этих критериев раньше [201]. Критериями выписки являются адекватная анальгезия пероральными препаратами, активность пациента и способность

к самообслуживанию, усвояемость перорального питания и возможность съесть более половины порции при питании общим столом, отсутствие патологических отклонений в физикальном статусе или лабораторных анализах как минимум в течение двух дней, а также отсутствие потребности в дополнительной инфузионной терапии и парентеральном питании, нормализация функции кишечника (регулярный стул), заживление раны и возможность пациента ухаживать за раной самостоятельно, балл по шкале Карновского более 80, желание пациента идти домой [100; 103; 106; 122; 127; 145; 158; 193; 206]. Преждевременная выписка без соответствующей проверки соответствия этим критериям может увеличивать риск повторных госпитализаций и летальных исходов [194]. По данным проспективного исследования О. Jeong et al., при применении ПУВ у пациентов после ДРЖ или ГЭ при неосложнённом течении послеоперационного периода уже на четвёртые сутки после операции у 64% пациентов отмечено соответствие критериям выписки и на шестые сутки — у 97% пациентов [145].

Одно из существующих опасений заключается в том, что ранние сроки выписки на седьмые–девятые сутки после операции являются фактором риска для повторных госпитализаций. Ретроспективный анализ результатов ГЭ у 2023 пациентов показал, что единственным независимым фактором риска повторных госпитализаций в течение тридцати дней с момента выписки является осложнённый послеоперационный период [136]. Другие факторы: пожилой возраст, высокий ИМТ, коморбидность или ГЭ — не оказывали статистически значимого влияния на частоту повторных госпитализаций в раннем послеоперационном периоде. Независимыми факторами риска повторных госпитализаций в отдалённые сроки после выписки (31–180 дней) являются нарушения питания после ГЭ и длительные (более 19 дней) сроки первичной госпитализации в результате осложнённого послеоперационного периода [256]. Таким образом, функциональное восстановление и соответствие критериям выписки может быть достигнуто в течение недели у большинства пациентов при применении ПУВ.

Проведение аудита подразумевает анализ причин отступления от запланированной ПУВ. Ряд авторов считает критерием несоблюдения ПУВ продолжительность госпитализации более целевой, в том числе при развитии осложнений, повторные операции, летальный исход, продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии более 24 часов, повторную госпитализацию в течение 30 дней после операции [84; 120; 247]. Частота несоблюдения ПУВ согласно данному определению составляет 18–40% [120; 247].

В качестве причин несоблюдения ПУВ авторы чаще всего указывают старческий возраст, ASA \geq III, большой объём внутривенной инфузии, открытую операцию или конверсию, позднее удаление мочевого катетера, активизацию после 1 ПОД [84; 92; 105; 120; 247].

В качестве независимых предикторов увеличения продолжительности госпитализации более 11 дней авторы отмечают выполнение ГЭ, продолжительность операции более пяти часов и кровопотерю более 50 мл [206]. Некоторые авторы указывают на то, что послеоперационные осложнения являются причиной отклонения от ПУВ. Как выяснили O. Harrison et al., в колоректальной хирургии продолжительность операции более 160 мин. и кровопотеря более 500 мл ассоциированы с худшим прогнозом и замедленным восстановлением, даже при наличии отработанной ПУВ [192].

Ряд исследований продемонстрировали корреляцию между онкологической выживаемостью и соблюдением ПУВ. U. Gustafsson et al. в ретроспективном исследовании показали, что в колоректальной хирургии при степени соблюдения ПУВ на 70% и более канцер-специфическая смертность снизилась на 42% [51]. J. Li et al. в мета-анализе 64 исследований показали, что послеоперационные осложнения статистически значимо снижают общую, безрецидивную и канцер-специфическую выживаемость в хирургии РЖ [133]. Более высокая степень соблюдения ПУВ и меньшая частота осложнений сопровождаются улучшением онкологических результатов лечения.

Оценка полноты соблюдения специфических для хирургии РЖ компонентов может быть эффективным подходом для проведения аудита ПУВ в многопрофильном стационаре. Выявление пациентов из групп риска несоблюдения ПУВ и развития осложнений является основой для безопасного соблюдения ПУВ. Для пациентов из групп риска целесообразно адаптировать ПУВ [92; 118].

1.4 Международный опыт применения программы ускоренного восстановления в хирургии рака желудка

Для изучения результатов применения ПУВ в мире проанализированы исследования, проведённые в странах Азии и Европы. Для анализа отобраны исследования, в которых приведено описание применяемой ПУВ, сравнение результатов лечения пациентов в рамках ПУВ и традиционного подхода после операций на пищеводе и желудке, а также оценивалось влияние элементов ПУВ на результаты хирургического лечения. Большинство исследований ПУВ в хирургии РЖ принадлежат исследователям из стран Азии (Китай, Япония, Южная Корея), поэтому в анализ включены только РКИ. Проспективных РКИ по изучению ПУВ в хирургии РЖ, опубликованных европейскими или американскими авторами, не обнаружено.

Всего проанализировано 28 исследований: 15 РКИ, проведённых в странах Азии (10 из Китая, два из Южной Кореи, два из Японии, одно из Индии), и 13 исследований ПУВ после операций на желудке и пищеводе (семь из РФ, два из Польши, два из Италии, одно из

США, одно из Канады). Соответствие исследований стандарту ПУВ представлено в Таблицах А.2 и А.5. Характеристики исследований и результаты лечения представлены в Таблицах А.3, А.4, А.6, А.7.

Необходимо отметить, что исследования ПУВ в странах Азии включают пациентов низкого операционного риска. Критериями исключения в этих исследованиях были: старческий возраст, выраженная сопутствующая патология, сниженный функциональный статус, выраженная недостаточность питания, наличие метастазов, выполнение паллиативных операций, операций по поводу рецидива РЖ, мультिवисцеральных резекций, состояние после химио- или лучевой терапии. Безопасность и эффективность ПУВ для пожилых пациентов изучена в трёх исследованиях [100; 124; 127]. Только в публикации S. Cao et al. отмечено, что пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями проходили предоперационную подготовку и была возможна индивидуализация плана лечения [100].

Кроме того, только в пяти исследованиях из Азии группы сравнения включали пациентов после равнозначных по объёму операций [100; 122; 187; 201; 224]. Из этих исследований только в двух эффективность и безопасность ПУВ изучена у пациентов после ГЭ: в исследовании F. Feng et al. — после ОГЭ [122] и в исследовании S. Cao et al. — после ЛГЭ у пожилых пациентов [100]. В остальные исследования включены пациенты одновременно после ДРЖ, ПРЖ и ГЭ. В исследования N. Fujikuni et al. и R. Tanaka et al. включены одновременно пациенты после открытых и лапароскопических операций [103; 206]. Только два исследования включали преимущественно пациентов с местно-распространённым РЖ [102; 158]. Преобладание в группах сравнения пациентов с ранним РЖ после ДРЖ, которая является менее травматичной операцией по сравнению с ГЭ, может приводить к искажению результатов лечения в пользу ПУВ. Также ряд авторов исключали пациентов из исследований при развитии послеоперационных осложнений, противопоказаниях к ранней выписке, конверсии доступа, гемотрансфузии при интраоперационной кровопотере или сомнениях хирурга в надёжности анастомоза [158; 188; 224].

В исследованиях европейских авторов преобладают пациенты с выраженной коморбидностью, ожирением, с местно-распространёнными формами РЖ после ХТ, чаще выполняется ГЭ [11; 98; 157; 229]. Высокий риск послеоперационных осложнений является причиной ограниченного применения специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ в странах Европы. Российские авторы также отмечают большую распространённость сопутствующих заболеваний в изучаемых группах пациентов [4; 29; 37; 38]. С учётом широкой распространённости сопутствующих заболеваний основной акцент российские авторы делают на мероприятия преабилитации и анестезиологические аспекты ПУВ. Рациональная предоперационная подготовка позволяет расширить критерии операбельности и безопасно

применять большинство компонентов ПУВ. Небольшие российские исследования демонстрируют эффективность отдельных компонентов ПУВ в хирургии рака пищевода, желудка и колоректальной хирургии без увеличения числа осложнений [3; 11].

Представленные протоколы ПУВ различаются по наполнению. В целом, среди исследователей из Азии и Европы отмечается тенденция к более полному соблюдению рекомендаций общего характера. В странах Азии наиболее распространёнными из специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ являются: отказ от рутинной установки НГЗ, отказ от рутинного дренирования брюшной полости, лапароскопический доступ и минимизация лапаротомного разреза. Протоколы ПУВ предусматривали приём жидкостей с нулевого–первого ПОД, начало перорального питания с первого–второго ПОД.

Сроки начала питания, по данным российских авторов, составили пять ПОД после проведения рентгеноскопии пищевода. В публикациях европейских авторов отмечалась тенденция к более раннему возобновлению перорального питания до третьего ПОД. Шесть групп европейских исследователей применяли лапароскопический доступ [29; 37; 98; 101; 157; 229]. Отказ от рутинной установки зондов входил в протокол ПУВ в трёх исследованиях [98; 101; 229]. Средняя частота отказа от установки зондов и дренирования брюшной полости составила около 50% [101].

Предоперационная коррекция питательного статуса является одним из немногих корригируемых факторов риска развития осложнений до операции. Предоперационная нутритивная поддержка снижает частоту послеоперационных осложнений, летальных исходов и продолжительность госпитализации у пациентов с исходной алиментарной недостаточностью или с высоким риском её развития [237]. Тем не менее только в двух исследованиях из Азии протоколы ПУВ включали предоперационную коррекцию алиментарной недостаточности [101; 201]. Среди европейских исследований предоперационная нутритивная поддержка входила в протоколы ПУВ в семи исследованиях [4; 8; 11; 37; 38; 98; 101]. Однако U. Romario et al. отметили, что нутритивная поддержка проводилась только у 5,6% пациентов при наличии исходной алиментарной недостаточности ($\text{NRS-2002} \geq 3$ баллов) у 24% пациентов [101]. Иммунное питание в периоперационном периоде входило в протокол ПУВ в исследованиях R. Tanaka et al. и F. Romario et al. [101; 206].

Парентеральное питание после операции входило в протокол ПУВ в трёх исследованиях из Азии и четырёх исследованиях европейских авторов [4; 11; 37; 38; 122; 201; 206]. Энтеральное питание через еюностому проводили с нулевого–первого ПОД в исследованиях В.Э. Хороненко и И.А. Тарасовой [11; 37]. Локальное обезболивание раны, в том числе с применением блока поперечного пространства живота (ТАР-блока), отмечено

в пяти исследованиях из Азии [100; 122; 123; 158; 224] и трёх европейских исследованиях [8; 157; 229]. Применение КПА отмечено только в четырёх исследованиях [121; 187; 188; 201].

Сроки наблюдения пациентов после выписки в 11 из 15 исследований азиатских авторов составили четыре недели. Из европейских авторов только в исследовании M. Pisarska et al. отмечено, что контакт с пациентами осуществлялся на первый и третий день после выписки [157].

Относительно небольшой опыт европейских авторов в лапароскопической хирургии РЖ, а также консерватизм подходов в отношении дренирования брюшной полости или раннего начала питания не позволяют достоверно оценить эффективность и безопасность ПУВ в хирургии РЖ в европейской популяции. Представленные результаты анализа указывают на необходимость дополнительной изучения особенностей применения специфических хирургических элементов ПУВ в европейской популяции пациентов.

Таким образом, по результатам РКИ, проведённых в странах Азии, возможная польза ПУВ для соматически ослабленных пациентов остаётся неясной. Ограниченное применение специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ, ретроспективный характер исследований и отсутствие проспективных РКИ для европейской популяции пациентов не позволяют сделать однозначный вывод о преимуществах ПУВ.

Результаты применения программы ускоренного восстановления

Во всех работах оценивались продолжительность госпитализации и частота послеоперационных осложнений. В большинстве исследований оценивались сроки восстановления функции кишечника, летальность, частота повторных госпитализаций. В некоторых — частота несостоятельности ЭЕА, частота осложнений > III степени, сроки начала перорального питания. В исследованиях европейских авторов M. Pisarska et al. и U. Romario et al. оценивалась полнота соблюдения ПУВ [101; 157].

В 11 исследованиях из Азии ПУВ приводила к более быстрому восстановлению функции кишечника. ПУВ не влияла на скорость восстановления функции кишечника после ДРЖ и у пациентов старческого возраста [127; 201; 206; 224].

Во всех исследованиях не выявлено статистически значимого увеличения числа осложнений в группах ПУВ по сравнению со стандартным подходом. Снижение частоты осложнений при ПУВ отмечено в трёх исследованиях [100; 122; 206]. При этом только в четырёх исследованиях осложнения приведены в соответствии с классификацией Клавьен-Диндо [100; 106; 201; 206].

В 14 исследованиях из Азии отмечено статистически значимое снижение продолжительности госпитализации. S. Kang et al. отмечают, что при отсутствии статистически значимых различий в реальной продолжительности госпитализации, планируемая

продолжительность госпитализации при лапароскопической ДРЖ и ПУВ была ниже, чем при стандартном подходе [187]. J. Hu et al. выявили статистически значимое снижение продолжительности госпитализации при сочетании лапароскопической ДРЖ и ПУВ по сравнению с открытой ДРЖ, а также продолжительности госпитализации при лапароскопической ДРЖ по сравнению с открытой ДРЖ [201].

Применение ПУВ не приводило к повышению частоты повторных госпитализаций. Только в исследовании J. Vu et al. у пациентов старческого возраста при применении ПУВ отмечалось статистически значимое повышение частоты повторных госпитализаций (19% и 5%) в результате гастростаза, кишечной непроходимости, несостоятельности анастомозов или инфекционных осложнений [127].

В шести исследованиях продемонстрирован экономический эффект ПУВ, заключающийся в статистически значимом снижении стоимости лечения по сравнению с традиционным подходом [122–124; 127; 201; 206]. Два исследования не показали статистически значимой разницы в стоимости лечения: исследование J. Vu et al. для пациентов старческого возраста и J. Kim et al. для лапароскопической ДРЖ [127; 224].

Влияние ПУВ на обмен веществ, питательный статус и состав тела продемонстрировано в четырёх исследованиях [103; 124; 188; 206]. ПУВ способствовала сохранению массы тела и мышечной массы после операции [188; 206]. Другое исследование не показало преимуществ раннего начала перорального питания в отношении питательного статуса на основании показателей альбумина [103]. Влияние ПУВ и предоперационной углеводной нагрузки на инсулинорезистентность изучено в трёх исследованиях [37; 103; 188]. Показатель инсулинорезистентности (НОМА-индекс) в раннем послеоперационном периоде (на первый и четвёртый ПОД) были ниже при ПУВ. Представленные результаты указывают на благоприятное влияние ПУВ на обмен веществ, инсулинорезистентность и сохранение массы тела.

В двух исследованиях показано более высокое качество жизни при лечении в рамках ПУВ [123; 224]. В трёх исследованиях отмечено статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде в рамках ПУВ [122; 123; 187]. Напротив, в другом исследовании не выявлено статистически значимой разницы по показателям качества жизни, связанного со здоровьем [103]. Представленных результатов недостаточно для того, чтобы сделать выводы об улучшении качества жизни и уменьшении болевого синдрома при лечении в рамках ПУВ.

Ряд авторов отмечают снижение воспалительных маркёров (лейкоцитоза, С-РБ, ИЛ-6) при соблюдении ПУВ [37; 100; 122–124; 188; 201]. В одном исследовании показано

благоприятное влияние ПУВ на восстановление функции иммунной системы путём определения уровня экспрессии антигенов HLA-DR на моноцитах [100].

При оценке уровня С-РБ как показателя стресс-ответа организма нужно учитывать, что в приведённых исследованиях более высокий уровень С-РБ в группах контроля мог отражать более высокую частоту осложнений. Таким образом, уровни С-РБ для изучения стресс-ответа организма следует сравнивать в группах пациентов без осложнений.

Программа ускоренного восстановления у пациентов пожилого и старческого возраста

Применение ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста является актуальной темой. Согласно определению ВОЗ, возраст старше 60 лет является пожилым, а возраст старше 75 лет — старческим. В 2018 г. в России РЖ занял третье место по заболеваемости в возрастной группе 70–74 г. (6,34%), и второе место в возрастной группе старше 85 лет (8,37%) [15]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 1990 по 2010 гг. доля оперированных по поводу РЖ пациентов старческого возраста (75–89 лет) увеличилась почти в 3 раза (с 2,8% до 7,8%) [16].

Результаты применения ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста неоднозначны [100; 124; 127]. Порог старческого возраста в разных исследованиях может составлять 70 или даже 65 лет [153]. Авторы двух исследований указывают, что ПУВ может безопасно применяться у пожилых пациентов (старше 60 и 65 лет) [100; 124]. В этих исследованиях показано благоприятное влияние ПУВ на питательный и иммунный статус. В другом исследовании у пациентов старше 75 лет раннее начало перорального питания в рамках ПУВ по сравнению с группой пациентов моложе 75 лет приводило к повышению частоты тошноты и рвоты, гастростаза, динамической кишечной непроходимости и повторных госпитализаций [127]. Авторы не выявили преимуществ ПУВ для пациентов старческого возраста в отношении сокращения сроков и стоимости лечения. Мета-анализ 11 исследований (3275 пациентов из Кореи и Японии) показал, что у пациентов старческого возраста, по сравнению с более молодыми, вне ПУВ лапароскопический доступ сопровождался замедленным восстановлением перистальтики кишечника, более высоким риском общих послеоперационных, нехирургических и лёгочных осложнений, увеличением продолжительности госпитализации [153].

С возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, прямо пропорциональное риску послеоперационных осложнений [142; 226]. Однако при более высокой частоте послеоперационных осложнений пациенты старше 80 лет имеют сравнимую канцер-специфическую выживаемость [234]. У пациентов пожилого и старческого возраста постгастрэктомические нарушения на фоне сниженного резерва организма затрудняют адекватное восстановление и приводят к ухудшению качества жизни и функционального статуса в течение года после операции [16]. ПУВ для пациентов пожилого и старческого

возраста должна включать дооперационную оценку сопутствующих заболеваний, операционного риска и возможность индивидуальной адаптации протокола [100]. Для пациентов пожилого и старческого возраста, особенно с низким функциональным статусом, предпочтительным будет применение персонализированного подхода.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методология исследования

В ретроспективное исследование включено 120 пациентов. Критерии включения в исследование: верифицированный РЖ; выполнение ГЭ; наличие данных об исходных характеристиках пациентов, выполненных операций, течении послеоперационного периода, показателях С-РБ после операции. В исследование не включались пациенты, оперированные по экстренным показаниям. Все операции проводились в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. и в Клинической больнице №1 АО «Группа компаний «Медси» (г. Москва) с 2017 по 2019 гг. одной командой хирургов. Информация получена из проспективно заполняемой базы, включающей данные об исходных характеристиках пациентов, выполненных операциях, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» (протокол № 012–2019 от 27 декабря 2019 г.).

Работа выполнена в два этапа. На первом этапе оценивалась безопасность хирургических аспектов ПУВ (лапароскопический доступ, раннее начало перорального питания), изучена роль С-РБ в ранней диагностике послеоперационных инфекционных осложнений, несостоятельности ЭЕА. При оценке безопасности лапароскопического доступа и раннего начала перорального питания для адекватного сопоставления групп пациентов и устранения влияния конфаундеров использовался метод псевдорандомизации. С учётом возможного выбора хирургом лапароскопического доступа и раннего начала перорального питания для пациентов с низкой частотой сопутствующих заболеваний следует ожидать улучшение результатов лечения у таких пациентов. При использовании псевдорандомизации были сформированы две новые уравновешенные по исходным характеристикам группы сравнения, что позволило объективно оценить результаты лечения.

На втором этапе определена частота соблюдения каждого из специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ и степень соблюдения ПУВ для каждого пациента. В исследовании учитывались восемь специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ. Степень соблюдения ПУВ рассчитывалась исходя из количества выполненных элементов из максимального количества. Изучено влияние каждого из применяемых элементов ПУВ и степени соблюдения ПУВ на развитие осложнений и на продолжительность госпитализации. Схема исследования представлена на Рисунке 2.1.

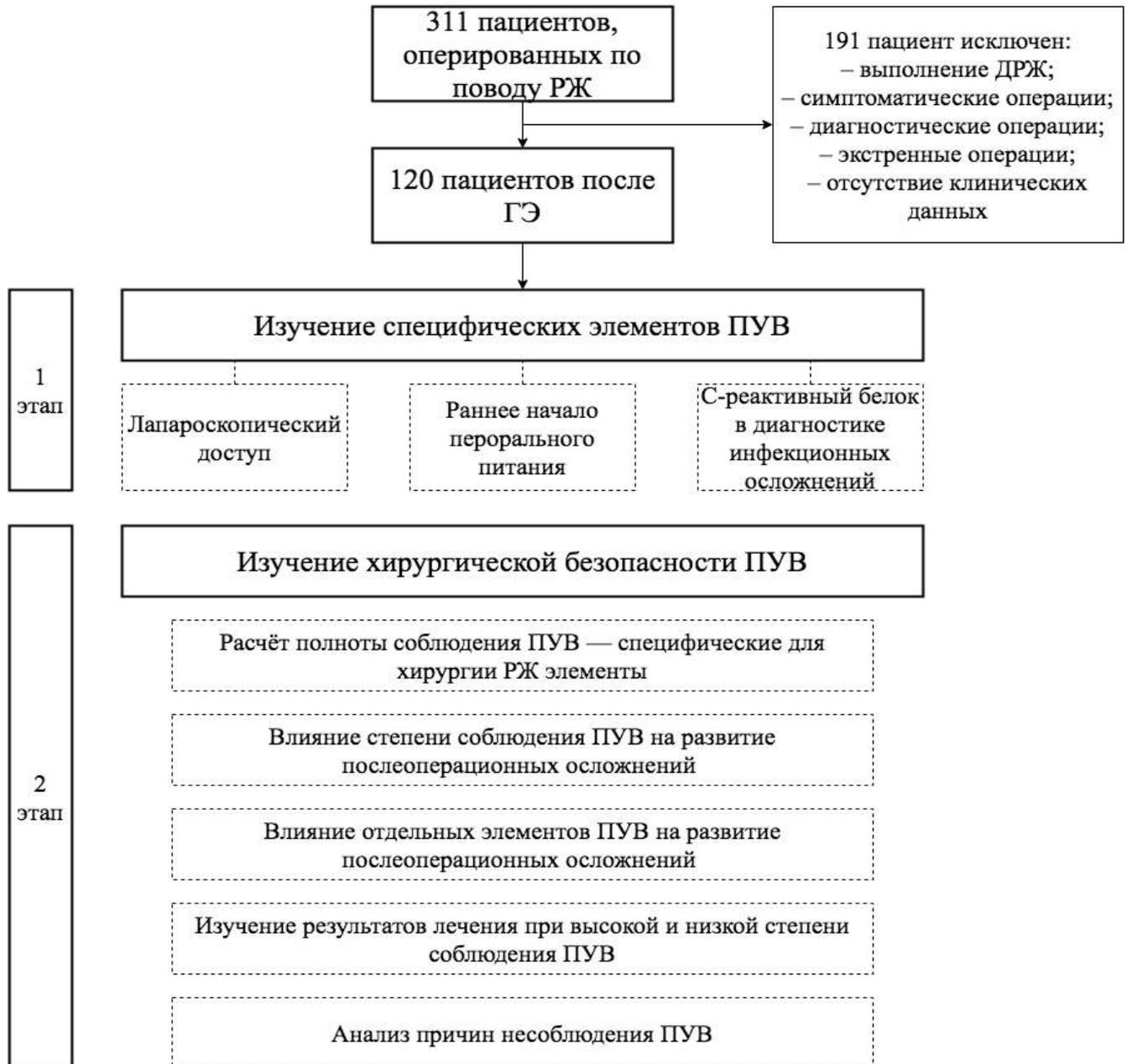


Рисунок 2.1 – Схема проведённого исследования

Оценка эффективности (продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность госпитализации, сроки восстановления функции кишечника, уровень С-РБ как показателя хирургического стресса) и хирургической безопасности (число осложнений и степень тяжести осложнений по Клавьен-Диндо, комплексный индекс осложнений) ПУВ проводилась в двух группах сравнения — при степени соблюдения ПУВ $< 62,5\%$ (одинчетыре выполненных элемента из восьми) и $\geq 62,5\%$ (пять и более выполненных элементов из восьми). За разделяющее значение принята медиана степени соблюдения ПУВ. Для устранения различий

по исходным характеристикам пациентов и создания сопоставимых групп сравнения использовался метод псевдорандомизации.

Изучена роль исходных характеристик пациентов как факторов риска низкой степени соблюдения комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ. Построены прогностические модели выявления пациентов из группы риска низкой степени соблюдения ПУВ и развития тяжёлых послеоперационных осложнений.

2.2 Методы предоперационного обследования

Обследование пациентов на амбулаторном этапе начиналось с оценки физического, функционального и питательного статуса, сопутствующей патологии. Всем пациентам выполняли эзофагогастроскопию (ЭГДС) с биопсией. В схему предоперационного обследования входило определение уровня онкомаркёров СЕА, СА 19–9 и СА 72–4. Стадирование опухоли проводилось на основании данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости (ОБП) с внутривенным контрастированием по желудочному протоколу (наполнение желудка 400–500 мл воды перед исследованием). При необходимости проводилось эндоскопическое ультразвуковое исследование для оценки глубины поражения стенки желудка. При опухолях II стадии и выше по данным ЭГДС и КТ (сT1+N0M0 или сT1N+M0) в стандарт диагностики входила диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов. При отсутствии диссеминации опухоли по брюшине пациентам назначали три курса ХТ по схемам EOX, EOF или четыре–восемь курсов FLOT с последующей оценкой опухолевого ответа по данным КТ. При выявлении метастатического процесса пациенты получали химиотерапию (8–12 курсов) с последующей оценкой эффекта и определением показаний для циторедуктивных операций.

Всем пациентам назначалось стандартное предоперационное обследование, включающее лабораторные анализы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня альбумина и электролитов, общий анализ мочи, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, анализы на гепатиты, ВИЧ и сифилис), электрокардиографию (ЭКГ), консультацию терапевтом. Все пациенты осмотрены анестезиологом амбулаторно. По показаниям назначались консультации специалистов (кардиолог, невролог, эндокринолог, пульмонолог) и дополнительные лабораторные и инструментальные обследования: гликемический профиль, С-пептид, тромбоэластограмма, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей, УЗДС брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочные тесты (тредмил-тест, велоэрогметрия, стресс-

эхокардиография), коронарография, фиброколоноскопия, магнитно-резонансная томография. При выявлении клинически значимых сопутствующих заболеваний их лечение проводилось амбулаторно или при госпитализации в профильный стационар.

Стадирование проводилось согласно классификации TNM седьмого издания (UICC TNM, 7th edition, 2009), с 2018 г. по классификации восьмого издания (UICC TNM, 8th edition, 2017). При анализе базы данных у всех пациентов стадирование опухолей проведено согласно восьмому изданию классификации UICC TNM.

Оценка физического состояния пациентов перед операцией оценивалась с помощью классификации ASA (American society of anesthesiologists — Американское общество анестезиологов) (Таблица Б.1).

Оценка функционального статуса пациентов проводилась с использованием шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [86]. Шкала ECOG оценивает уровень функционального состояния пациента в плане повседневной деятельности и физической активности (Таблица Б.2).

Исходная недостаточность питания оценивалась на амбулаторном этапе в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и риска алиментарной недостаточности на основании NRS-2002 (Nutritional Risk Screening). ИМТ определяли по формуле Кетле (2.1):

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{h^2}, \quad (2.1)$$

где m — масса тела в кг;

h — рост в метрах.

Пороговые значения ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) в соответствии со стандартами ВОЗ приведены в Таблице Б.3.

Скрининг NRS-2002 основан на двухэтапной оценке питательного статуса пациента [110]. Схема скрининга NRS-2002 согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN) приведена в Таблице Б.4.

Для оценки сопутствующих заболеваний использовали индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст [42; 52]. При вычислении индекса коморбидности Чарльсон суммируются баллы за возраст и сопутствующие заболевания. За каждые 10 лет жизни после 40 добавляется по одному баллу: < 50 лет — ноль баллов, 50–59 лет — один балл, 60–69 лет — два балла, 70–79 лет — три балла, ≥ 80 лет — четыре балла. Расчёт индекса коморбидности Чарльсон представлен в Таблице Б.5.

2.3 Исходные характеристики пациентов и проведённого лечения

В исследование включено 120 пациентов, оперированных в объёме ГЭ в период с января 2014 г. по февраль 2019 г. В исследуемой группе пациентов преобладали пациенты пожилого возраста (60–74 года) – 50,0%. Доля пациентов старческого возраста (старше 75 лет) составила 25,0%. Средний ИМТ составил $26,1 \pm 4,5$ кг/м², что соответствует преобладанию в исследуемой группе пациентов с нормальной и избыточной массой тела. У 16 (13,3%) пациентов было ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). 34 (28,3%) пациента имели исходную выраженную алиментарную недостаточность (NRS-2002 > 3 баллов). Преобладали опухоли кардиоэзофагеального перехода и верхней трети тела желудка (52,5%). При дооперационном стадировании преобладали опухоли III стадии (69 пациентов, 57,5%). У девяти пациентов при первичной диагностической лапароскопии были выявлены опухолевые клетки в перитонеальных смывах при отсутствии макроскопически определяемого метастатического процесса. Этим пациентам проведены 8–12 курсов ХТ. У данных пациентов после 8–12 курсов ХТ не было выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Этим пациентам после ХТ была выполнена диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов. При повторном цитологическом исследовании перитонеальных смывов после ХТ у данных пациентов опухолевые клетки не были обнаружены. Эти пациенты были оперированы в объёме ГЭ. Двум пациентам выполнили экстирпацию культи желудка в связи с рецидивом рака. Шесть пациентов были ранее оперированы по поводу других злокачественных опухолей (ободочная кишка, поджелудочная железа).

В связи с тем, что при дооперационном стадировании преобладали опухоли II, III и IV стадии (81,7%), у 60,0% пациентов проводилась ХТ. ХТ реже проводилась у пациентов старческого возраста (46,7% у пациентов старше 75 лет и 64,4% у пациентов до 74 лет), с выраженными сопутствующими заболеваниями (22,2% при индексе коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов и 66,7% при индексе коморбидности Чарльсон < 6 баллов, $p = 0,001$), сниженным функциональным статусом (66,3% при ECOG 0–1 и 36,0% при ECOG 2–3, $p = 0,011$). Подробные характеристики пациентов представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристики исследуемой группы пациентов

Характеристика	Показатель
Пол, абс. (%)	
М	64 (53,3)
Ж	56 (46,7)
Возраст (полных лет), М ± SD	
До 60 лет, абс. (%)	30 (25,0)
60–74 года, абс. (%)	60 (50,0)
75 лет и старше, абс. (%)	30 (25,0)
ИМТ (кг/м ²), М ± SD	
Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м ²), абс. (%)	3 (2,5)
Норма (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²), абс. (%)	51 (42,5)
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²), абс. (%)	50 (41,7)
Ожирение (ИМТ > 30,0 кг/м ²), абс. (%)	16 (13,3)
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)	
0–1	95 (79,2)
2–3	25 (20,8)
Физический статус ASA (балл), абс. (%)	
I–II	66 (55,0)
III–IV	54 (45,0)
Индекс коморбидности Чарльсон, Ме [ИКР]	
	5,0 [4,0; 6,0]
Алиментарная недостаточность (NRS-2002, баллы), абс. (%)	
≤ 3 (низкий риск)	86 (71,7)
> 3 (высокий риск)	34 (28,3)
Локализация опухоли, абс. (%)	
Кардиоэзофагеальный переход и кардия	17 (14,2)
Верхняя треть тела желудка	46 (38,3)
Средняя треть тела желудка	36 (30,0)
Нижняя треть тела желудка	13 (10,8)
Тотальное поражение желудка	6 (5,0)

Продолжение таблицы 2.1

Характеристика	Показатель
Рак в культе желудка	2 (1,7)
ХТ, абс. (%)	72 (60,0)
Гистологическая характеристика, абс. (%)	
Высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома	58 (48,3)
Низко- и недифференцированная аденокарцинома	38 (31,7)
Перстневидноклеточный рак	16 (13,3)
Аденокарцинома без указания степени дифференцировки	8 (6,7)
Стадия (сTNM, 8-е издание), абс. (%)	
I	22 (18,3)
II	18 (15,0)
III	69 (57,5)
IV	11 (9,2)
Стадия (pTNM, 8-е издание), абс. (%)	
I	29 (24,2)
II	41 (34,2)
III	32 (26,7)
IV	18 (15,0)
Первично-множественные злокачественные опухоли	6 (5,0)

У 98 (81,6%) пациентов отмечались сопутствующие заболевания. Из них у 74 пациентов (61,6%) отмечалось два и более сопутствующих заболевания. Клинически значимые сопутствующие заболевания отмечены у 78 (65,0%) пациентов, у 59 (49,1%) — два и более клинически значимых сопутствующих заболеваний. Характер клинически значимых сопутствующих заболеваний представлен в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характер клинически значимых сопутствующих заболеваний

Система органов	Количество	%
Сердечно-сосудистая система		
Гипертоническая болезнь	63	52,5
Ишемическая болезнь сердца	46	38,3
Нарушение ритма сердца	15	12,5
Хроническая сердечная недостаточность	12	10,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	9	7,5
Аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий	7	5,8
Цереброваскулярная болезнь, транзиторная ишемическая атака	6	5,0
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	6	5,0
Периферическая ангиопатия (хроническая ишемия нижних конечностей), аневризма аорты	6	5,0
Дыхательная		
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	10	8,3
Бронхиальная астма	4	3,3
Эндокринная		
Сахарный диабет	20	16,6
Ожирение	16	13,3
Заболевания щитовидной железы	4	3,3
Цирроз печени	2	1,6
Хронический вирусный гепатит	4	3,3
Хроническая болезнь почек	4	3,3

ЛГЭ выполнена у 20 (16,7%) пациентов. ЛГЭ выполнялась у пациентов без морбидного ожирения, без установленной по данным обследования инвазии опухоли в соседние структуры и тяжёлой сопутствующей патологии, которая могла быть противопоказанием для длительного карбоксиперитонеума. Конверсий не было. Стандартным объёмом лимфодиссекции была D2 (83,3%). Операции с расширенной лимфодиссекцией и мультивисцеральной резекцией проведены у 46 (38,3%) пациентов, в том числе 25 (20,8%) спленэктомий, девять (7,5%) корпорокаудальных резекций поджелудочной железы, пять (4,2%) резекций поперечной ободочной кишки. У восьми (6,6%) пациентов выполнена трансхиатальная резекция нижней

трети пищевода. Расширенная лимфодиссекция с удалением парааортальных, аортокавальных и лимфоузлов нижнего средостения выполнена у 12 (10,0%) пациентов. Симультанные операции проведены у пяти (4,2%) пациентов, из них холецистэктомия у двух пациентов (1,6%), пластика паховой грыжи у двух пациентов (1,6%), пластика грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у одного пациента (0,8%). У одного пациента комбинированная операция выполнена лапароскопически с дистальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, атипичной резекцией второго сегмента печени.

С целью стандартизации хирургической методики ЭЕА в большинстве случаев (80,8%) формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата ЕЕА (Covidien-Medtronic). Технические сложности в процессе формирования ЭЕА отмечены у семи (7,2%) пациентов: неполные кольца анастомоза, разрыв стенки пищевода. Подробные характеристики проведённого лечения представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристики проведённого хирургического лечения

Характеристика	Количество	%
Доступ		
Открытый	100	83,3
Лапароскопический	20	16,7
Лимфодиссекция		
D1+	8	6,7
D2	100	83,3
D2+	12	10,0
Расширенно-комбинированные операции		
Спленэктомия	25	20,8
Корпорокаудальная резекция поджелудочной железы	9	7,5
Резекция печени	9	6,9
Холецистэктомия	8	6,6
Резекция нижней трети пищевода	8	6,6
Расширенная лимфодиссекция	6	5,0
Резекция тонкой кишки	4	3,3
Резекция ободочной кишки	5	4,2
Овариэктомия	2	1,6

Продолжение таблицы 2.3

Характеристика	Количество	%
Симультанные операции	5	4,2
Холецистэктомия	3	2,5
Пластика вентральной грыжи	2	1,7
Метод формирования анастомоза		
Аппаратный	97	80,8
Ручной	23	19,2

2.4 Программа периоперационного ведения

Ведение периоперационного периода было стандартизовано и проводилось по протоколу ПУВ с соблюдением рекомендаций общего характера и специфических для хирургии РЖ [72]. Мероприятия, проводимые в рамках ПУВ, приведены в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 – План программы ускоренного восстановления

Сроки	Мероприятия
Догоспитальный этап	Предоперационное консультирование Коррекция недостаточности питания и сопутствующей патологии
Перед операцией	Профилактика ТЭЛА за 12 часов до операции и далее один раз в день Отказ от предоперационного голодания и приём прозрачного напитка за два часа до операции (при отсутствии нарушения эвакуаторной функции желудка) Отказ от механической подготовки кишечника Однократное внутривенное ведение антибиотика широкого спектра перед подачей в операционную Отказ от премедикации
День операции	Цель-ориентированная инфузионная терапия Поддержание нормотермии Минимизация операционной травмы Отказ от установки назогастральных и назоюнональных зондов Дренирование зоны анастомоза одним дренажом Установка эпидурального катетера (открытая операция)

Продолжение таблицы 2.4

Сроки	Мероприятия
	<p>Экстубация в операционной по окончании операции или в ближайшие часы в отделении реанимации</p> <p>Мультимодальная анальгезия с отказом от наркотических препаратов, контролируемая пациентом внутривенная анальгезия (аккупан)</p> <p>Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты</p> <p>Активизация и вертикализация с помощью медперсонала</p> <p>Приём 200 мл прозрачной жидкости</p>
1–2 ПОД	<p>Мультимодальная анальгезия</p> <p>Активизация с инструктором лечебной физкультуры</p> <p>Цель-ориентированная инфузионная терапия</p> <p>Дробный приём 300–400 мл прозрачной жидкости и 200 мл изокалорических питательных смесей</p> <p>Удаление дренажей при объёме серозного отделяемого менее 200 мл</p> <p>Удаление мочевого катетера на первый ПОД</p> <p>Контроль уровня С-РБ в плазме крови</p>
3–5 ПОД	<p>Мультимодальная анальгезия, удаление эпидурального катетера</p> <p>Активизация с инструктором лечебной физкультуры</p> <p>Цель-ориентированная инфузионная терапия</p> <p>Контроль уровня С-РБ в плазме крови</p> <p>Дробный приём 600–1000 мл прозрачной жидкости и 200–400 мл изокалорических питательных смесей</p> <p>Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости</p> <p>Начало перорального питания хирургическим столом</p>
6–8 ПОД	<p>Переход на таблетированные обезболивающие препараты</p> <p>Прекращение инфузионной терапии, удаление внутривенного катетера</p> <p>Контроль уровня С-РБ в плазме крови</p> <p>Начало питания щадящим столом, расширение калоража до 1500–2000 ккал</p>
6–9 ПОД	<p>Планирование выписки при соответствии критериям выписки</p>
После выписки	<p>Контроль состояния пациентов регистратором отделения по телефону</p> <p>Аудит результатов</p>

Критериями выписки являлись: адекватная анальгезия пероральными препаратами, активность пациента и способность к самообслуживанию, усвояемость перорального питания и возможность съесть более половины порции при питании общим столом, отсутствие патологических отклонений в физикальном статусе или лабораторных анализах как минимум в течение двух дней, отсутствие потребности в дополнительной инфузионной терапии и парентеральном питании, регулярный стул, заживление раны и возможность пациента ухаживать за раной самостоятельно, желание пациента идти домой.

После выписки регистратор отделения еженедельно созванивалась с пациентом в течение четырёх недель для контроля состояния пациента. Результаты лечения заносились в проспективно заполняемую базу данных.

2.5 Техника проведения операций

Все операции выполнены под эндотрахеальным наркозом. Перед операциями устанавливали эпидуральный катетер. ОГЭ выполнялась из срединного лапаротомного доступа в положении пациента на спине с валиком на уровне мечевидного отростка грудины. ЭЕА формировался ручным или аппаратным способом на Ру-петле. Ручное формирование анастомоза проводилось по М. И. Давыдову. Для механического формирования ЭЕА применялся циркулярный сшивающий аппарат ЕЕА 25 или 28 мм (Medtronic-Covidien).

При выполнении ЛГЭ пациент располагался на операционном столе на спине с разведёнными в бёдрах ногами с возможностью поворота на бок или перевода в позиции Тренделенбурга и Фовлера. Через параумбиликальный разрез с помощью иглы Вереш создавали карбоксиперитонеум 12 мм рт.ст. и параумбиликально устанавливали первый троакар 12 мм, через который вводили лапароскоп. Под контролем зрения устанавливали троакар 12 мм субкисфоидально для ретрактора для отведения левой доли печени. Рабочие троакары 10 мм и 5 мм устанавливали в правом и левом подреберьях. Мобилизация желудка и лимфодиссекция выполнялись лапароскопически ультразвуковыми ножницами Harmonic Ace (Ethicon Endo-Surgery, США). Лимфодиссекция выполнялась в стандартном объёме D2. Двенадцатиперстную кишку (ДПК) пересекали эндоскопическим линейным сшивающим аппаратом с перитонизацией ручным эндоскопическим швом. После мобилизации желудка выполняли минилапаротомию в эпигастрии длиной 5–7 см и устанавливали порт Dextrus (Ethicon Endo-Surgery). На пищевод накладывали аппаратный кисетный шов с помощью степлера Purstring™ 45, пересекали пищевод и удаляли желудок через порт. В пищевод заводилась головка циркулярного сшивающего аппарата ЕЕА 25 или 28 мм. Реконструктивный этап выполняли интракорпорально. Тощая кишка в 20 см от дуоденоеюнального перехода

пересекалась линейным сшивающим аппаратом. ЭЕА формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата через минилапаротомию. При нарушении целостности колец ЭЕА выполняли перитонизацию отдельными узловыми швами интракорпорально. Межкишечный анастомоз формировали вручную экстракорпорально. К ЭЕА устанавливали один дренаж. Назоеюнальные зонды устанавливались в начале освоения методики для проведения энтерального питания. При технических сложностях формирования ЭЕА и опасениях хирурга по поводу развития несостоятельности ЭЕА формировали подвесную энтеростому по Витцелю для начала энтерального питания с первого ПОД. В последующем от формирования энтеростомы отказались в связи с рядом осложнений (дислокации энтеростомической трубки, нагноение раны, случай неокклюзионного мезентериального некроза на второй ПОД при проведении энтерального питания).

При локализации опухоли в кардиальном отделе или при распространении на пищевод проводилась резекция абдоминального отдела пищевода со срочным гистологическим исследованием края резекции.

2.6 Расчёт полноты соблюдения программы ускоренного восстановления

Рекомендации общего характера выполнялись в рутинном порядке. Оценка полноты соблюдения ПУВ проводилась на основании соблюдения специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ: предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, минимизация операционной травмы, отказ от установки НИЗ, раннее удаление дренажей, раннее начало питания.

Оценка питательного статуса пациентов и коррекция алиментарной недостаточности начиналась на амбулаторном этапе с момента первого обращения пациента за специализированной медицинской помощью. При выявлении алиментарной недостаточности назначалось сипинговое питание гиперкалорическими смесями (1,5 ккал/мл) в объёме 400–600 мл в сутки в течение 1–2 недель перед операцией. При наличии дисфагии второй степени и выше в результате опухолевого стеноза кардиоэзофагеального перехода и невозможности полноценного перорального питания во время диагностической лапароскопии формировалась подвесная энтеростома по Витцелю на время проведения ХТ.

Хотя рекомендации Общества ERAS указывают на предпочтительность лапароскопического доступа, более актуальной является минимизация операционной травмы за счёт использования современных хирургических технологий, стандартизации хирургической техники и прецизионной диссекции.

Рекомендации Общества ERAS подчёркивают необходимость отказа от рутинной установки зондов и дренажей. Однако в нашей практике мы устанавливали один дренаж к зоне анастомоза, который удаляли на вторые–третьи сутки или при объёме серозного отделяемого до 200 мл в сутки.

42 (35%) пациентов по окончании операции были переведены в палату пробуждения и далее в палату отделения. У части пациентов потребовался перевод в ОРИТ с экстубацией в первые часы после окончания операции. Активизация и вертикализация начинали в первые часы после пробуждения с помощью инструктора лечебной физкультуры. Приём прозрачных жидкостей разрешался либо в день операции, либо на следующий день. Сроки начала питания жидкой пищей или щадящим столом составляли от трёх до шести дней.

Аналогично предложенной С. И. Ачкасовым методике разработана методика расчёта степени соблюдения ПУВ в зависимости от соблюдения каждого из специфических для хирургии РЖ элементов. Итоговая сумма баллов, соответствующая 100% степени соблюдения ПУВ, составила восемь. Полнота соблюдения ПУВ у каждого пациента оценивалась в процентах от максимальной. Компоненты ПУВ и их составляющие представлены в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Составляющие компонентов программы ускоренного восстановления и их значение в баллах

Компонент ПУВ	Составляющие	Описание, количество баллов
Предоперационная коррекция алиментарной недостаточности	Питание сиппинговыми смесями до операции	Приём сиппинговых смесей в течение 7–14 дней перед операцией: да — 1, нет — 0.
Минимизация операционной травмы	Доступ Продолжительность Кровопотеря	Доступ: — лапароскопический — 1; — открытый — 0. Продолжительность*: — ОГЭ: ≤ 250 мин — 1, > 250 мин — 0; — ЛГЭ: ≤ 300 мин — 1, > 300 мин — 0. Кровопотеря*: — ОГЭ: ≤ 150 мл — 1, > 150 мл — 0; — ЛГЭ: ≤ 100 мл — 1, > 100 мл — 0.

Продолжение таблицы 2.5

Компонент ПУВ	Составляющие	Описание, количество баллов
Установка НИЗ	—	— нет — 1; — да — 0.
Удаление дренажей	Сроки удаления дренажей	— ранее 2 ПОД — 1; — после 2 ПОД — 0.
Начало перорального питания	Сроки начала приёма жидкостей и питания щадящим столом	Приём жидкостей: — на 0–1 ПОД — 1; — на 2 ПОД и позже — 0. Начало перорального питания хирургическим столом: — до 4 ПОД — 1; — после 5 ПОД — 0.
Примечание — За пороговые значения (*) приняты значения медианы длительности операции (мин) и кровопотери (мл)		

Соответствие количества выполненных элементов и степени (%) соблюдения ПУВ представлено в Таблице 2.6

Таблица 2.6 – Соответствие количества выполненных элементов и степени (%) соблюдения программы ускоренного восстановления

Число выполненных элементов ПУВ	Процент соблюдения ПУВ
8	100
7	87,5
6	75,0
5	62,5
4	50,0
3	37,5
2	25,0
1	12,5

2.7 Критерии оценки эффективности и безопасности лечения

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивались по критериям функционального восстановления, частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений, выраженности хирургического стресса, продолжительности госпитализации.

Скорость функционального восстановления оценивалась в зависимости от сроков начала питания и восстановления функции кишечника. Для описания послеоперационных осложнений применялась классификация Клавьен-Диндо. Инфекционные осложнения классифицировали в соответствии с Европейской классификацией осложнений и неблагоприятных исходов: несостоятельность анастомоза, сепсис, в том числе без первично выявленного очага, пневмония, поверхностная и глубокая послеоперационная раневая инфекция, послеоперационная инфекция (орган / пространство), инфекция мочевыводящих путей [235]. Классификация степени тяжести послеоперационных осложнений по Клавьен-Диндо представлена в Таблице Б.6. В базе данных регистрировались все послеоперационные осложнения. При развитии нескольких осложнений у одного пациента мы регистрировали тяжесть каждого из них, что позволило рассчитать комплексный индекс осложнений (CCI — comprehensive complication index). При расчёте комплексного индекса осложнений использован калькулятор, представленный в телекоммуникационной сети «Интернет» в открытом доступе по адресу https://www.assessurgery.com/about_cci-calculator/ [257]. За критерий выраженности хирургического стресса принят уровень С-РБ (мг/л) в группах пациентов без осложнений или с осложнениями I–II степени по Клавьен-Диндо.

Определение уровня С-реактивного белка в плазме крови

Определение уровня С-РБ в плазме крови проводилось на второй, четвёртый и шестой или на первый, третий и пятый ПОД. Количественное определение плазменной концентрации С-РБ (мг/л) проводилось в лаборатории иммунотурбидиметрическим методом на анализаторах Beckman Coulter серии AU с помощью реагента Beckman Coulter System CRP Latex. Для определения уровня С-РБ используется латексный метод, схожий с РПГА (реакция антиген + антитело) с образованием коллоида. При смешивании пробы с буфером R1 и латексной суспензией R2 С-РБ специфически связывается с антителами к С-РБ человека, покрывающими латексные частицы, в результате чего образуются нерастворимые агрегаты. Интенсивность поглощения агрегатов пропорциональна концентрации С-РБ в пробе.

Инструментальные исследования в послеоперационном периоде

УЗИ брюшной полости на наличие свободной жидкости и жидкостных скоплений выполняли рутинно на третий–четвёртый ПОД. Рутинная рентгеноскопия пищевода с водорастворимым контрастом не выполнялась, потому что данный метод обладает

чувствительностью не более 50% в диагностике несостоятельности ЭЕА [117; 230]. Чувствительность КТ с глотком водорастворимого контраста при клиническом подозрении на несостоятельность анастомоза достигает 100% [117]. При подозрении на несостоятельность ЭЕА или другие осложнения выполняли КТ брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием 50 мл водорастворимого контраста Omnipaque, разведённого с водой в соотношении 1:2.

2.8 Методы статистической обработки данных

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных проводилась в программах IBM SPSS v. 23.0, StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и RStudio. Количественные и качественные показатели анализировали с помощью методов описательной и аналитической статистики. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показателей асимметрии и эксцесса.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений ($\pm SD$), границ 95% доверительного интервала (95%-й ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [ИКР]. При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях количественных данных при равных дисперсиях рассчитывался t -критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях — t -критерий Уэлча. Полученные значения t -критерия Стьюдента или t -критерия Уэлча оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчёта критерия F Фишера. При обнаружении статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни. Рассчитанные значения U -критерия сравнивались с критическими при заданном уровне значимости 0,05: если

рассчитанное значение U было меньше критического, различия статистически значимы. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее пяти). Полученное значение критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера p менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий между группами.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ).

Бинарная логистическая регрессия

Построение прогностической модели риска определённого исхода (есть и нет исхода) в зависимости от категориальных и количественных признаков выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии [13]. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение (2.2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2.2)$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода в долях единицы;

$x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале;

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии;

e – число Эйлера, равное 2,71828.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Долю факторов, вошедших в модель, от общего числа всех факторов, влияющих на вероятность развития исхода, определяли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R^2).

Однофакторная бинарная логистическая регрессия позволяет рассчитать грубое ОШ наступления исхода. Многофакторная бинарная логистическая регрессия рассчитывает скорректированное ОШ с учётом влияния других факторов.

Парная линейная регрессия

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение следующего вида (2.3):

$$y = a_0 + a_1x_1, \quad (2.3)$$

где y — результативный количественный признак;

x_1 — значения факторов, измеренные в количественной шкале;

$a_1 \dots a_n$ — коэффициенты регрессии;

a_0 — константа.

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался коэффициент детерминации R^2 , соответствующий доле учтённых в модели факторов.

Псевдорандомизация

В нерандомизированных исследованиях изучаемый исход может быть подвержен влиянию дополнительных факторов (конфаундеров). Конфаундеры могут быть связаны как с воздействующим фактором, так и с исходом. Смещение результатов исследования может происходить как в результате воздействия основного фактора, так и конфаундеров. Для устранения влияния конфаундеров на результат исследования используется метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching — PSM). Данный метод рассчитывает для каждого объекта исследования с помощью бинарной логистической регрессии индекс соответствия (propensity score — PS), который определяет вероятность попадания каждого объекта в основную или контрольную группу на основании набора его характеристик [32]. В результате формируются две новые группы: основная группа и группа сравнения, уравновешенных по исходным характеристикам и конфаундерам.

ROC-анализ

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых (Receiver operating characteristic — рабочая характеристика приёмника). С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием

чувствительности и специфичности. Выбор наилучшей прогностической модели основывался на площади под кривой (AUC — area under curve) со стандартной ошибкой и 95%-м ДИ и значении p . Выбор порогового значения количественного показателя — точки cut-off, разделяющей пациентов на две группы (есть или нет исхода) осуществлялся с учётом чувствительности и специфичности.

Дерево классификации

Дерево классификации, или дерево решений (CHAID — chi-squared automatic interaction detection), является наглядным методом построения прогностической модели [44]. Метод позволяет предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к одному из классов категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторных переменных. Построение дерева решений позволяет выявить пациентов из группы риска на основании логической конструкции «если..., то...» и минимизирует ложноположительные и ложно-отрицательные результаты. Корневой узел представляет собой всю исследованную выборку, терминальные узлы представляют собой лучшие окончательные решения.

ГЛАВА 3 ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Результаты проведённого лечения

Подробные результаты лечения пациентов представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты проведённого лечения

Результаты лечения	Показатель
Сроки начала питания (ПОД), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]
Продолжительность госпитализации, Ме [ИКР]	10,0 [8,0; 13,0]
Продолжительность госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде, Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]
Все осложнения по Клавьен-Диндо (n = 139), абс. (%)	
I	25 (17,9)
II	48 (34,5)
IIIa	21 (15,1)
IIIb	34 (24,4)
IV a–b	11 (7,9)
Максимальная степень осложнения по Клавьен-Диндо, абс. (%)	
I	12 (10,0)
II	21 (17,5)
IIIa	10 (8,3)
IIIb	15 (12,5)
IV a–b	4 (3,3)
Летальные исходы, абс. (%)	9 (7,5)
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	15 (12,5)
Комплексный индекс осложнений, Ме [ИКР]	8,7 [0,0; 30,8]
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	8 (6,7)
Летальные исходы (30 дней после выписки), абс. (%)	2 (1,7)

Медиана начала перорального питания составила четвёртый ПОД. Медиана продолжительности госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде составила восьмой ПОД. Доля пациентов с осложнениями составила 58,3% (70 пациентов). Частота нехирургических осложнений (I и II степени) составила 27,5%, частота хирургических осложнений (III a и III b) — 20,5%, в том числе несостоятельности ЭЕА — 12,5% (15 пациентов). Частота развития осложнений и несостоятельности ЭЕА согласуется с результатами европейских авторов [84; 137]. Напротив, азиатские авторы сообщают о низкой частоте осложнений и несостоятельности ЭЕА. Так, в исследовании J. Zhou et al. осложнения после ГЭ развились у 13,3% пациентов, тяжёлые осложнения выше III степени — у 3,1%, несостоятельность ЭЕА — у 0,72% при отсутствии летальных исходов [116].

Медиана степени осложнения по Клавьен-Диндо была III a степень (10 пациентов). К этим осложнениям относились внутрибрюшные жидкостные скопления и абсцессы, по поводу которых выполнялись дренирования под УЗИ-наведением. Медиана комплексного индекса осложнений составила 8,7.

Несостоятельность ЭЕА развилась у 15 (12,5%) пациентов. Средние сроки развития несостоятельности составили пять суток (три–восемь суток). У девяти пациентов в связи с несостоятельностью ЭЕА и развитием перитонита выполнена релапаротомия. У двух пациентов лечение заключалось в эндоскопическом стентировании зоны несостоятельности покрытым пищеводным стентом и установке назоинтестинального зонда для питания. У трёх пациентов выполнена установка эндоскопической вакуум-системы в зону несостоятельности ЭЕА на 3–16 дней. У одного пациента несостоятельность была клинически незначимой и потребовала прекращения перорального питания на четыре дня. Пять пациентов после релапаротомии при несостоятельности ЭЕА погибли в результате развития сепсиса и полиорганной недостаточности. У одной пациентки на восьмой ПОД развилась несостоятельность слепого конца Ру-петли без развития перитонита, с учётом стабильного клинического состояния проводилось консервативное лечение, полное парентеральное питание.

Частота повторных госпитализаций после выписки составила 6,7% (восемь пациентов). В то же время в исследовании из Японии этот показатель составил 2,7%, а в исследовании американских авторов — 14,2% [209; 218]. Обе группы исследователей отмечают среди факторов риска повторной госпитализации выполнение ГЭ и развитие послеоперационных осложнений.

В изученной группе пациентов причинами повторных госпитализаций были:

- острая спаечная кишечная непроходимость, разрешившаяся консервативно;
- состоявшееся кровотечение из ЭЕА на второй день после выписки (девятый ПОД);
- абсцесс брюшной полости, потребовавший миниинвазивного дренирования;

- стриктура ЭБА у трёх пациентов, потребовавшая баллонной дилатации;
- острый панкреатит с ферментативным перитонитом, потребовавший дренирования брюшной полости под контролем УЗИ;
- поздняя несостоятельность культи ДПК с разлитым желчным перитонитом, потребовавшая санационной релапаротомии и дренирования брюшной полости.

Причинами летальных исходов в течение 30 дней после выписки стали декомпенсация сопутствующей патологии на фоне нарушений питания и дегидратации и полиорганная недостаточность на фоне поздней несостоятельности культи ДПК и желчного перитонита.

3.2 Оценка безопасности миниинвазивного лапароскопического доступа и его влияния на функциональное восстановление пациентов после гастрэктомии

Сравнение результатов лечения в зависимости от типа доступа проводилось с помощью метода псевдорандомизации. Выбор данного метода обусловлен разнородностью изучаемых групп по объёму операционной травмы. При ОГЭ чаще выполнялись расширенно-комбинированные операции ($p = 0,003$). Продолжительность ЛГЭ была статистически значимо выше, чем ОГЭ (медиана 300 мин и 247,5 мин соответственно, $p = 0,018$), объём кровопотери при ОГЭ был выше (медиана 100,0 мл, $p = 0,021$). Большой объём операционной травмы при ОГЭ с мультивисцеральной резекцией замедлял сроки послеоперационного восстановления и мог приводить к смещению результатов исследования в пользу ЛГЭ. Таким образом, расширенно-комбинированная операция с мультивисцеральной резекцией, продолжительность операции и объём кровопотери являлись конфаундерами. Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от типа хирургического доступа представлено на Рисунке 3.1.

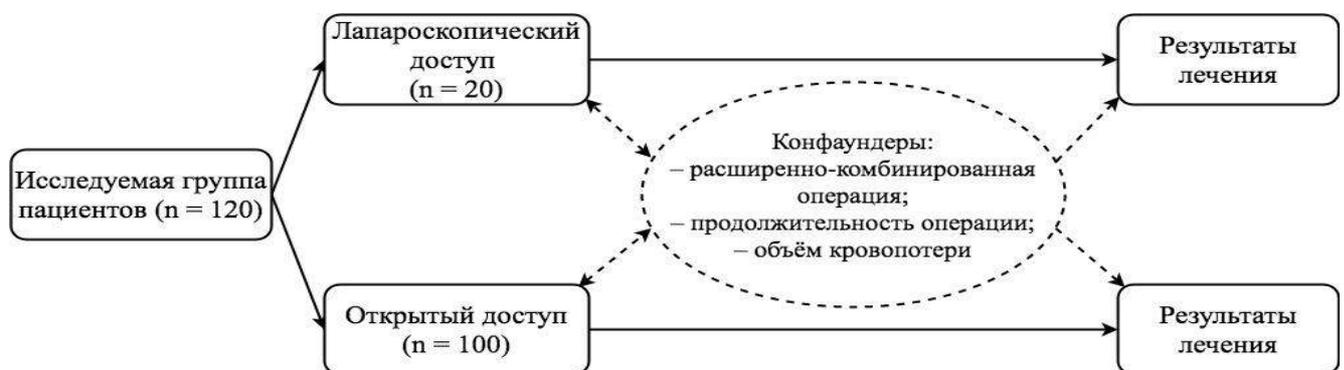


Рисунок 3.1 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от типа хирургического доступа

Большая продолжительность ЛГЭ (медиана 300 мин) обусловлена начальными этапами прохождения кривой обучения. В исследовании M. Pedziwiatr et al. на начальных этапах освоения (28 операций) среднее время ЛГЭ составило около 240 мин (160–420 мин) [95; 229]. Хирурги из высокопоточковых центров в Азии отмечают меньшую продолжительность лапароскопических операций по сравнению с открытыми, среднее время составляет около 140 минут [102; 124].

Онкологическая адекватность лапароскопического доступа подтверждена количеством удалённых лимфоузлов (более 15), отсутствием статистически значимых различий в количестве удалённых лимфоузлов при ОГЭ и ЛГЭ и количестве R1 резекций.

Для устранения влияния конфаундеров (расширенно-комбинированная операция, продолжительность операции, объём кровопотери) на результаты лечения проведено формирование сравнимых групп пациентов с помощью метода псевдорандомизации. С учётом неравнозначных групп пациентов, оперированных открыто и лапароскопически, сопоставление проводилось в соотношении 1 : 2. В программе RStudio с помощью пакета расширений MatchIt с помощью метода подбора 1 : 2 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1 по методу ближайшего соседа были сформированы две группы сравнения. В основной группе 20 наблюдений, в контрольной группе 40 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устранены исходные различия между группами. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 3.2.

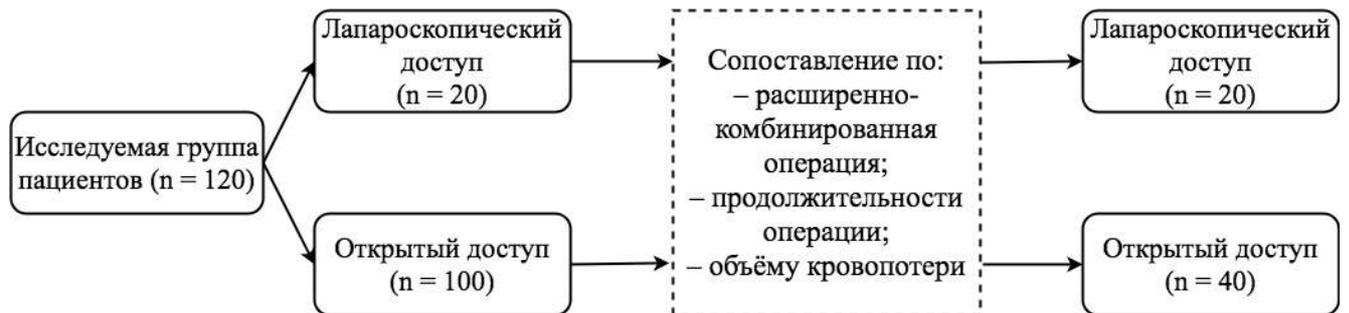


Рисунок 3.2 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от типа доступа

Подробные результаты сравнения групп по исходным характеристикам до и после выполнения псевдорандомизации представлены в Таблице 3.2. При сравнении результатов лечения в группах пациентов, уравновешенных по наличию конфаундеров, статистически значимые различия выявлены в сроках начала перорального питания (медиана при ЛГЭ четвёртый ПОД, при ОГЭ — пятый ПОД, $p = 0,04$) и уменьшении продолжительности госпитализации (медиана при ЛГЭ восьмой ПОД, при ОГЭ — девятый ПОД, $p = 0,047$).

Статистически значимых различий между группами ЛГЭ и ОГЭ по частоте и тяжести послеоперационных осложнений по Клавьен-Диндо и значению комплексного индекса осложнений между группами не выявлено. Выявлены статистически значимые различия по уменьшению продолжительности госпитализации в пользу лапароскопического доступа ($p = 0,047$). Уровень С-РБ при неосложнённом течении послеоперационного периода был статически значимо ниже на второй и четвёртый ПОД после ЛГЭ, чем после ОГЭ ($p = 0,044$), что указывает на более низкий уровень хирургического стресса. Результаты лечения после выполнения псевдорандомизации представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.2 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от типа доступа до и после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 100)	p	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
Пол, абс. (%)						
М	12 (60,0)	52 (52,0)	0,454	12 (60,0)	24 (60,0)	1,000
Ж	8 (40,0)	48 (48,0)		8 (40,0)	16 (40,0)	
Возраст (полных лет), М ± SD	65,4 ± 10,3	65,9 ± 10,3	0,480	65,4 ± 10,3	66,6 ± 9,7	0,736
ИМТ (кг/м ²), Me [ИКР]	26,0 [24,0; 29,0]	26,0 [22,0; 29,0]	0,831	26,5 [24,0; 28,5]	27,0 [23,0; 30,0]	0,857
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)						
0–1	17 (85,0)	78 (78,0)	0,763	17 (85,0)	32 (80,0)	0,736
2–3	3 (15,0)	22 (22,0)		3 (15,0)	8 (20,0)	
Индекс коморбидности Чарльсон, Me [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,5 [3,5; 7,0]	0,867	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,820
Алиментарная недостаточность (NRS-2002, баллы), абс. (%)						
≤ 3 (низкий риск)	13 (65,0)	73 (73,0)	0,587	13 (65,0)	29 (72,5)	0,564
> 3 (высокий риск)	7 (35,0)	27 (27,0)		7 (35,0)	11 (27,5)	
ASA, абс. (%)						
I–II	10 (50,0)	56 (56,0)	0,632	10 (50,0)	20 (50,0)	1,000
III–IV	10 (50,0)	44 (44,0)		10 (50,0)	20 (50,0)	
ХТ, абс. (%)	12 (60,0)	60 (60,0)	0,805	12 (60,0)	24 (60,0)	1,000
Количество удалённых лимфоузлов, Me [ИКР]	20,5 [16,0; 29,5]	17,0 [11,0; 24,0]	0,120	20,5 [16,0; 29,5]	18,0 [13,0; 22,5]	0,079

Продолжение таблицы 3.2

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 100)	p	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
R1 резекция, абс. (%)	0 (0,0)	4 (3,3)	1,000	0 (0,0)	1 (2,5)	1,000
Стадия (cTNM), абс. (%)						
I	6 (30,3)	16 (16,0)	0,221	6 (30,0)	9 (22,5)	0,596
II	2 (10,0)	16 (16,0)		2 (10,0)	5 (12,5)	
III	12 (60,0)	57 (57,0)		12 (60,0)	23 (57,5)	
IV	0 (0,0)	11 (11,0)		0 (0,0)	3 (7,5)	
Локализация опухоли, абс. (%)						
КЭП+ верхняя треть тела	10 (50,0)	53 (53,0)	0,187	10 (50,0)	22 (55,0)	0,379
Средняя треть тела	10 (50,0)	26 (26,0)		10 (50,0)	10 (25,0) ¹	
Нижняя треть тела	0 (0,0)	13 (13,0)		0 (0,0)	8 (20,0)	
Тотальный + культи желудка	0 (0,0)	6 (6,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Расширенно-комбинированная операция, абс. (%)	1 (5,0)	45 (45,0)	0,003*	1 (5,0)	2 (5,0)	1,000
Метод формирования анастомоза, абс. (%)						
Аппаратный	19 (95,0)	78 (78,0)	0,118	19 (95,0)	34 (85,0)	0,407
Ручной	1 (5,0)	22 (22,0)		1 (5,0)	6 (15,0)	
Продолжительность операции (мин), Me [ИКР]	300,0 [247,5; 335,0]	247,5 [218,0; 300,0]	0,008*	310,0 [255,0; 335,0]	282,5 [250,0; 330,0]	0,480
Кровопотеря (мл), Me [ИКР]	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0;200,0]	0,021*	50,0 [50,0; 135,0]	100,0 [50,0;100,0]	0,832
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 3.3 – Результаты лечения в зависимости от типа доступа после выполнения псевдорандомизации

Показатель	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
Сроки удаления дренажей (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,087
Сроки начала питания (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,04*
Сроки появления перистальтики (сут.), Ме [ИКР]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,303
Сроки отхождения газов (сут), Ме [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,762
Сроки отхождения стула (сут), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,346
Продолжительность госпитализации в ОРИТ (сут.), Ме [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,543
Активизация (сут.), Ме [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,511
Продолжительность госпитализации (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,5; 11,5]	0,047*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,012*
Осложнения по Клавьен-Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	2 (10,0)	8 (20,0)	0,487
II	4 (20,0)	2 (5,0)	0,661
III a	3 (15,0)	3 (15,0)	0,390
III b	2 (10,0)	4 (10,0)	0,661
IV a–b	1 (5,0)	2 (5,0)	0,208
Летальные исходы, абс. (%)	2 (10,0)	2 (5,0)	0,322
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	5 (25,0)	3 (7,5)	0,103
Инфекционные осложнения (абсцессы, нагноение раны), абс.(%)	4 (20,0)	10 (25,0)	0,242
Пневмония, абс. (%)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,707
Панкреатит, абс. (%)	3 (15,0)	3 (7,5)	0,182
Комплексный индекс осложнений, Ме [ИКР]	10,5 [0,0; 27,6]	4,3 [0,0; 23,5]	0,309
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (15,0)	2 (5,0)	0,640
Летальность (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

Продолжение таблицы 3.3

Показатель	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
Уровень С-РБ (мг/л) Ме [ИКР] (неосложнённый послеоперационный период)			
Второй ПОД	80,0 [65,0; 113,5]	106,5 [97,0; 127,0]	0,040*
Четвёртый ПОД	102,0 [96,0; 127,0]	118,0 [65,0; 142,0]	0,044*
Шестой ПОД	68,5 [47,5; 93,0]	75,5 [40,0; 99,0]	0,070
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)			

3.3 Оценка безопасности раннего возобновления перорального питания и его влияния на функциональное восстановление пациентов после гастрэктомии

Сравнение результатов лечения в зависимости от сроков восстановления перорального питания проведено с помощью метода псевдорандомизации. Выбор данного метода обусловлен тем, что при сравнении групп пациентов в зависимости от сроков начала перорального питания по исходным характеристикам выявлены статистически значимые различия по индексу коморбидности Чарльсон (p < 0,001), ECOG (p = 0,003), NRS-2002 (p < 0,001), продолжительности операций (p = 0,049) и кровопотере (p = 0,029) в пользу раннего начала перорального питания. Среди пациентов, начавших пероральное питание до четвёртого ПОД, преобладали пациенты без выраженной исходной алиментарной недостаточности (NRS-2002 ≤ 3) (90,3%). Таким образом, характеристики пациентов и проведённых операций являлись конфаундерами. Влияние конфаундеров на результаты лечения представлено на Рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от сроков начала питания в исходных группах пациентов

Для создания групп сравнения с равномерным распределением конфаундеров использован метод псевдорандомизации. В программе SPSS v. 23.0 с помощью метода логистической регрессии были рассчитаны значения коэффициента псевдорандомизации PS (propensity score). В изучаемой группе пациентов распределение значений коэффициента PS статистически значимо различалось в зависимости от сроков начала питания ($p < 0,001$), что было обусловлено влиянием конфаундеров (индекс коморбидности Чарльсон, NRS-2002, ECOG, продолжительность операции и кровопотеря). Среднее значение коэффициента PS составило $0,5307 \pm 0,2726$. При формировании групп сравнения 27 наблюдений удалены из группы раннего начала перорального питания и 23 наблюдения – из группы со стандартными сроками начала питания. С помощью метода подбора пары 1:1 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1 по методу ближайшего соседа были сформированы две группы сравнения по 35 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации устранены исходные различия между группами по исходным характеристикам пациентов. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 3.4.

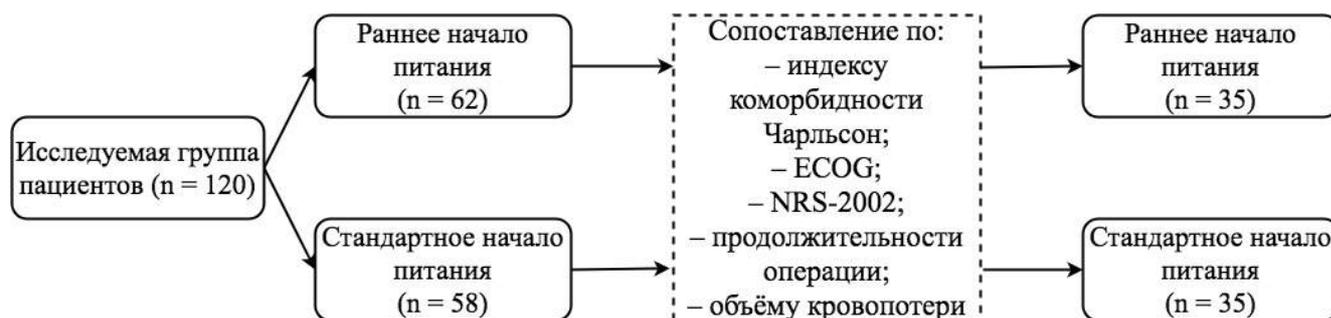


Рисунок 3.4 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала питания

Подробные результаты сравнения групп по исходным характеристикам до и после выполнения псевдорандомизации представлены в Таблице 3.4.

При сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала перорального питания (до четвёртого ПОД и после пятого ПОД) в уравновешенных по наличию конфаундеров группах сравнения выявлено, что раннее возобновление перорального питания приводило к более быстрому восстановлению функции кишечника ($p = 0,030$), снижению продолжительности госпитализации ($p = 0,044$), снижению комплексного индекса осложнений ($p = 0,003$). Уровень С-РБ как показателя хирургического стресса был статистически значимо ниже на шестой ПОД при раннем возобновлении перорального питания ($p = 0,030$). Подробные результаты лечения в зависимости от сроков восстановления перорального питания после проведения псевдорандомизации представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.4 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от сроков начала перорального питания до и после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	До 4 ПОД n = 62 (51,7%)	На 5 ПОД и позже n = 58 (48,3%)	p	До 4 ПОД n = 35	На 5 ПОД и позже n = 35	p
Пол, абс. (%)						
М	36 (58,1)	28 (48,3)	0,360	20 (51,7)	17 (48,6)	0,632
Ж	26 (41,9)	30 (51,7)		15 (42,9)	18 (51,4)	
Возраст (полных лет), Me [ИКР]	64,0 [59,0; 71,0]	67,0 [60,0; 75,0]	0,193	66,0 [58,5; 74,0]	66,0 [61,0; 73,5]	0,597
ИМТ (кг/м ²), Me [ИКР]	26,0 [23,0; 29,0]	26,5 [23,0; 29,0]	0,493	25,0 [22,0; 28,0]	27,0 [22,0; 28,0]	0,476
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)						
0–1	56 (90,3)	39 (67,2)	0,003*	30 (85,7)	29 (82,9)	1,000
2–3	6 (9,7)	19 (32,8)		5 (14,3)	6 (17,1)	
Индекс коморбидности Чарльсон, Me [ИКР]	4,0 [3,0; 6,0]	4,0 [5,0; 7,0]	<0,001*	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,848
Алиментарная недостаточность (NRS-2002, баллы), абс. (%)						
≤3 (низкий риск)	56 (90,3)	30 (51,7)	< 0,001*	29 (82,9)	28 (80,0)	1,000
>3 (высокий риск)	6 (9,7)	28 (48,3)		6 (17,1)	7 (20,0)	
ASA, абс. (%)						
I–II	39 (62,9)	27 (46,6)	0,098	18 (51,4)	22 (62,9)	0,469
III–IV	23 (37,1)	31 (53,4)		17 (48,6)	13 (37,1)	

Продолжение таблицы 3.4

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	До 4 ПОД n = 62 (51,7%)	На 5 ПОД и позже n = 58 (48,3%)	p	До 4 ПОД n = 35	На 5 ПОД и позже n = 35	p
ХТ, абс. (%)	37 (59,7)	35 (60,3)	0,941	20 (57,1)	22 (62,9)	0,808
Стадия (сTNM), абс. (%)						
I	10 (16,1)	12 (20,7)	0,674	7 (20,0)	9 (25,9)	0,684
II	8 (12,9)	10 (17,2)		4 (11,4)	6 (17,1)	
III	39 (62,9)	30 (51,7)		22 (62,9)	17 (48,6)	
IV	5 (8,1)	6 (10,3)		2 (5,7)	3 (8,6)	
Доступ, абс. (%)						
ОГЭ	54 (87,1)	46 (79,3)	0,329	32 (91,4)	29 (82,9)	0,477
ЛГЭ	8 (12,9)	12 (20,7)		3 (8,6)	6 (17,1)	
Расширенно-комбинированная операция, абс. (%)	20 (32,3)	26 (44,8)	0,157	6 (18,2)	3 (8,6)	0,299
Метод формирования анастомоза, абс. (%)						
Аппаратный	52 (83,9)	45 (77,6)	0,382	29 (82,9)	27 (77,1)	0,766
Ручной	10 (16,1)	13 (22,4)		6 (17,1)	8 (22,9)	
Продолжительность операции (мин), Ме [ИКР]	245,0 [218,0; 280;0]	270,0 [230,0; 330,0]	0,049*	245,0 [220,0; 275,0]	245,0 [215,0; 310,0]	0,720
Кровопотеря (мл), Ме [ИКР]	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0; 200,0]	0,029*	100,0 [50,0; 150,0]	100,0 [50,0; 150,0]	0,961
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 3.5 – Результаты лечения в зависимости от сроков начала перорального питания после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До 4 ПОД (n = 35)	После 5 ПОД (n = 35)	p
Сроки появления перистальтики (сут.), Me [ИКР]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,194
Сроки отхождения газов (сут.), Me [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,030*
Сроки отхождения стула (сут.), Me [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,030*
Продолжительность госпитализации (сут.), Me [ИКР]	9,0 [8,0; 12,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,044*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Me [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]	0,824
Осложнения по Клавьен-Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	2 (5,7)	7 (20,0)	0,151
II	7 (20,0)	8 (22,9)	1,000
III a	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356
III b	3 (8,6)	7 (20,0)	0,306
IV a–b	0 (0,0)	2 (5,7)	0,493
Летальные исходы, абс. (%)	1 (2,9)	1 (2,9)	1,000
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	2 (5,7)	4 (11,4)	0,428
Абсцессы, нагноения раны, абс. (%)	3 (8,6)	8 (22,9)	0,188
Пневмония, абс. (%)	2 (5,7)	0 (0,0)	0,493
Пневмония у пациентов старческого возраста (n = 30), абс. (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,438
Панкреатит, абс. (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,643
Комплексный индекс осложнений, Me [ИКР]	0,0 [0,0–20,9]	20,9 [8,7; 33,7]	0,003*
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (8,6)	3 (8,6)	1,000
Летальные исходы (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	1 (2,9)	1,000
Уровень С-РБ (мг/л) Me [ИКР] (неосложнённый послеоперационный период)			
Второй ПОД	102,0 [79,5; 119,0]	101,5 [89,0; 139,0]	0,428
Четвёртый ПОД	82,0 [62,0; 99,0]	107,0 [58,0; 128,0]	0,180
Шестой ПОД	72,5 [39,5; 97,0]	115,5 [60,0; 126,0]	0,030*
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)			

3.4 Применение С-реактивного белка в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений

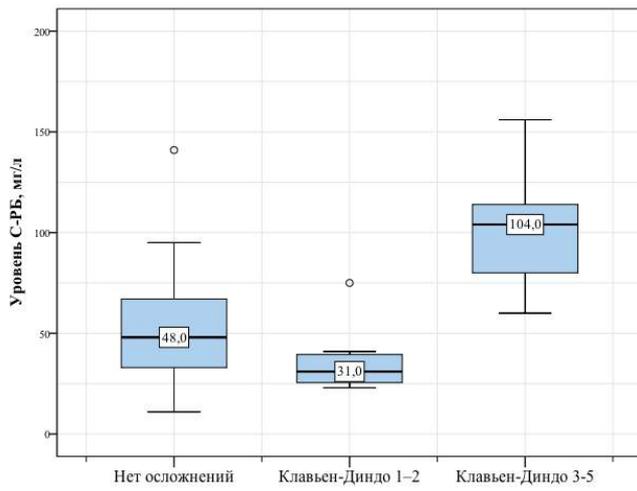
В послеоперационном периоде нарастание уровня С-РБ отмечалось у всех пациентов пропорционально операционной травме. При неосложнённом послеоперационном периоде максимальные значения концентрации С-РБ отмечены на второй–третий ПОД с последующим снижением. При развитии осложнений происходило нарастание уровня С-РБ.

Уровень С-РБ коррелировал со степенью тяжести осложнения. При сравнении уровней С-РБ в послеоперационном периоде уже с первого ПОД отмечалась статистически значимая разница при неосложнённом послеоперационном периоде и развитии осложнений I–II степени по сравнению с осложнениями III–V степени. С четвёртого ПОД отмечалась статистически значимая разница при развитии осложнений I–II степени по сравнению с неосложнённым послеоперационным периодом. Результаты сравнения уровней С-РБ при разной степени тяжести осложнений представлены в Таблице 3.6. Диаграммы распределения уровней С-РБ на второй, четвёртый и шестой ПОД в зависимости от степени тяжести осложнений представлены на Рисунке 3.5.

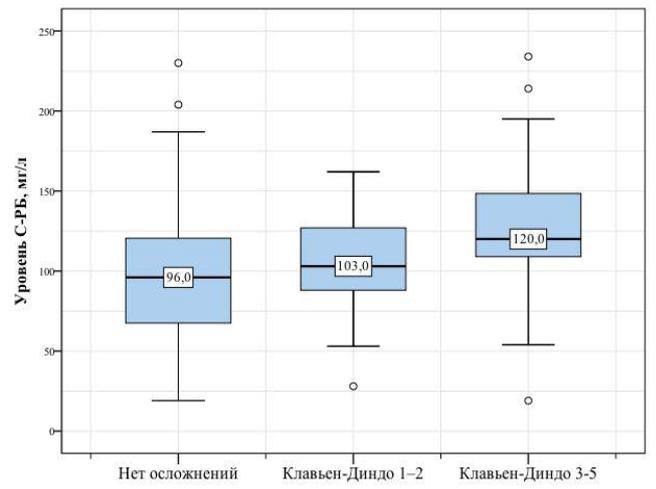
Повышение уровня С-РБ соответствовало характеру инфекционных осложнений. При развитии инфекционных хирургических осложнений (абсцессы, перитонит, несостоятельность ЭЕА, глубокое нагноение послеоперационных ран, эвентрация) уровень С-РБ был статистически значимо выше, чем при развитии инфекционных нехирургических осложнений (пневмония, динамическая кишечная непроходимость с синдромом системного воспалительного ответа, послеоперационная панкреатическая фистула (ПОПФ)). Уровни С-РБ в зависимости от характера инфекционных осложнений представлены в Таблице 3.7 и Рисунке 3.6.

Таблица 3.6 – Сравнение уровней С-РБ (мг/л) в зависимости от степени тяжести осложнений по Клавьен-Диндо

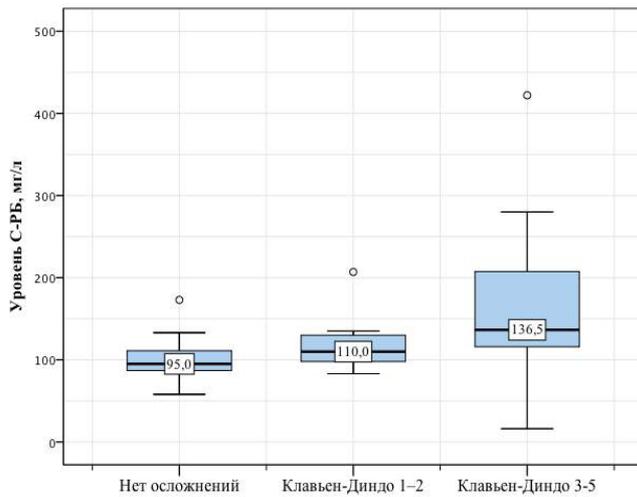
ПОД	Показатель С-РБ (мг/л), Ме [ИКР]			
	Нет осложнений (1) n = 50 (41,7%)	Осложнения I–II ст.(2) n = 33 (27,5%)	Осложнения III–V ст. (3) n = 38 (31,7%)	p
1	48,0 [33,0; 67,0]	31,0 [25,5; 39,5]	104 [80,0; 114,0]	p = 0,005* p ₁₋₃ = 0,023* p ₂₋₃ = 0,003*
2	96,0 [67,5; 120,5]	103,00 [88,0; 127,0]	120,0 [109,0; 148,5]	p = 0,002* p ₁₋₃ = 0,003* p ₂₋₃ = 0,024*
3	95 [87,0; 111,0]	110 [98,0; 130,0]	136,5 [116,0; 207,5]	p = 0,019* p ₁₋₃ = 0,005* p ₂₋₃ = 0,040*
4	65,0 [43,5; 84,5]	109,5 [96,5; 133,5]	128,0 [103,5; 158,5]	p < 0,001* p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ = 0,002*
5	49,0 [39,0; 66,5]	108,0 [92,5; 127,0]	172,0 [78,0; 212,0]	p < 0,001* p ₁₋₂ = 0,001* p ₁₋₃ < 0,001*
6	50,0 [24,0; 67,0]	90,0 [62,0; 151,0]	145,0 [85,0; 167,0]	p < 0,001* p ₁₋₂ = 0,005* p ₁₋₃ < 0,001*
7	29,0 [21,0; 36,5]	78,5 [69,5; 131,0]	153,5 [104,5; 204,0]	p = 0,010* p ₁₋₂ = 0,064 p ₁₋₃ = 0,027*
8	54,0 [37,0; 54,0]	89,5 [56,0; 115,0]	118,5 [102,0; 156,0]	p = 0,010* p ₁₋₂ = 0,071 p ₁₋₃ = 0,032*
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)				



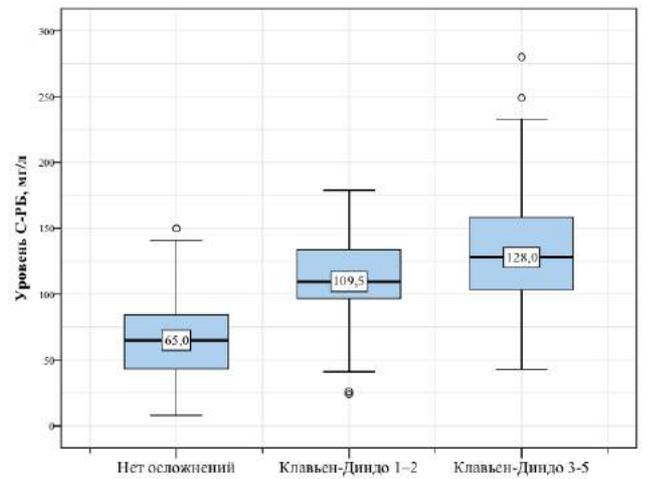
А. Первый ПОД



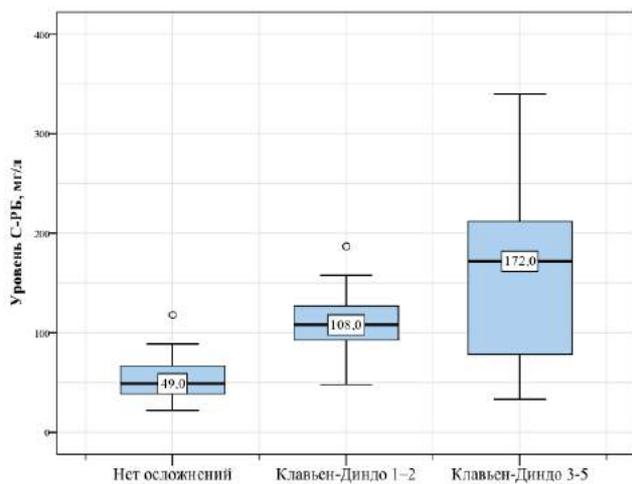
Б. Второй ПОД



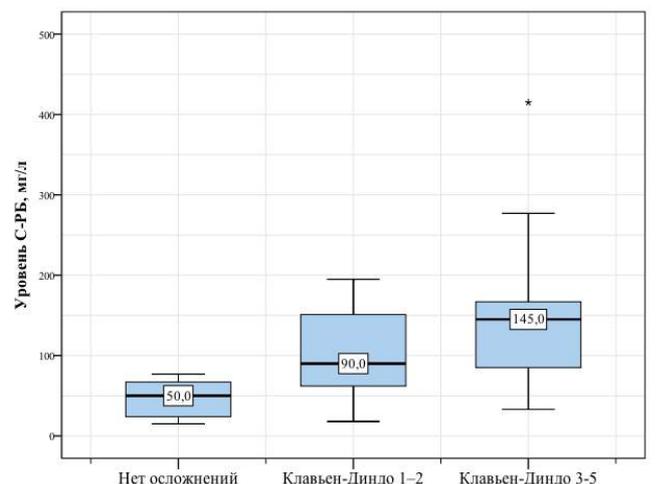
В. Третий ПОД



Г. Четвёртый ПОД



Д. Пятый ПОД

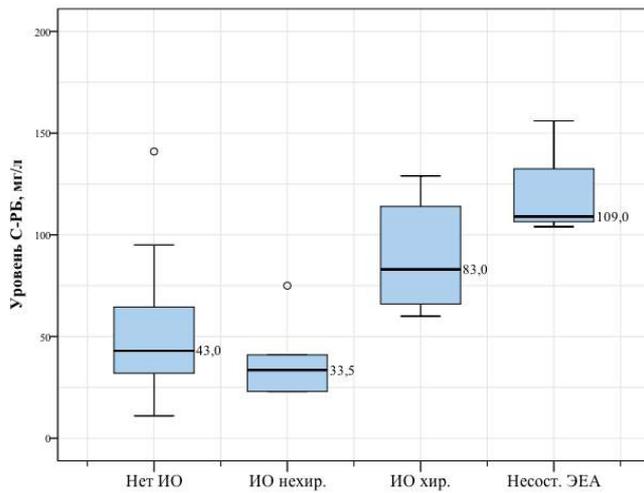


Е. Шестой ПОД

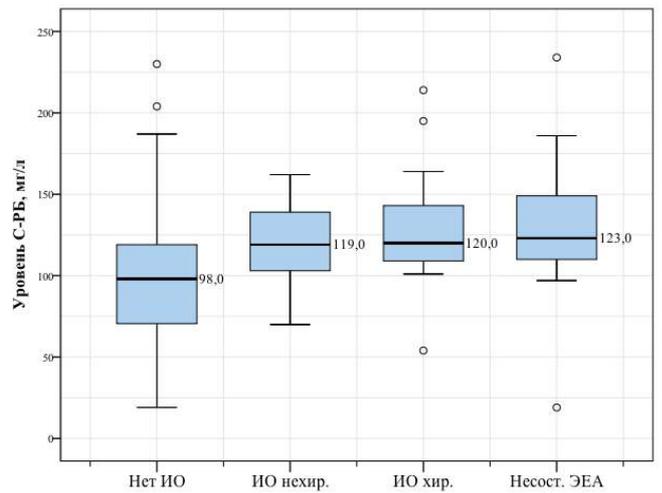
Рисунок 3.5 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести осложнения на первый–шестой послеоперационный день

Таблица 3.7 – Сравнение уровней С-реактивного белка (мг/л) в зависимости от характера инфекционного осложнения

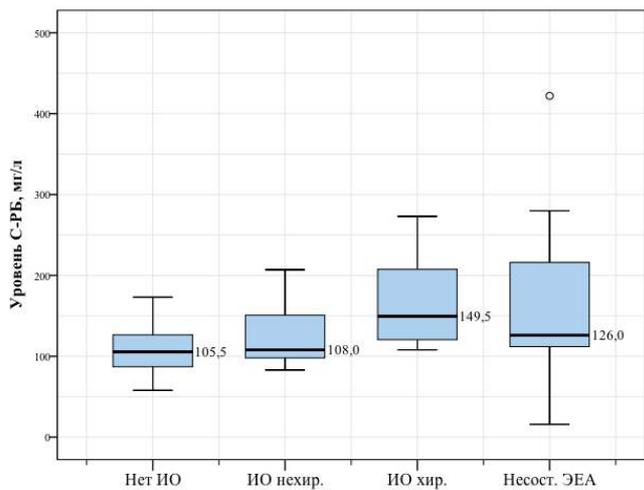
ПОД	Показатель С-РБ (мг/л), Ме [ИКР]				
	Нет инфекционных осложнений (1) n = 67 (55,8%)	Нехирургические (2) n = 21 (17,5%)	Хирургические (3) n = 17 (14,2%)	Несостоятельность ЭЕА (4) n = 15 (12,5%)	p
1	43,0 [32,0; 64,5]	33,5 [23,0; 41,0]	83,0 [66,0; 111,0]	109,0 [106,5; 132,5]	p = 0,005*, p ₂₋₃ = 0,005*
2	98,0 [70,5; 119,0]	119,0 [103,0; 139,0]	120,0 [109,0; 143,0]	123,0 [110,0; 149,0]	p = 0,002*, p ₁₋₃ = 0,017*, p ₁₋₄ = 0,032*
3	105,5 [87,0; 126,5]	108,0 [98,0; 151,0]	149,5 [120,5; 207,5]	126,0 [112,0; 216,0]	p = 0,019*, p ₁₋₃ = 0,021*
4	69,5 [45,0; 99,5]	112,0 [103,0; 142,0]	143,5 [107,0; 165,0]	130,0 [107,0; 183,0]	p < 0,001*, p ₁₋₂ < 0,001*, p ₁₋₃ < 0,001*, p ₁₋₄ < 0,001*
5	56,5 [41,0; 78,0]	107,5 [76,5; 141,5]	133,5 [106,0; 209,0]	205,0 [187,0; 248,0]	p < 0,001*, p ₁₋₂ = 0,048*, p ₁₋₃ = 0,002*, p ₁₋₄ = 0,002*, p ₂₋₄ = 0,046*
6	60,0 [28,5; 76,0]	100,0 [86,0; 149,0]	150,5 [83,5; 183,5]	162,0 [134,0; 183,0]	p < 0,001*, p ₁₋₂ = 0,08*, p ₁₋₃ = 0,044*, p ₁₋₄ < 0,001*, p ₂₋₄ = 0,054
7	36,5 [21,0; 57,0]	81,0 [72,0; 105,5]	134,0 [100,0; 153,0]	203,0 [168,0; 221,0]	p = 0,01*, p ₁₋₄ = 0,043*, p ₂₋₄ = 0,047*
8	56,0 [54,0; 68,0]	102,5 [84,0; 114,5]	125,0 [102,0; 130,5]	154,5 [103,5; 208,5]	p = 0,01*, p ₁₋₃ = 0,014*, p ₁₋₄ = 0,053
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)					



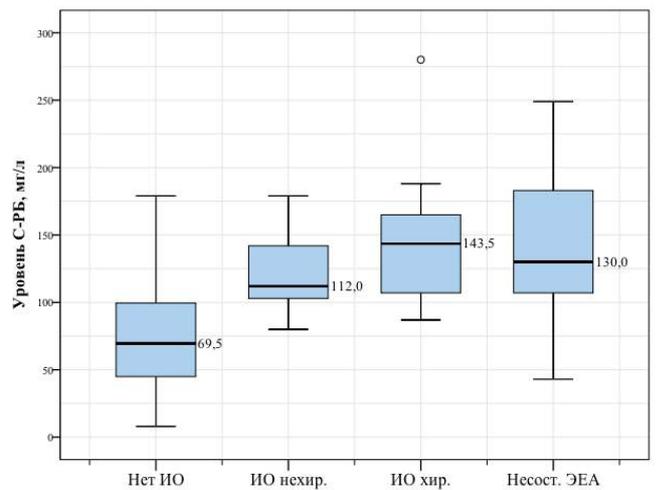
А. Первый ПОД



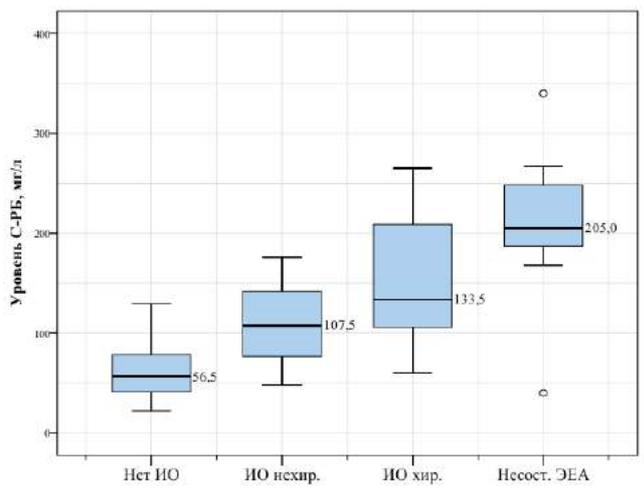
Б. Второй ПОД



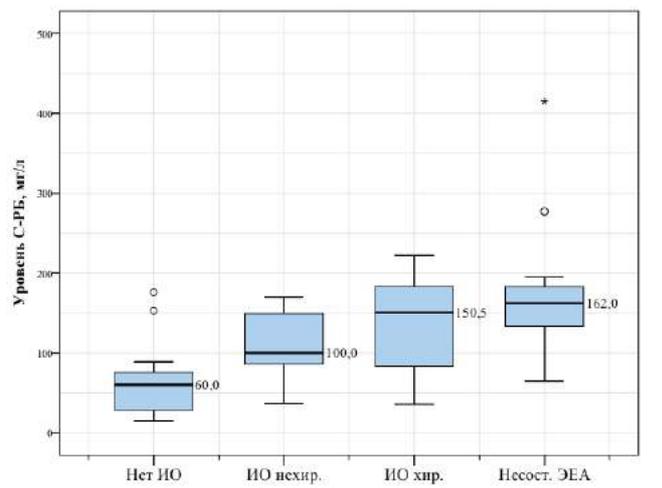
В. Третий ПОД



Г. Четвёртый ПОД



Д. Пятый ПОД



Е. Шестой ПОД

Рисунок 3.6 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка при отсутствии инфекционных осложнений, при инфекционных нехирургических осложнениях, инфекционных хирургических осложнениях, несостоятельности эзофагоэуноанастомоза на первый–шестой послеоперационный день

В послеоперационном периоде отмечалось нарастание уровня С-РБ на первый–третий ПОД. При неосложнённом послеоперационном периоде с третьего ПОД происходило равномерное снижение уровня С-РБ. При развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА уже с первый ПОД выявляли более высокий уровень С-РБ, чем при неосложнённом течении послеоперационного периода. При развитии осложнений уровень С-РБ нарастал с максимальными значениями на четвёртый–шестой ПОД. Определение уровня С-РБ в динамике имеет значение в выявлении послеоперационных осложнений до развития клинических проявлений.

С-РБ являлся статистически значимым предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений. Средние сроки развития осложнений составили пять ПОД (2–10 ПОД). Повышение уровня С-РБ в динамике позволило заподозрить развитие послеоперационных осложнений до развития клинических проявлений и принять соответствующие меры.

Динамика уровня С-РБ при развитии несостоятельности ЭЕА и инфекционных осложнений по сравнению с неосложнённым послеоперационным периодом представлена на Рисунке 3.7.

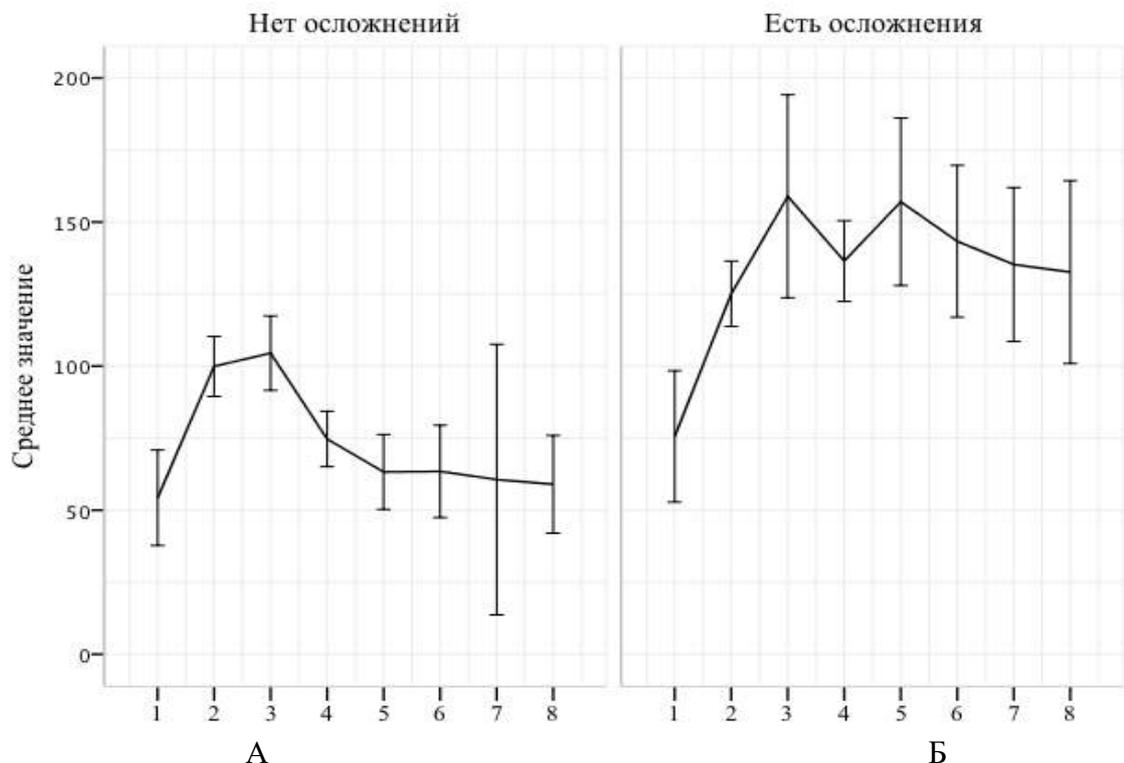


Рисунок 3.7 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при неосложнённом послеоперационном периоде (А) и при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоэюноанастомоза (Б) (представлены средние значения и 95%-й ДИ)

Для поиска пороговых значений уровня С-РБ при инфекционных осложнениях проведён ROC-анализ. Полученные ROC-кривые представлены на Рисунке 3.8.

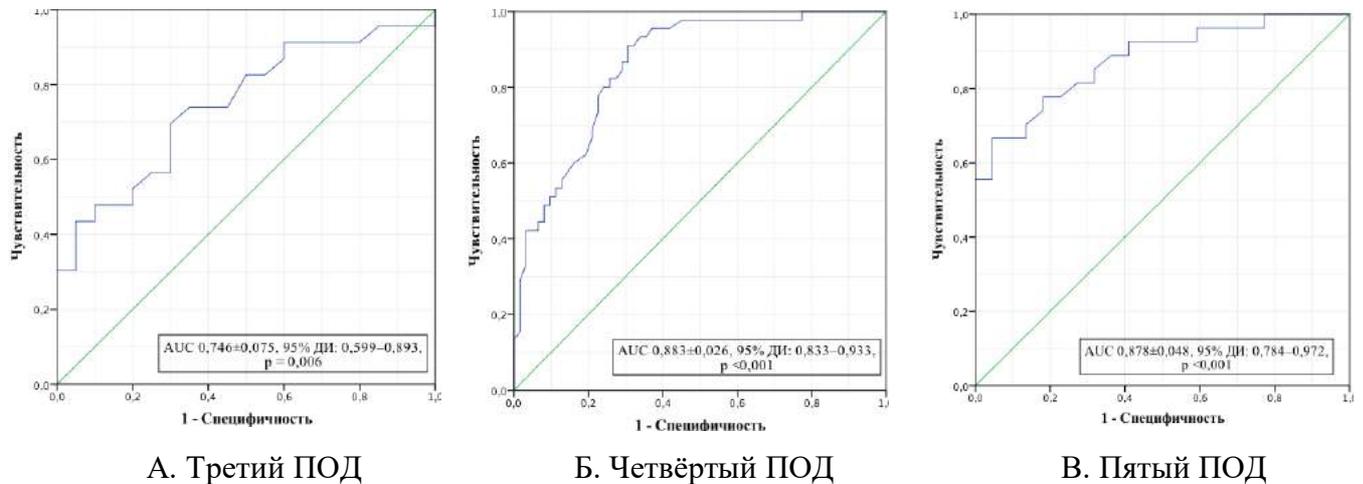


Рисунок 3.8 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-реактивного белка (мг/л) на третий–пятый послеоперационный день

Наибольшей площадью под кривой (AUC) обладала ROC-кривая зависимости вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-РБ на четвёртый ПОД. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития инфекционных осложнений и уровня С-РБ на четвёртый ПОД составила $0,883 \pm 0,026$ с 95%-ым ДИ: 0,833–0,933. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение уровня С-РБ в точке cut-off составило 100,5 мг/л. При уровне С-РБ, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск инфекционных осложнений. Чувствительность и специфичность метода составили 82,6% и 79,7% соответственно.

У 8 из 11 пациентов с уровнем С-РБ 100 мг/л и более на четвёртый ПОД отмечались инфекционные осложнения. Таким образом, положительная прогностическая значимость составила 72,7%, отрицательная прогностическая значимость 70,9%, диагностическая эффективность 71,2%.

Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие инфекционных осложнений в 82,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень С-РБ ≥ 100 мг/л имел прямую связь с вероятностью развития инфекционных осложнений. Шансы развития инфекционных осложнений были статистически значимо выше в группе пациентов с уровнем С-РБ на 4 день ≥ 100 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем С-РБ < 100 мг/л (ОШ = 17,3, 95%-й ДИ 7,352–40,583, $p < 0,001$).

При определении порогового значения уровня С-РБ как раннего предиктора инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА следует учитывать, что профилактика осложнений эффективнее, безопаснее и дешевле. Таким образом, при определении порогового значения уровня С-РБ следует повышать чувствительность при допустимом снижении специфичности.

Медиана развития несостоятельности ЭЕА составила пять дней [4; 6], диапазон от 3 до 8 дней. Для поиска пороговых значений С-РБ на четвёртый–шестой ПОД при развитии несостоятельности ЭЕА проведён ROC-анализ. Полученные ROC-кривые представлены на Рисунке 3.9.

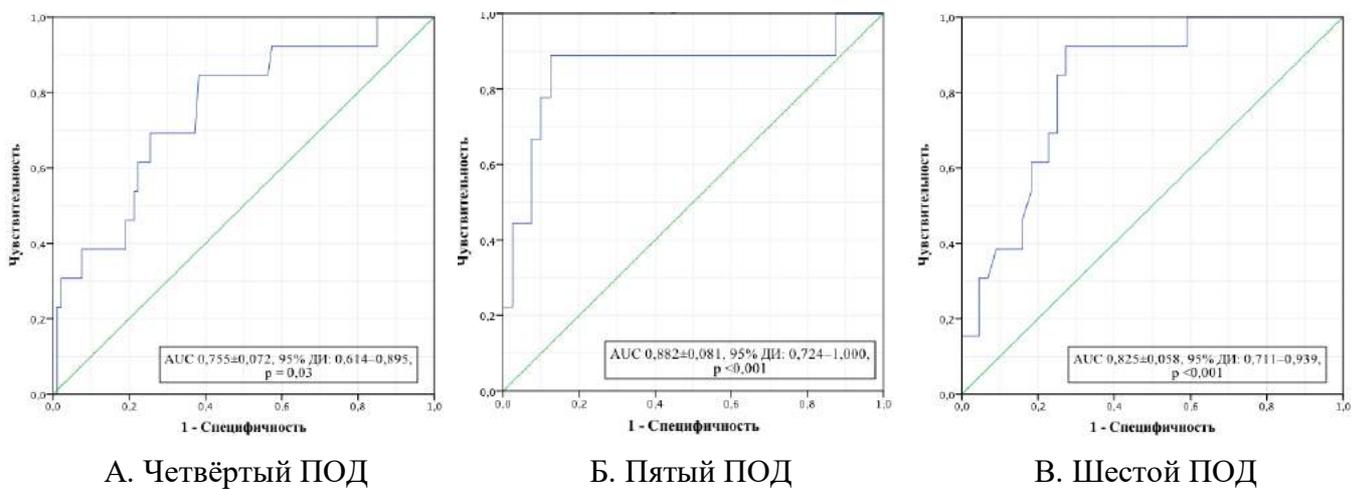


Рисунок 3.9 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития несостоятельности эзофагоэнтоанастомоза от уровня С-реактивного белка (мг/л) на четвёртый–шестой послеоперационный день

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития несостоятельности ЭЕА и уровня С-РБ на пятый ПОД, составила $0,882 \pm 0,081$ с 95%-ым ДИ 0,724–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение С-РБ в точке cut-off составило 163 мг/л. При уровне С-РБ, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск несостоятельности ЭЕА. Чувствительность и специфичность метода составили 90% и 91,1% соответственно. У 11 пациентов из 13, у которых на пятый ПОД уровень С-РБ составлял 163 мг/л и более, развилась несостоятельность ЭЕА. Таким образом, положительная прогностическая значимость составила 84,6%, отрицательная прогностическая значимость 96,9%, диагностическая эффективность 93,4%. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие несостоятельности ЭЕА в 79,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень С-РБ ≥ 163 мг/л на пятый ПОД имел прямую связь с вероятностью

развития несостоятельности ЭЕА. Шансы иметь такое осложнение, как несостоятельность ЭЕА, были статистически значимо выше в группе пациентов с уровнем С-РБ ≥ 163 мг/л на пятый ПОД в сравнении с пациентами с уровнем С-РБ < 163 мг/л (ОШ = 61,2, 95%-й ДИ: 6,327-591,94, $p < 0,001$).

Примером эффективности оценки уровня С-РБ при диагностике послеоперационных инфекционных осложнений могут служить случаи наблюдения двух пациентов, представленные ниже.

***Пациент А., 56 лет,** оперирован по поводу рака верхней трети тела желудка рТ3N2M0 в объёме ГЭ, спленэктомии. В начале лечения пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, при которой исключен канцероматоз брюшины, проведены четыре курса предоперационной ХТ по схеме FLOT. На второй ПОД концентрация С-РБ составила 109 мг/л с последующим нарастанием до 147 мг/л на четвёртый ПОД. В связи с ростом уровня С-РБ проведено прицельное обследование пациента (КТ ОГК, КТ ОБП с в/в и пероральным контрастированием водорастворимым контрастом Optiraque), при котором выявлено жидкостное скопление в ложе селезёнки объёмом около 120 мл с признаками абсцедирования. Признаков несостоятельности ЭЕА не обнаружено. Пациенту выполнено дренирование жидкостного скопления под контролем УЗИ, получено гнойное отделяемое. Дальнейшее течение послеоперационного периода без особенностей, дренаж удалён на восьмой ПОД после полного разрешения жидкостного скопления. Пациент выписан на 10 ПОД в удовлетворительном состоянии.*

***Пациентка Т., 76 лет,** оперирована в объёме лапароскопической ГЭ по поводу рака тела желудка рТ2N1M0. В начале лечения пациентке выполнена диагностическая лапароскопия, исключен канцероматоз брюшины, проведены три курса предоперационной ХТ по схеме ЕОХ. На второй ПОД концентрация С-РБ составила 132 мг/л с последующим снижением до 107 мг/л на четвёртый ПОД и резким нарастанием уровня С-РБ до 168 мг/л на пятый ПОД при отсутствии клинической симптоматики. В связи с ростом уровня С-РБ проведено прицельное обследование пациентки (КТ ОГК, КТ ОБП с в/в и пероральным контрастированием водорастворимым контрастом Optiraque), при котором выявлена несостоятельность ЭЕА по задней стенке без развития перитонита. С учётом отсутствия клинических проявлений в качестве метода лечения была выбрана установка эндоскопической вакуум-системы на три дня, установка назоинтестинального зонда для энтерального питания, антибиотикотерапия. При контрольном эндоскопическом осмотре через три дня дефект в области ЭЕА не выявлен.*

Таким образом, нарастание концентрации С-РБ даже в отсутствие клинической симптоматики является показанием для целенаправленного обследования пациентов с целью исключения инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

4.1 Частота соблюдения специфических для хирургии рака желудка элементов программы ускоренного восстановления

Высокой степенью соблюдения ПУВ характеризовались: отказ от установки НИЗ (96,7%) и приём жидкостей с нулевого–первого ПОД (91,7%). Для остальных элементов отмечена средняя степень соблюдения. Раннее начало перорального питания отмечено у 62 (51,7%) пациентов, предоперационная нутритивная поддержка проводилась у 62 (51,7%) пациентов. При наличии исходной алиментарной недостаточности (67 пациентов) у 51 (76,1 %) пациентов проводилась нутритивная поддержка. Удаление дренажей до второго ПОД было отмечено только у 38 (31,7%) пациентов. Достижение степени соблюдения ПУВ 90% отмечено лишь у двух пациентов. 100% соблюдения ПУВ не отмечено ни у одного пациента. Медиана соблюдения ПУВ составила 62,5% (пять из восьми элементов). Частота соблюдения отдельных элементов ПУВ представлена в Таблице 4.1 и Рисунке 4.1.

Таблица 4.1 – Частота соблюдения отдельных элементов ПУВ

Элемент ПУВ	Частота соблюдения
Отказ от установки НИЗ, абс. (%)	116 (96,7)
Ранний приём жидкостей, абс. (%)	110 (91,7)
Раннее начало перорального питания, абс. (%)	62 (51,7)
Предоперационная нутритивная поддержка, абс. (%)	62 (51,7)
Раннее удаление дренажей до второго ПОД, абс. (%)	38 (31,7)
Предоперационная нутритивная поддержка при наличии исходной алиментарной недостаточности (n = 67), абс. (%)	38 (31,7)
Уменьшение операционной травмы:	
Минимизация кровопотери*, абс. (%)	94 (78,3)
Лапароскопический доступ, абс. (%)	20 (16,7)
Сокращение продолжительности операции**, абс. (%)	61 (50,8)
Соблюдение ПУВ (%), Me (ИКР)	62,5 [50,0; 62,5]
Примечания	
* Кровопотеря при ОГЭ ≤ 150; при ЛГЭ ≤ 100 мл	
** Продолжительность ОГЭ ≤ 250 мин; ЛГЭ ≤ 300 мин	

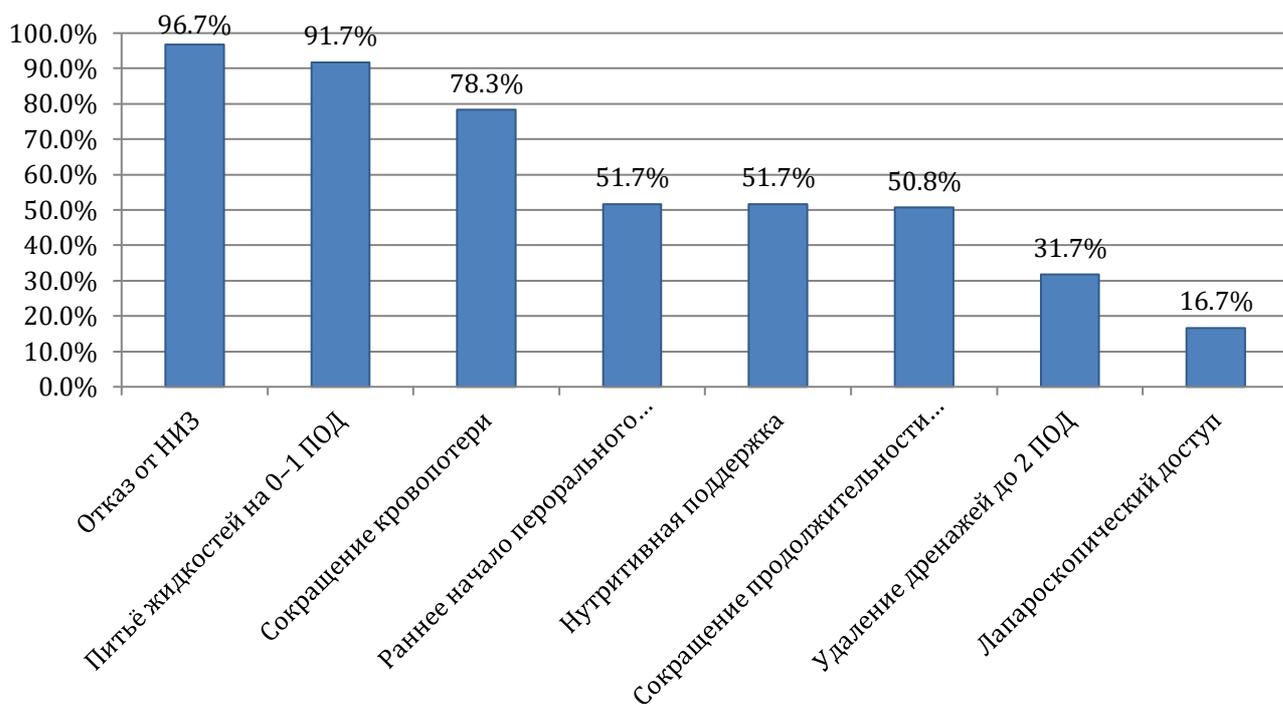


Рисунок 4.1 – Частота соблюдения отдельных элементов программы ускоренного восстановления

В группах пациентов с высокой ($\geq 62,5\%$) и низкой ($< 62,5\%$) степенью соблюдения ПУВ выявлены статистически значимые различия по частоте раннего удаления дренажей, раннего начала перорального питания, уменьшения операционной травмы за счёт сокращения кровопотери и продолжительности операции. Результаты представлены в Таблице 4.2 и Рисунке 4.2.

Таблица 4.2 – Частота соблюдения элементов ПУВ в группах пациентов с высокой и низкой степенью соблюдения ПУВ

Элемент ПУВ	Высокая степень соблюдения ПУВ 71 (59,2%)	Низкая степень соблюдения ПУВ 49 (40,8%)	p
Приём жидкостей на нулевой–первый ПОД, абс. (%)	65 (91,5)	45 (91,8)	1,000
Раннее начало перорального питания, абс. (%)	53 (74,6)	9 (18,4)	$< 0,001^*$
Отказ от установки НИЗ	71 (100,0)	45 (91,8)	0,026*
Удаление дренажей до второго ПОД, абс. (%)	32 (45,1)	6 (12,2)	$< 0,001^*$
Нутритивная поддержка, абс. (%)	37 (52,1)	25 (51,0)	0,906

Продолжение таблицы 4.2

Элемент ПУВ	Высокая степень соблюдения ПУВ 71 (59,2%)	Низкая степень соблюдения ПУВ 49 (40,8%)	p
Уменьшение операционной травмы:			
Лапароскопический доступ, абс. (%)	11 (15,5)	9 (18,4)	0,804
Уменьшение продолжительности операции**, абс. (%)	45 (63,4)	16 (32,7)	0,001*
Минимизация кровопотери***, абс. (%)	66 (93,0)	28 (57,1)	< 0,001*
Примечания			
* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)			
** Продолжительность ОГЭ ≤ 250 мин; ЛГЭ ≤ 300 мин			
*** Кровопотеря при ОГЭ ≤ 150 мл; при ЛГЭ ≤ 100 мл			

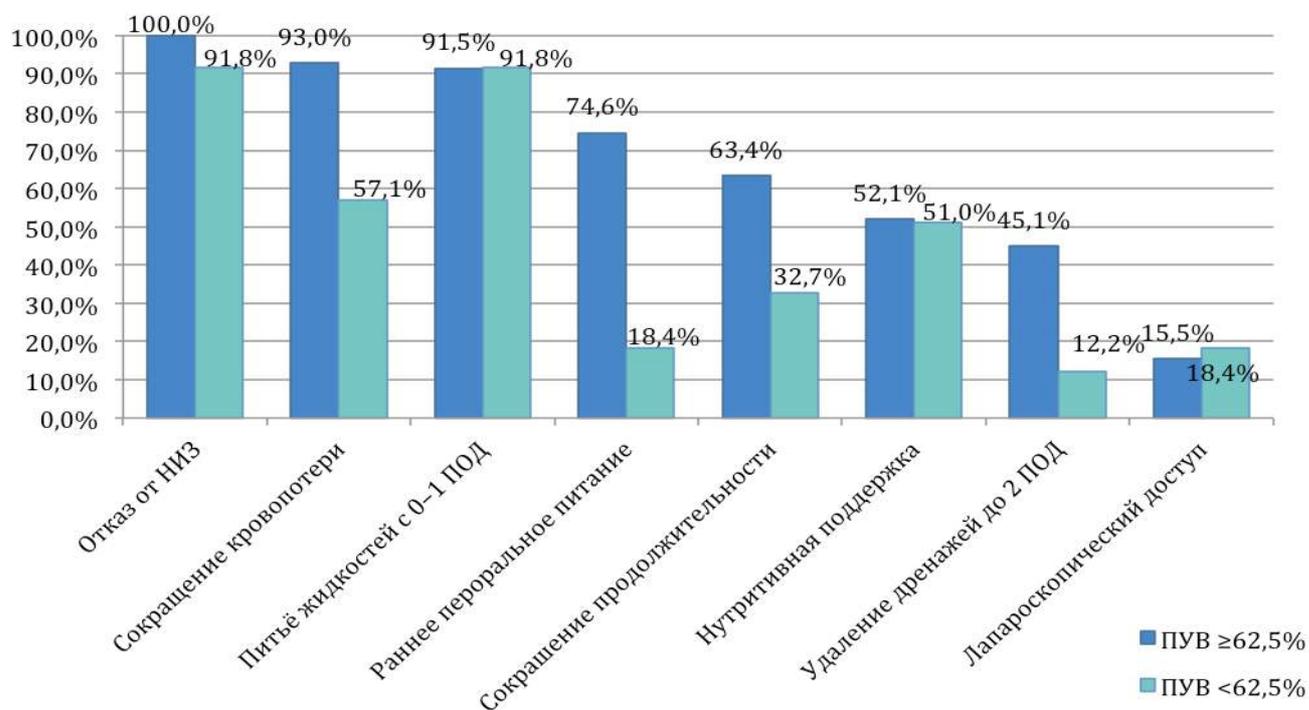


Рисунок 4.2 – Частота соблюдения элементов программы ускоренного восстановления

На начальном этапе освоения высокая степень соблюдения ПУВ была отмечено только у 38,0% пациентов. В последующие годы доля пациентов с высокой степенью соблюдения ПУВ

достигла 68%. Одновременно отмечено снижение частоты осложнений с 66,7% до 52,6% и тяжёлых осложнений (III в степени по Клавьен-Диндо и выше) с 28,6% до 21,1%. Данная динамика представлена в Таблице 4.3 и отражена на Рисунке 4.3.

Таблица 4.3 – Динамика степени соблюдения программы ускоренного восстановления и доли пациентов с осложнениями

Год	Средняя степень соблюдения ПУВ (%), $M \pm SD$	Доля пациентов с высокой степенью соблюдения ПУВ, абс. (%)	Доля пациентов с осложнениями, абс. (%)	Доля пациентов с осложнениями \geq III в степени по Клавьен-Диндо, абс. (%)
2014	51,9 \pm 13,3	8 (38,1)	14 (66,7)	6 (28,6)
2015	59,2 \pm 12,1	16 (53,3)	18 (60)	7 (23,3)
2016	59,6 \pm 10,2	34 (68,0)	28 (56)	11 (22,0)
2017–2019	61,9 \pm 12,1	13 (68,4)	10 (52,6)	4 (21,1)

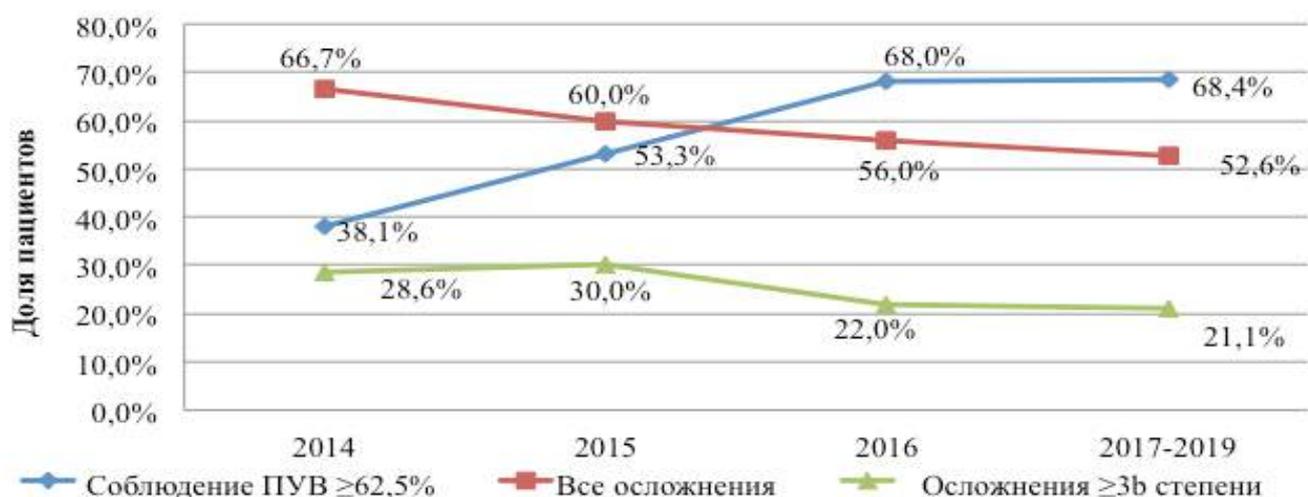


Рисунок 4.3 – Динамика степени соблюдения программы ускоренного восстановления и доли пациентов с осложнениями

Полученные результаты указывают на то, что внедрение ПУВ — это равномерный процесс. При увеличении степени соблюдения протокола ПУВ отмечается снижение частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений.

4.2 Оценка влияния степени соблюдения программы ускоренного восстановления на вероятность развития послеоперационных осложнений

Причинно-следственная связь между степенью соблюдения ПУВ и осложнениями остаётся предметом обсуждений. Ряд исследований указывает на то, что ПУВ снижает частоту и степень тяжести послеоперационных осложнений, с другой стороны, именно осложнения являются причиной отклонения от ПУВ. Например, длительное стояние дренажа в зоне операции без клинической необходимости увеличивает риск локальных осложнений. В то же время длительное стояние дренажа может быть обусловлено лимфореей или ПОПФ. Раннее начало перорального питания стимулирует восстановление функции кишечника, но при развитии несостоятельности ЭЕА или послеоперационного пареза кишечника сроки начала перорального питания увеличиваются. Таким образом, необходима как оценка влияния полноты соблюдения ПУВ на осложнения, так и оценка влияния степени тяжести осложнений на полноту соблюдения ПУВ.

Оценка влияния степени соблюдения ПУВ на осложнения проведена с помощью моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии. Коэффициенты регрессии, показатели отношения шансов и уровень статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений в зависимости от степени соблюдения ПУВ приведены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95%-й ДИ)	p
Все осложнения (нет / есть)						
Соблюдение ПУВ (%), на каждые 12,5%	-1,136	0,321 (0,204–0,506)	< 0,001*	-1,136	0,321 (0,204–0,506)	< 0,001*
Соблюдение ПУВ \geq 62,5%	-2,120	0,120 (0,046–0,314)	< 0,001*	-0,002	0,998 (0,222–4,478)	0,998
Осложнения \geq III b степени по Клавьен-Диндо (нет / есть)						
Соблюдение ПУВ (%), на каждые 12,5%	-1,233	0,291 (0,178–0,478)	< 0,001*	-0,436	0,646 (0,307–1,361)	0,251
Соблюдение ПУВ \geq 62,5%	-2,931	0,053 (0,019–0,149)	< 0,001*	-2,931	0,053 (0,019–0,149)	< 0,001*
Примечание — * Различия статистически значимы (p < 0,05)						

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, повышение степени соблюдения ПУВ имело обратную связь с вероятностью развития осложнений. Соблюдение каждого дополнительного элемента ПУВ сопровождалось снижением шансов развития всех осложнений в 3,1 раза (ОШ = 0,321, 95%-й ДИ 0,204–0,506). Степень соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ была независимым предиктором уменьшения числа тяжёлых осложнений (\geq III b степени). При соблюдении ПУВ на 62,5% и более шансы развития тяжёлых осложнений уменьшались в 19 раз (ОШ = 0,053, 95%-й ДИ 0,019–0,149).

4.3 Оценка влияния элементов программы ускоренного восстановления на вероятность развития послеоперационных осложнений

Оценка влияния отдельных элементов ПУВ на осложнения проведена с помощью однофакторной и многофакторной логистических регрессионных моделей.

Продолжительность операции и сроки начала питания имели прямую связь с вероятностью развития всех осложнений. Независимыми предикторами уменьшения вероятности развития осложнений являлись уменьшение продолжительности операции (ОШ = 0,224, 95%-й ДИ 0,080–0,624) и раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95%-й ДИ 0,018–0,189). Уменьшение продолжительности операции снижало шансы развития осложнений в 4,5 раза, а раннее начало питания — в 6,5 раза.

Уменьшение кровопотери и раннее начало питания имели прямую связь с вероятностью развития тяжёлых осложнений (\geq III b степени по Клавьен-Диндо). Независимыми предикторами уменьшения числа тяжёлых осложнений являлись уменьшение кровопотери (ОШ = 0,259, 95%-й ДИ 0,083–0,806) и раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95%-й ДИ 0,018–0,189). Уменьшение кровопотери снижало шансы развития тяжёлых осложнений в четыре раза, раннее начало питания — в 6,5 раза.

Оценка коэффициентов регрессии, показателей отношения шансов и статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений в зависимости от соблюдения компонентов ПУВ представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений в зависимости от наблюдения компонентов программы ускоренного восстановления

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95%-й ДИ)	p
Все осложнения						
Нутритивная поддержка (нет / да)	0,578	1,783 (0,883–3,599)	0,107	-0,555	0,574 (0,208–1,588)	0,574
Лапароскопический доступ (нет / да)	-0,219	0,803 (0,315–2,050)	0,647	-1,036	0,355 (0,082–1,531)	0,165
Уменьшение продолжительности операции** (нет / да)	-1,158	0,314 (0,151–0,654)	0,002*	-1,497	0,224 (0,080–0,624)	0,004*
Сокращение кровопотери*** (нет / да)	-0,995	0,370 (0,151–0,905)	0,029*	-1,187	0,305 (0,090–1,033)	0,056
Отказ от установки НИЗ (нет / да)	-1,145	0,318 (0,035–2,928)	0,312	-0,775	0,461 (0,029–7,261)	0,582
Удаление дренажей до 2 ПОД (нет / да)	-0,547	0,579 (0,270–1,240)	0,159	-0,865	0,421 (0,150–1,180)	0,100
Приём жидкостей на 0–1 ПОД (нет / да)	0,742	2,100 (0,563–7,831)	0,269	0,554	1,740 (0,327–9,249)	0,516
Раннее начало перорального питания (нет / да)	-2,806	0,060 (0,024–0,154)	< 0,001*	-2,897	0,155 (0,018–0,189)	< 0,001*
Осложнения \geq IIIb степени						
Нутритивная поддержка (нет / да)	0,642	1,900 (0,834–4,331)	0,127	-0,266	0,767 (0,244–2,407)	0,649
Лапароскопический доступ (нет / да)	-0,002	0,998 (0,333–2,987)	0,997	-0,179	0,413 (0,137–1,250)	0,819
Уменьшение продолжительности операции ** (нет / да)	-0,806	0,446 (0,195–1,020)	0,056	-0,884	0,413 (0,137–1,250)	0,117
Сокращение кровопотери*** (нет / да)	-1,179	0,308 (0,128–0,740)	0,008*	-1,351	0,259 (0,083–0,806)	0,020*
Отказ от установки НИЗ (нет / да)	-1,648	0,192 (0,031–1,209)	0,079	-0,815	0,443 (0,048–4,063)	0,471
Удаление дренажей до 2 ПОД (нет / да)	-0,688	0,503 (0,188–1,346)	0,171	-0,788	0,455 (0,137–1,511)	0,455

Продолжение таблицы 4.4

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95%-й ДИ)	p
Приём жидкостей на 0–1 ПОД (нет / да)	-0,342	0,710 (0,172–2,929)	0,636	-1,337	0,263 (0,047–1,469)	0,128
Раннее начало питания (нет / да)	-2,342	0,096 (0,034–0,273)	< 0,001*	-2,002	0,135 (0,039–0,462)	0,001*
<p>Примечания</p> <p>* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)</p> <p>** Продолжительность ОГЭ ≤ 250 мин; ЛГЭ ≤ 300 мин</p> <p>*** Кровопотеря при ОГЭ ≤ 150 мл; при ЛГЭ ≤ 100 мл</p>						

Для оценки уровня хирургического стресса проведено сравнение уровней С-РБ на второй, четвёртый и шестой ПОД при неосложнённом течении послеоперационного периода при высокой и низкой степени соблюдения ПУВ. На второй и четвёртый ПОД отмечались статистически значимые различия в уровнях С-РБ при высокой и низкой степени соблюдения ПУВ. На шестой ПОД различий в уровнях С-РБ не определялось. Полученные результаты представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Сравнение показателей С-РБ в зависимости от степени соблюдения ПУВ при неосложнённом течении послеоперационного периода

ПОД	Показатель уровня С-РБ (мг/л), Ме [ИКР]		
	Низкая степень соблюдения ПУВ	Высокая степень соблюдения ПУВ	p
2	101,0 [80,0; 134,50]	85,0 [51,0; 112,0]	0,041*
4	88,5 [59,0; 109,0]	63,0 [37,0; 80,0]	0,029*
6	58,5 [35,5; 81,5]	50,0 [21,5; 76,5]	0,923
Примечание — * Различия статистически значимы ($p < 0,05$)			

4.4 Изучение результатов лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления

При сравнении групп пациентов с высокой и низкой степенью соблюдения ПУВ были выявлены статистически значимые различия по исходным характеристикам: возрасту ($p = 0,017$), индексу коморбидности Чарльсон ($p < 0,001$), исходной алиментарной недостаточности ($p = 0,012$), функциональному статусу ECOG ($p = 0,028$), ASA ($p = 0,026$). В группе со степенью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ преобладали более молодые пациенты с низким индексом коморбидности и низким риском алиментарной недостаточности. Сопутствующие заболевания, низкий функциональный статус, алиментарная недостаточность увеличивали частоту осложнений и снижали степень соблюдения ПУВ. Исходные характеристики пациентов также могли влиять на решение хирурга о применении определённых элементов ПУВ. Таким образом, исходные характеристики пациентов являлись конфаундерами. Влияние конфаундеров на результаты лечения представлено на Рисунке 4.4.

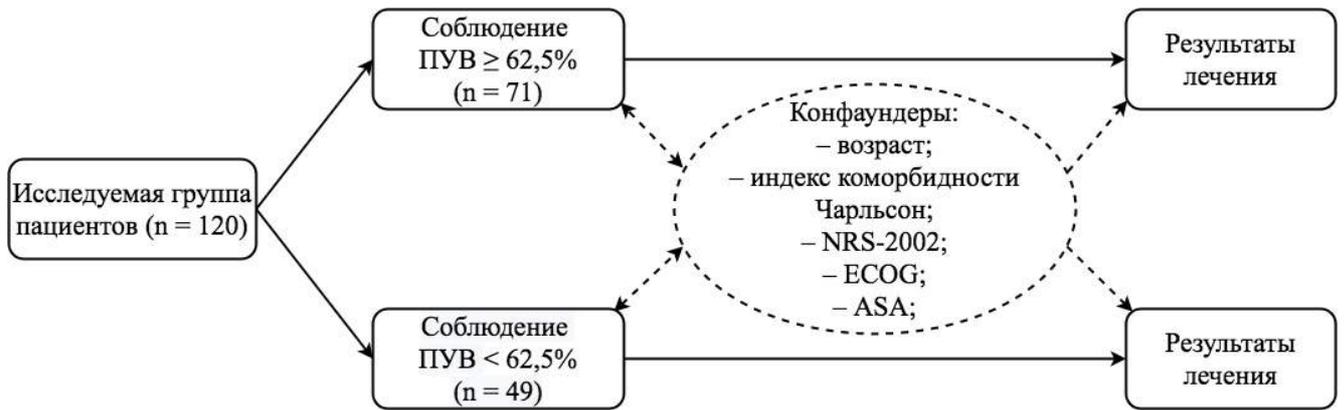


Рисунок 4.4 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от полноты соблюдения программы ускоренного восстановления в исходных группах пациентов

Для устранения влияния конфаундеров и формирования сопоставимых групп сравнения был использован метод псевдорандомизации. В программе SPSS v. 23.0 с помощью метода логистической регрессии были рассчитаны значения коэффициента псевдорандомизации (PS — «propensity score»). Среднее значение коэффициента PS составило $0,6692 \pm 0,2310$. Выявлены статистически значимые различия по значениям PS в основной и контрольной группах: $0,8558 [0,7900; 0,8771]$ и $0,6113 [0,4114; 0,8664]$, $p < 0,001$. Это говорит о статистически значимых различиях в распределении конфаундеров. К пациентам из основной группы (соблюдение ПУВ $\geq 62,5\%$) были подобраны пациенты из группы сравнения (соблюдение ПУВ $< 62,5\%$) 1:1 с допуском соответствия 0,1 по методу ближайшего соседа, соответствующие по исходным характеристикам без замены наблюдений. Были сформированы две новые группы сравнения по 35 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устранены исходные различия в характеристиках между группами. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 4.5.

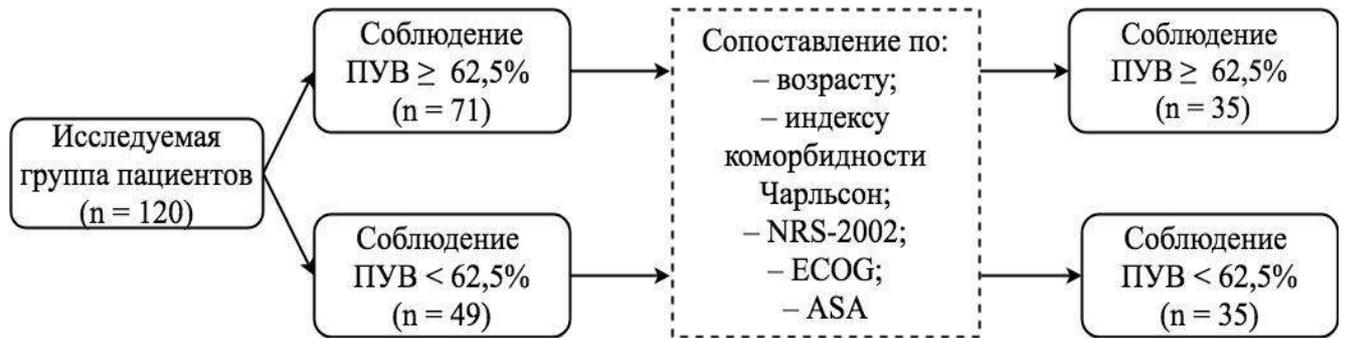


Рисунок 4.5 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от полноты соблюдения программы ускоренного восстановления

Высокая степень соблюдения ПУВ ($\geq 62,5\%$) при сравнении групп пациентов, уравновешенных по наличию факторов риска, приводила к сокращению сроков начала питания, восстановления функции кишечника и продолжительности госпитализации ($p = 0,001$). При высокой степени соблюдения ПУВ отмечалась меньшая частота осложнений III b и IV степени по Клавьен-Диндо ($p < 0,001$ и $p = 0,015$ соответственно). Результаты сравнения групп пациентов по исходным характеристикам до и после выполнения псевдорандомизации представлелы в Таблице 4.6. Ближайшие результаты лечения в группах пациентов, уравновешенных по наличию конфаундеров, представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.6 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления до и после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	Соблюдение ПУВ \geq 62,5% (n = 71, 59,2%)	Соблюдение ПУВ < 62,5% (n = 49, 40,8%)	p	Соблюдение ПУВ \geq 62,5% (n = 35)	Соблюдение ПУВ < 62,5% (n = 35)	p
Пол, абс. (%)						
М	37 (52,1)	27 (55,1)	0,747	20 (57,1)	20 (57,1)	1,000
Ж	34 (47,9)	22 (44,9)		15 (42,9)	15 (42,9)	
Возраст (полных лет), Me [ИКР]	64,0 [58,0; 71,5]	68,0 [64,0; 75,6]	0,017*	71,0 [64,0; 78,0]	67,0 [64,0; 75,0]	0,712
ИМТ (кг/м ²), Me [ИКР]	26,0 [23,0; 28,0]	27,0 [22,5; 29,5]	0,430	26,0 [22,0; 27,0]	28,0 [23,0; 30,5]	0,382
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)						
0–1	61 (85,9)	34 (69,4)	0,028*	26 (74,3)	24 (68,6)	0,792
2–3	10 (14,1)	15 (30,6)		9 (25,7)	11 (31,4)	
Индекс коморбидности Чарльсон, Me [ИКР]	4,0 [3,0; 6,0]	7,0 [5,5; 7,5]	<0,001*	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,194
Алиментарная недостаточность (NRS-2002, баллы), абс. (%)						
\leq 3 (низкий риск)	57 (80,3)	29 (59,2)	0,012*	21 (60,0)	21 (60,0)	1,000
> 3 (высокий риск)	14 (19,7)	20 (40,8)		14 (40,0)	14 (40,0)	
ASA, абс. (%)						
I–II	45 (63,4)	21 (42,9)	0,026*	17 (48,6)	15 (42,9)	0,811
III–IV	26 (36,6)	28 (57,1)		18 (51,4)	20 (57,1)	

Продолжение таблицы 4.6

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	Соблюдение ПУВ \geq 62,5% (n = 71, 59,2%)	Соблюдение ПУВ < 62,5% (n = 49, 40,8%)	p	Соблюдение ПУВ < 62,5% (n = 49, 40,8%)	Соблюдение ПУВ \geq 62,5% (n = 71, 59,2%)	p
ХТ, абс. (%)	42 (59,2)	30 (61,2)	0,820	16 (45,7)	16 (45,7)	1,000
Расширенно-комбинированная операция, абс. (%)	24 (33,8)	22 (44,9)	0,219	12 (34,3)	17 (48,6)	0,332
Стадия (сTNM), абс. (%)						
I	14 (19,7)	8 (16,3)	0,583	6 (17,1)	10 (28,6)	0,398
II	9 (12,7)	9 (18,4)		4 (11,4)	7 (20,0)	
III	43 (60,6)	26 (53,1)		21 (60,0)	15 (42,9)	
IV	5 (7,0)	6 (12,2)		4 (11,4)	3 (8,6)	
Стадия (pTNM), абс. (%)						
I	20 (28,2)	9 (18,4)	0,096	8 (22,9)	8 (22,9)	0,846
II	28 (39,4)	13 (26,5)		14 (40,0)	11 (31,4)	
III	14 (19,7)	18 (36,7)		9 (25,7)	10 (28,6)	
IV	9 (18,4)	9 (12,7)		4 (11,4)	6 (17,1)	
Примечание — * Различия статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 4.7 – Сравнение результатов лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До псевдорандомизации		
	Соблюдение ПУВ \geq 62,5% (n = 35)	Соблюдение ПУВ < 62,5% (n = 35)	p
Сроки начала питания (ПОД), Ме [ИКР]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,5]	< 0,001*
Сроки появления перистальтики (сут), Ме [ИКР]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	< 0,001*
Сроки отхождения газов (ПОД), Ме [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,048*
Сроки отхождения стула (ПОД), Ме [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,045*
Продолжительность госпитализации в ОРИТ (ПОД), Ме [ИКР]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	< 0,001*
Продолжительность госпитализации (ПОД), Ме [ИКР]	9,0 [8,0; 11,0]	13,0 [10,0; 23,0]	< 0,001*
Продолжительность госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде (ПОД), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	8,5 [8,0; 9,0]	0,727
Осложнения по Клавъен-Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	6 (8,5)	6 (12,2)	0,546
II	13 (18,3)	8 (16,3)	0,813
III а	4 (5,6)	6 (12,2)	0,314
III б	3 (4,2)	12 (24,5)	< 0,001*
IV а–б	1 (1,4)	3 (6,1)	0,015*
Летальные исходы, абс. (%)	1 (2,9)	7 (20,0)	0,055
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,280
Абсцессы, нагноения раны, абс. (%)	8 (22,9)	11 (31,4)	0,592
Пневмония, абс. (%)	3 (8,6)	2 (5,7)	1,000
Панкреатит, абс. (%)	1 (2,9)	7 (20,0)	0,055
Комплексный индекс осложнений, Ме [ИКР]	8,7 [0,0; 26,1]	20,9 [8,7; 33,7]	0,091
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	2 (5,7)	4 (11,4)	0,673
Летальные исходы (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	2 (5,7)	0,493
Примечание — *Различия статистически значимы (p < 0,05)			

4.5 Анализ причин отклонения от программы ускоренного восстановления

Исходные характеристики пациентов

Проведена оценка исходных характеристик пациентов как предикторов степени соблюдения ПУВ. В результате построения моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии выявлены независимые предикторы соблюдения ПУВ: исходная алиментарная недостаточность и индекс коморбидности Чарльсон. В многофакторной модели бинарной логистической регрессии исходная алиментарная недостаточность ($NRS-2002 > 3$) снижала шансы высокой степени соблюдения ПУВ в 1,4 раза ($ОШ = 0,721$, 95%-й ДИ 0,550–0,945), индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 снижал шансы соблюдения ПУВ в пять раз ($ОШ = 0,202$, 95%-й ДИ 0,073–0,558). Оценка коэффициентов регрессии, показателей отношения шансов и статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения ПУВ (бинарный показатель) в зависимости от характеристик пациентов представлена в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения программы ускоренного восстановления в зависимости от характеристик пациентов

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	Параметры			Параметры		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95%-й ДИ)	p
ИМТ (дефицит/ норма / избыток / ожирение)	-0,252	0,777 (0,5050–1,194)	0,250	-0,475	0,622 (0,367–1,055)	0,078
ECOG 0 / 1 / 2 / 3	-0,733	0,481 (0,294–0,786)	0,003*	-0,327	0,721 (0,388–1,341)	0,301
ASA I / II / III / IV	-0,956	0,384 (0,220–0,671)	0,001*	0,262	1,299 (0,445–3,796)	0,632
Индекс коморбидности Чарльсон < 6 / ≥ 6 баллов	-2,033	0,131 (0,057–0,301)	< 0,001*	-1,598	0,202 (0,073–0,558)	0,002*
NRS-2002 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	-0,432	0,649 (0,522–0,807)	< 0,001*	-0,327	0,721 (0,550–0,945)	0,018*

Продолжение таблицы 4.8

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	Параметры			Параметры		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95%-й ДИ)	p
Расширенно-комбинированная операция	-0,619	0,538 (0,253–1,148)	0,109	-0,508	0,602 (0,228–1,548)	0,304
cTNM (I / II / III / IV)	0,322	1,380 (0,927–2,056)	0,113	0,550	1,707 (0,962–3,792)	0,067
pTNM (I / II / III / IV)	-0,181	0,834 (0,583–1,194)	0,322	0,072	1,074 (0,657–1,757)	0,775
Примечание — * Различия статистически значимы ($p < 0,05$)						

Для предсказания вероятности высокой степени соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ выявленные факторы риска были объединены в многофакторной модели. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4.2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100\% \quad (4.2)$$

$$z = 2,2 - 1,688 * X_{\text{ЧАРЛЬСОН}} - 0,284 * X_{\text{NRS-2002}},$$

где p — вероятность наступления исхода в долях единицы;

$X_{\text{ЧАРЛЬСОН}}$ — индекс коморбидности Чарльсон (< 6 баллов — 0, ≥ 6 баллов — 1);

$X_{\text{NRS-2002}}$ — балл по шкале NRS-2002;

e — число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, индекс коморбидности Чарльсон и выраженность алиментарной недостаточности имели обратную связь с вероятностью высокой степени соблюдения ПУВ. Индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов снижал шансы высокой степени соблюдения ПУВ в пять раз (ОШ = 0,202, 95%-й ДИ 0,073–0,558), исходная алиментарная недостаточность — в 1,4 раза на каждый балл по шкале NRS-2002 (ОШ = 0,721, 95%-й ДИ 0,550–0,945). Полученная модель является статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (4.2) учитывает 30,4% факторов, определяющих вероятность соблюдения ПУВ.

Для оценки диагностической значимости прогностической модели, описывающей изменения вероятности соблюдения ПУВ на 62,5% и более в зависимости от индекса коморбидности Чарльсон и исходной алиментарной недостаточности, построена ROC-кривая. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 4.6.

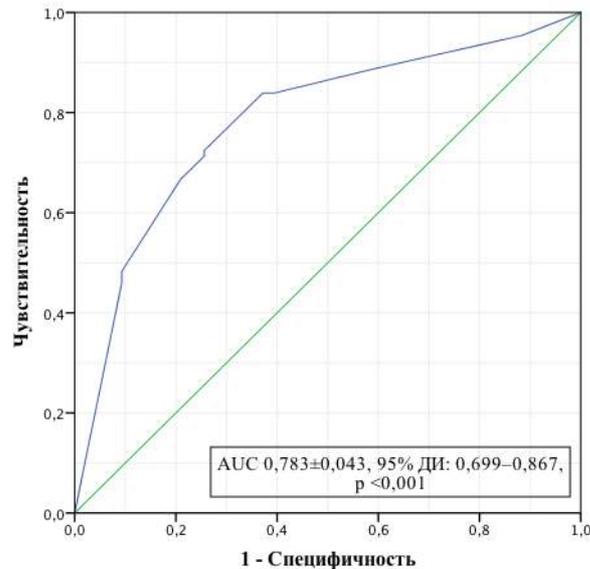


Рисунок 4.6 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления на 62,5% и более в зависимости от индекса коморбидности Чарльсон и нутритивной недостаточности

Площадь под ROC-кривой соответствующей регрессионной взаимосвязи прогноза соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ и значения регрессионной функции составила $0,783 \pm 0,043$ с 95%-м ДИ 0,699–0,867. Пороговое значение функции (4.2) в точке cut-off составило 65,3. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу соблюдения ПУВ на 62,5% и более. Чувствительность и специфичность метода составили 72,4%, и 74,4% соответственно.

Разработанная прогностическая модель представлена на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>. Образец представлен на Рисунке В.1. Примером использования прогностической функции (4.2) для расчёта вероятности высокой степени соблюдения ПУВ могут служить случаи наблюдения двух пациентов, представленные ниже.

Пациент Г., 63 года, оперирован по поводу рака (высокодифференцированная аденокарцинома) тела желудка pT2N0M0 в объёме ГЭ с лимфодиссекцией D2. ИМТ 29 кг/м². По данным скрининга NRS-2002 отмечался низкий риск развития алиментарной недостаточности два балла ($X_{NRS-2002} = 2$). ECOG 0 баллов. Из сопутствующих заболеваний у пациента присутствовала гипертоническая болезнь II стадии 3 степени риск 3, на регулярной терапии. Индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст четыре балла ($X_{\text{ЧАРЛЬСОН}} = 0$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.2) была рассчитана вероятность высокой степени соблюдения ПУВ, которая составила 83,6%. Итоговая сумма баллов ПУВ составила пять (раннее возобновление приёма жидкостей и перорального питания, раннее удаление дренажа на второй ПОД, сокращение

продолжительности операции и кровопотери), что соответствовало 62,5% и высокой степени соблюдения ПУВ. Пациент выписан на восьмой ПОД после операции. Пример расчёта представлен на Рисунке В.2.

Пациентка А., 77 лет, оперирована по поводу перстневидно-клеточного рака тела желудка рТ4аN3аM0 в объёме ГЭ с лимфодиссекцией D2. ИМТ 23 кг/м². У пациентки отмечалась алиментарная недостаточность высокого риска NRS-2002 четыре балла ($X_{NRS\ 2002} = 4$), ASA III, ECOG 2 балла. Из сопутствующих заболеваний у пациентки присутствовала гипертоническая болезнь II стадии 3 степени риск 3, парциальная деменция, артроз коленных суставов. Индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст шесть баллов ($X_{ЧАРЛЬСОН} = 1$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.2) была рассчитана вероятность высокой степени соблюдения ПУВ, которая составила 34,9%. У пациентки на четвёртый ПОД развилась несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки с формированием абсцесса без разлитого перитонита, которая потребовала дренирования зоны несостоятельности под контролем УЗИ и рентгеноскопии. Сумма баллов ПУВ составила четыре, что соответствовало 50,0% и низкой степени соблюдения ПУВ. Пациентка выписана на 11 ПОД после операции. Пример расчёта представлен на Рисунке В.3.

Факторы риска длительного пребывания в отделении реанимации и стационаре

Для выявления факторов, влияющих на продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ более одних суток и в стационаре более 10 суток, проанализированы исходные характеристики пациентов и проведённого лечения. В результате построения моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии выявлены независимые предикторы нахождения в ОРИТ более одних суток: ожирение и выраженная коморбидность. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, повышение категории ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение) и индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов имели прямую связь с вероятностью пребывания в ОРИТ более одних суток. Повышение категории ИМТ повышало шансы длительного пребывания в ОРИТ в пять раз (ОШ = 4,781, 95%-й ДИ 1,332–17,157), индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов повышал шансы длительного пребывания в ОРИТ в 9 раз (ОШ = 9,219, 95% ДИ 1,029–82,594). Оценка коэффициентов регрессии, показателей отношения шансов и статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения ПУВ (бинарный показатель) в зависимости от характеристик пациентов представлена в таблице 4.10.

Для предсказания вероятности пребывания в ОРИТ более одного ПОД выявленные независимые факторы риска были объединены в многофакторной модели бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4.3):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100\% \quad (4.3)$$

$$z = -2,394 + 0,939 * X_{\text{ИМТ}} + 1,155 * X_{\text{ЧАРЛЬСОН}},$$

где p — вероятность наступления исхода в долях единицы;

$X_{\text{ИМТ}}$ — категория ИМТ (1 — дефицит / 2 — норма / 3 — избыток / 4 — ожирение);

$X_{\text{ЧАРЛЬСОН}}$ — индекс коморбидности Чарльсон (< 6 баллов — 0, ≥ 6 баллов — 1);

e — число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$).

Полученная модель является статистически значимой ($p = 0,007$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (4.3) учитывает 18,1% факторов, определяющих вероятность длительного пребывания в ОРИТ.

Разработанная прогностическая модель представлена на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>. Примером использования прогностической функции (4.3) для прогнозирования вероятности длительного нахождения в ОРИТ могут служить следующие клинические примеры.

Пациентка Ф., 77 лет, оперирована в объёме ГЭ по поводу рака кардиального отдела желудка pT2N0M0. У пациентки отмечалось ожирение второй степени (ИМТ 36 кг/м², $X_{\text{ИМТ}} = 4$). Из сопутствующих заболеваний отмечалась гипертоническая болезнь II стадии 2 степени, ХОБЛ. Таким образом, индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст составил семь баллов ($X_{\text{ЧАРЛЬСОН}} = 1$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.3) была рассчитана вероятность пребывания в ОРИТ более одного ПОД, которая составила 92,5% (крайне высокая вероятность). У пациентки в течение двух ПОД отмечалась дыхательная недостаточность, которая послужила причиной позднего перевода из ОРИТ в палату отделения на третий ПОД. Пример расчёта представлен на Рисунке В.4.

Пациент Ж., 54 года, оперирован в объёме ГЭ по поводу рака тела желудка pT2N0M0. ИМТ 24 кг/м², что соответствовало нормальной массе тела ($X_{\text{ИМТ}} = 2$). Клинически значимых сопутствующих заболеваний не было ($X_{\text{ЧАРЛЬСОН}} = 0$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.3) была рассчитана вероятность пребывания в ОРИТ более одного ПОД, которая составила 37,4% (низкая вероятность). Пациент экстубирован на операционном столе, переведён в палату пробуждения и далее в палату отделения. Пример расчёта представлен на Рисунке В.5.

Таблица 4.10 – Факторы риска пребывания в отделении реанимации более одного ПОД

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
Пол (муж. / жен.)	0,455	1,576 (0,456–5,456)	0,472	-0,303	0,739 (0,124–4,385)	0,739
Старческий возраст (≥ 75 лет)	1,496	4,464 (1,258–15,837)	0,021*	1,281	3,602 (0,449–28,918)	0,228
ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение)	1,123	3,075 (1,254–7,543)	0,014*	1,565	4,781 (1,332–17,157)	0,016*
NRS-2002 (0–3 / 4–6)	1,775	5,898 (1,605–21,672)	0,008*	1,948	7,017 (0,811–60,700)	0,077
ASA (I–II / III–IV)	1,393	4,028 (1,016–15,967)	0,047*	-0,605	0,546 (0,058–5,094)	0,595
ECOG (0–1 / 2–3)	1,407	4,083 (1,135–14,694)	0,031*	-0,374	0,688 (0,082–5,775)	0,730
Индекс коморбидности Чарльсон $<6 / \geq 6$	2,786	16,222 (2,009–131,014)	0,009*	2,221	9,219 (1,029–82,594)	0,047*
ХТ	-0,230	0,794 (0,229–2,753)	0,717	-0,372	0,524 (0,180–2,130)	0,544
Комбинированная операция (нет / да)	0,524	1,688 (0,485–5,876)	0,411	2,464	11,752 (0,478–289,168)	0,132
Кровопотеря***	-0,067	0,935 (0,186–4,706)	0,935	1,213	3,362 (0,251–45,053)	0,360
Продолжительность операции**	0,976	2,654 (0,652–10,802)	0,173	0,928	2,530 (0,461–13,877)	0,285
Доступ (открытый / лапароскопический)	-0,652	0,521 (0,063–4,313)	0,545	-1,384	0,251 (0,014–4,400)	0,344
Тип анастомоза (аппаратный / ручной)	-0,139	0,870 (0,176–4,295)	0,865	0,103	1,108 (0,151–8,140)	0,919
cTNM (I / II / III / IV)	-0,459	0,632 (0,333–1,200)	0,161	-0,672	0,511 (0,160–1,635)	0,511
pTNM (I / II / III / IV)	-0,081	0,922 (0,500–1,702)	0,795	-0,020	0,980 (0,327–2,937)	0,971
Примечания * Различия статистически значимы ($p < 0,05$) ** Продолжительность: ОГЭ ≤ 250 мин / > 250 мин; ЛГЭ: ≤ 300 мин / > 300 мин *** Кровопотеря: ОГЭ ≤ 150 мл / > 150 мл; ЛГЭ ≤ 100 мл / > 100 мл						

Независимыми предикторами продолжительности лечения в стационаре более 10 дней стали: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов, интраоперационная кровопотеря более 150 мл при ОГЭ и более 100 мл при ЛГЭ, открытый доступ. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, данные факторы имели прямую связь с вероятностью продолжительности госпитализации более 10 дней. В многофакторной модели бинарной логистической регрессии шансы нахождения в стационаре повышались в 3,8 раза при индексе коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 3,886, 95% ДИ 1,432–12,738), в 11,3 раза при исходной алиментарной недостаточности NRS-2002 > 3 баллов (ОШ = 11,279, 95% ДИ 4,247–33,516) и в 4,8 раза при кровопотере более 150 мл при ОГЭ и более 100 мл при ЛГЭ (ОШ = 0,178, 95% ДИ 0,067–0,472). Лапароскопический доступ в 6,25 раза снижал шансы продолжительности лечения более 10 дней (ОШ = 0,159, 95% ДИ 0,037–0,783). Оценка коэффициентов регрессии, показателей отношения шансов и статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения ПУВ (бинарный показатель) в зависимости от характеристик пациентов представлена в таблице 4.11.

Для предсказания вероятности пребывания в стационаре более 10 ПОД выявленные независимые факторы риска были объединены в многофакторной модели бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4.4):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100\%$$

$$z = -1,111 + 2,414 * X_{\text{NRS-2002}} - 1,847 * X_{\text{ДОСТУП}} + 1,580 * X_{\text{КРОВОПОТЕРЯ}} + 0,053 * X_{\text{ЧАРЛЬСОН}}, \quad (4.4)$$

где p — вероятность наступления исхода в долях единицы;

$X_{\text{NRS-2002}}$ — риск алиментарной недостаточности (≤ 3 баллов — 0, > 3 баллов — 1);

$X_{\text{ДОСТУП}}$ — тип доступа (открытый — 0, лапароскопический — 1);

$X_{\text{КРОВОПОТЕРЯ}}$ — объём кровопотери > 150 мл при ОГЭ и > 100 мл при ЛГЭ — 1; ≤ 150 мл при ОГЭ и ≤ 100 мл при ЛГЭ — 0;

$X_{\text{ЧАРЛЬСОН}}$ — индекс коморбидности Чарльсон (< 6 баллов — 0, ≥ 6 баллов — 1);

e — число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$).

Полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (4.4) учитывает 36,6% факторов, определяющих вероятность длительного пребывания в стационаре.

Разработанная прогностическая модель представлена на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>. В качестве примера использования прогностической функции (4.4) для предсказания вероятности длительного нахождения в стационаре рассмотрена следующая клиническая ситуация.

Пациент X., 74 г., оперирован в объёме ГЭ по поводу рака (низкодифференцированная аденокарцинома с перстневидными клетками) тела желудка pT4aN2M0. Лечение начато с неоадъювантной ХТ (восемь курсов FLOT). У пациента отмечалась прогрессирующая потеря массы тела NRS-2002 5 баллов ($X_{NRS-2002} = 1$), ИМТ составил 22 кг/м². Из сопутствующих заболеваний у пациента отмечался перенесённый около девяти лет назад острый инфаркт миокарда и компенсированный сахарный диабет второго типа. Таким образом, индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст составил семь баллов ($X_{ЧАРЛЬСОН} = 1$). Операция выполнена из лапаротомного доступа ($X_{ДОСТУП} = 0$), объём кровопотери составил около 300 мл ($X_{КРОВОПОТЕРЯ} = 1$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.4) была рассчитана вероятность пребывания в стационаре более 10 ПОД, которая составила 95,0% (крайне высокая вероятность). У пациента отмечалось развитие ПОПФ Grade B, что потребовало дренирования панкреатогенного жидкостного скопления под контролем УЗИ. Продолжительность госпитализации составила 12 ПОД. Пример расчёта представлен на Рисунке В.6.

Пациентка М., 54 г., оперирована в объёме лапароскопической ГЭ ($X_{ДОСТУП} = 1$) по поводу рака (низкодифференцированной аденокарциномы) тела желудка pT2N1M0. Лечение начато с диагностической лапароскопии, при которой исключен канцероматоз брюшины, и неоадъювантной ХТ (четыре курса FLOT). Лечение перенесла удовлетворительно. По шкале NRS-2002 риск алиментарной недостаточности расценен как низкий (2 балла, $X_{NRS-2002} = 0$). Клинически значимых сопутствующих заболеваний не выявлено ($X_{ЧАРЛЬСОН} = 0$). Объём кровопотери составил около 100 мл ($X_{КРОВОПОТЕРЯ} = 0$). При использовании полученных значений переменных в формуле (4.4) была рассчитана вероятность пребывания в стационаре более 10 ПОД, которая составила 5% (крайне низкая вероятность). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на восьмой ПОД. Пример расчёта представлен на Рисунке В.7.

Таким образом, полученные прогностические модели позволяют предсказать вероятность длительного пребывания в ОРИТ и стационаре на основе характеристик пациентов и проведённого лечения.

Таблица 4.11 – Факторы риска продолжительности госпитализации более 10 ПОД

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
Пол (муж. / жен.)	0,700	2,014 (0,993–4,087)	0,052	0,574	1,776 (0,711–4,435)	0,219
Старческий возраст (≥ 75 лет)	1,019	2,771 (1,207–6,359)	0,016*	0,238	1,269 (0,371–4,337)	0,704
ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение)	0,028	1,028 (0,635–1,665)	0,910	0,241	1,272 (0,661–2,451)	0,472
NRS-2002 (0–3 / 4–5)	2,089	8,076 (3,271–19,941)	<0,001*	2,479	11,279 (4,247–33,516)	<0,001*
ASA (I–II / III–IV)	0,040	1,040 (0,515–2,100)	0,912	-1,063	0,345 (0,122–0,997)	0,045*
ECOG (0–1 / 2–3)	1,405	4,074 (1,616–10,270)	0,003*	0,709	2,031 (0,563–7,329)	2,031
Индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов	1,361	3,900 (1,867–8,150)	<0,001*	1,452	3,886 (1,432–12,738)	0,011*
ХТ	-0,336	0,715 (0,352–1,451)	0,353	-0,469	0,626 (0,190–2,063)	0,441
Комбинированная операция (нет / да)	0,829	2,292 (1,096–4,790)	0,027*	0,284	1,328 (0,264–6,675)	0,731
Кровопотеря >150 мл ОГЭ, >100 мл ЛГЭ	1,204	3,333 (1,340–8,289)	0,002*	1,565	4,785 (1,556–14,712)	0,006*
Продолжительность операции*	0,539	1,714 (0,825–3,558)	0,148	0,704	2,021 (0,753–5,427)	0,162
Доступ (открытый / лапароскопический)	-1,241	0,289 (0,091–0,921)	0,036*	-1,767	0,159 (0,037–0,783)	0,011*
Тип анастомоза (аппаратный / ручной)	0,488	1,629 (0,695–3,817)	0,262	0,080	1,083 (0,361–3,250)	0,887
cTNM (I / II / III / IV)	0,020	1,021 (0,697–1,495)	0,917	-0,401	0,670 (0,372–1,207)	0,182
pTNM (I / II / III / IV)	0,403	1,497 (1,053–2,129)	0,025*	0,369	1,446 (0,854–2,450)	0,170
<p>Примечания</p> <p>* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)</p> <p>** Продолжительность: ОГЭ ≤ 250 мин / > 250 мин; ЛГЭ: ≤ 300 мин / > 300 мин</p> <p>*** Кровопотеря: ОГЭ ≤ 150 мл / > 150 мл; ЛГЭ ≤ 100 мл / > 100 мл</p>						

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи продолжительности госпитализации и суммы баллов программы ускоренного восстановления. Наблюдаемая зависимость продолжительности госпитализации от суммы баллов ПУВ описывается уравнением парной линейной регрессии (4.5):

$$Y_{\text{ПОД}} = 25,079 - 2,644 * X_{\text{ПУВ}}, \quad (4.5)$$

где $Y_{\text{ПОД}}$ – продолжительность госпитализации в днях,

$X_{\text{ПУВ}}$ – соблюдение ПУВ в баллах.

Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , полученная модель (4.5) учитывает 13,2% факторов, оказывающих влияние на значение продолжительности госпитализации. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = -0,492$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости модели $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента регрессии, при соблюдении каждого дополнительного элемента ПУВ следует ожидать уменьшения продолжительности госпитализации на 2,6 дня. График регрессионной функции представлен на Рисунке 4.7.

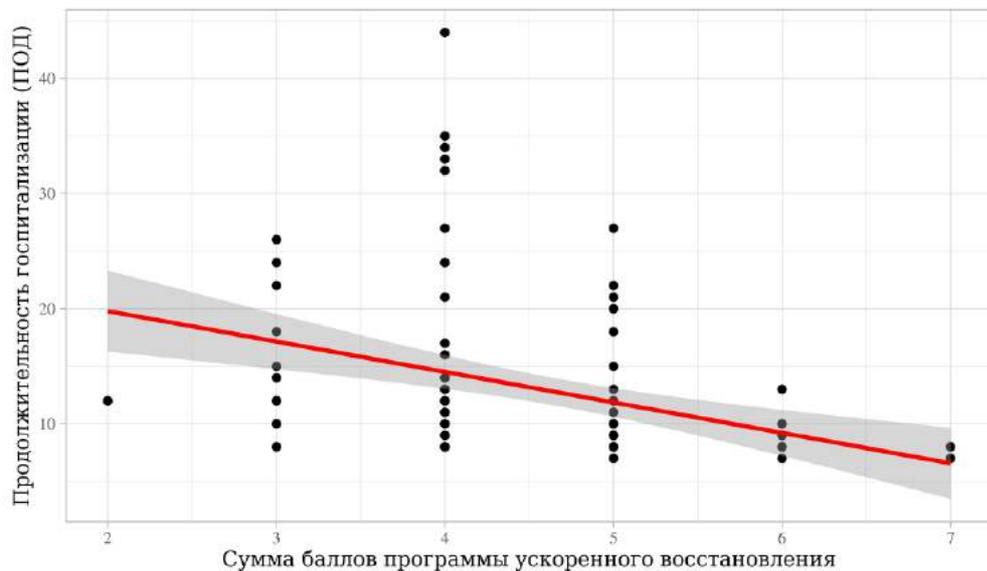


Рисунок 4.7 – График регрессионной функции зависимости продолжительности госпитализации от суммы баллов программы ускоренного восстановления

Исходя из графика, представленного на Рисунке 4.4, при соблюдении двух–трёх элементов ПУВ следует ожидать продолжительность госпитализации около 20 дней, в то время как при соблюдении семи элементов ПУВ продолжительность госпитализации составит около восьми дней. С учётом того, что линейная регрессия не указывает на причинно-следственную связь, верно и противоположное утверждение, что при продолжительности госпитализации восемь ПОД будет соблюдено семь элементов ПУВ.

**Влияние степени тяжести осложнения на полноту соблюдения
программы ускоренного восстановления**

Проведена оценка влияния степени тяжести осложнений на степень соблюдения ПУВ (бинарный исход — $< 62,5\%$ и $\geq 62,5\%$). Независимыми предикторами низкой степени соблюдения ПУВ по данным однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии стали осложнения III б и IV степени тяжести по Клавьен-Диндо. При развитии осложнений III б степени тяжести шансы соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ уменьшались в 11,7 раз (ОШ = 0,085, 95%-й ДИ 0,024–0,307, $p = 0,001$), при развитии осложнений IV степени тяжести шансы соблюдения ПУВ на 62,5% и более уменьшались в 19,6 раз (ОШ = 0,051, 95%-й ДИ 0,005–0,475, $p = 0,009$). Оценка коэффициентов регрессии, показателей отношения шансов и статистической значимости факторов в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения ПУВ в зависимости от тяжести послеоперационных осложнений представлены в Таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения программы ускоренного восстановления на 62,5% и более в зависимости от степени тяжести послеоперационных осложнений

Степень тяжести осложне- ния	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	Параметры			Параметры		
	β	ОШ (95%-й ДИ)	p	β	ОШ (95% -йДИ)	p
I	-0,408	0,665 (0,198–2,232)	0,509	-1,030	0,357 (0,097–1,308)	0,120
II	0,934	2,543 (0,803–8,052)	0,112	0,137	1,147 (0,331–3,863)	0,829
III а	-0,325	0,722 (0,193–2,708)	0,629	-0,961	0,382 (0,094–1,557)	0,180
III б	-2,083	0,124 (0,037; 0,415)	0,001*	-2,465	0,085 (0,024–0,307)	0,001*
IV	-2,426	0,088 (0,010–0,782)	0,029*	-2,976	0,051 (0,005–0,475)	0,009*
Примечание — *различия статистически значимы ($p < 0,05$)						

Определение порогового уровня комплексного индекса осложнений, при котором снижаются шансы высокой степени соблюдения ПУВ, выполнено с помощью построения ROC-кривой. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 4.8.

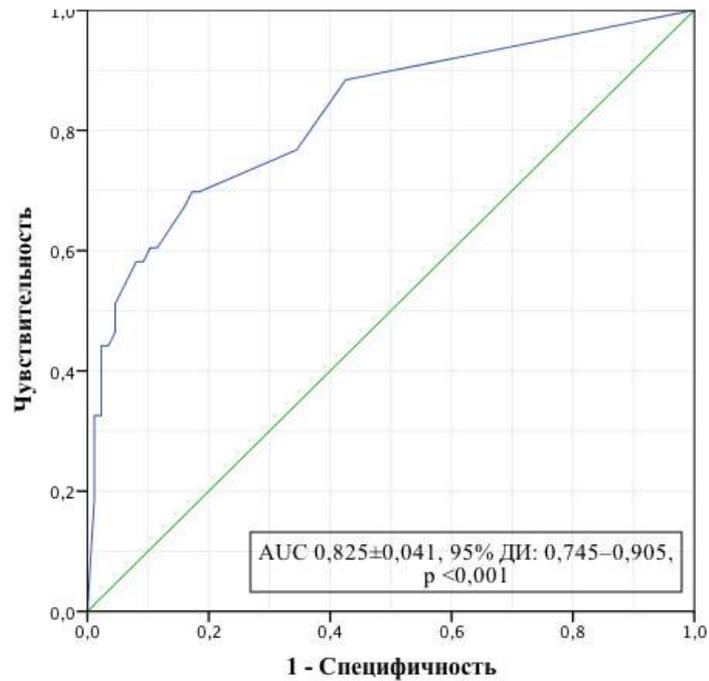


Рисунок 4.8 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления менее 62,5% в зависимости от комплексного индекса осложнений

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи степени соблюдения ПУВ и комплексного индекса осложнений, составила $0,825 \pm 0,041$ с 95%-ым ДИ $0,745-0,905$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение комплексного индекса осложнений в точке cut-off составило 24,3. Значение комплексного индекса осложнений 24,3 соответствует развитию одного осложнения III а или двух осложнений I степени и одного осложнения II степени тяжести по Клавьен-Диндо. При значении комплексного индекса осложнений, равном или превышающем данное значение, прогнозировалась низкая степень соблюдения ПУВ. Чувствительность и специфичность метода составили 69,8% и 82,8% соответственно. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать категорию степени соблюдения ПУВ в 78,5% наблюдений в логистической регрессионной модели. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, показатель комплексного индекса осложнений имел обратную связь с вероятностью высокой степени соблюдения ПУВ. В группе пациентов со значением комплексного индекса осложнений $\geq 24,3$ шансы высокой степени соблюдения ПУВ были ниже в 11 раз (ОШ = 0,09, 95%-й ДИ 0,038–0,213) в сравнении с пациентами со значением комплексного индекса осложнений $< 24,3$.

Примером использования прогностической функции на основе ROC-кривой для расчёта вероятности высокой степени соблюдения ПУВ в зависимости от комплексного индекса осложнений могут служить случаи наблюдения двух пациентов, представленные ниже.

Пациентка Г., 64 года, оперирована по поводу рака (высокодифференцированная аденокарцинома) верхней трети тела желудка pT1bN0M0, выполнена ГЭ с лимфодиссекцией D2. Послеоперационный период протекал с явлениями динамической кишечной непроходимости, которая разрешилась консервативно на четвёртый ПОД. В остальном послеоперационный период без осложнений. У пациентки развилось одно осложнение II степени по классификации Клавьен-Диндо, что соответствовало комплексному индексу осложнений 20,9. В соответствии с пороговым значением комплексного индекса осложнений 24,3, выше которого шансы низкой степени соблюдения ПУВ значительно возрастают, у данной пациентки можно предположить высокую степень соблюдения ПУВ. У пациентки итоговая степень соблюдения ПУВ составила 62,5% (пять из восьми элементов). Выписана на восьмой ПОД.

Пациент К., 65 лет, оперирован по поводу рака (низкодифференцированная аденокарцинома) верхней трети тела желудка. Пациенту выполнена лапароскопическая ГЭ с лимфодиссекцией D2. В послеоперационном периоде отмечено формирование гематомы в заднем нижнем средостении, которая не потребовала повторной операции, была скорректирована антибактериальная терапия, а также нарушение ритма сердца в виде фибрилляции предсердий, потребовавшее перевода в отделение кардиореанимации, кардиоверсии, медикаментозной коррекции. У пациента развилось одно осложнение II степени и одно осложнение IV a степени по Клавьен-Диндо, что соответствовало комплексному индексу осложнений 47,3. В соответствии с пороговым значением комплексного индекса осложнений, у данного пациента следует ожидать низкую степень соблюдения ПУВ. Итоговая сумма баллов составила четыре, степень соблюдения ПУВ 50%. Пациент выписан на 10 ПОД.

Прогностическая модель развития осложнений III a степени и выше по Клавьен-Диндо

Шансы соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ уменьшались в 11 раз при развитии осложнений III a степени, в 11,7 раза при развитии осложнений III b степени и в 19,6 раза при развитии осложнений IV степени. В результате оценки влияния исходных характеристик пациентов на риск развития послеоперационных осложнений III a степени и выше с помощью метода CHAID было получено дерево классификации (4.1). Полученное дерево классификации представлено на Рисунке 4.9. Чувствительность полученной модели составила 81,6%, специфичность 82,9%. Общая диагностическая значимость модели составила $82,5 \pm 3,5\%$.

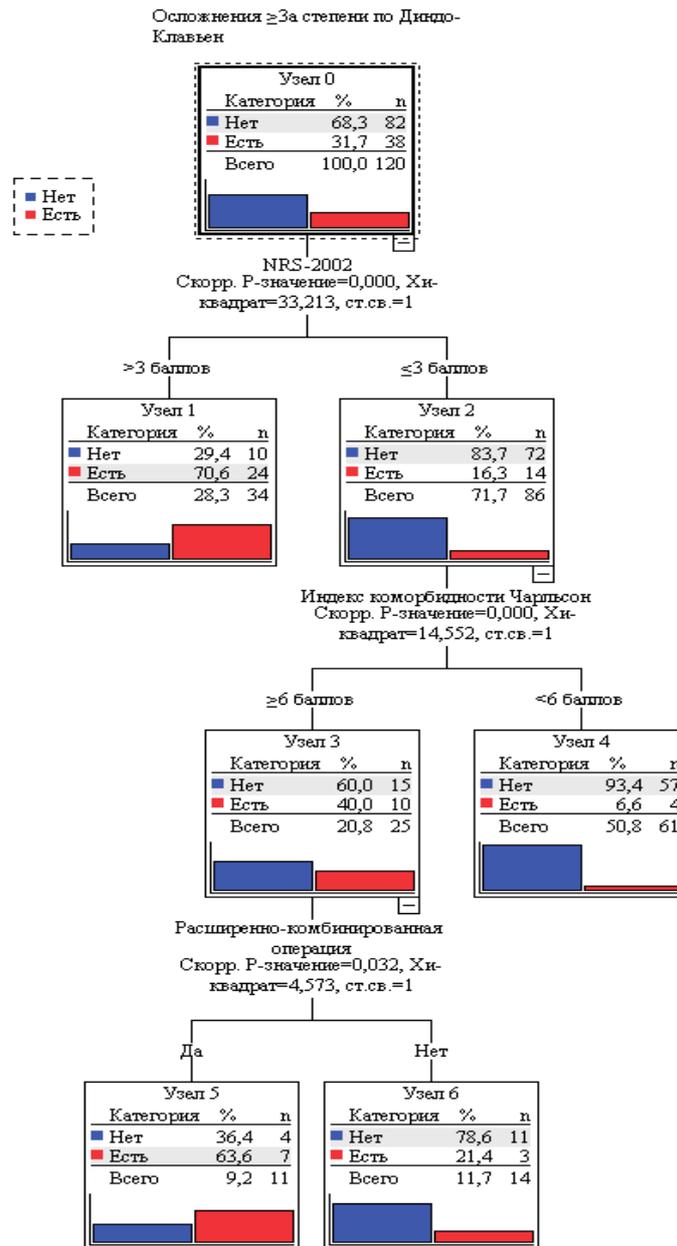


Рисунок 4.9 – Дерево классификации (4.1) исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений III а степени и выше по Клавьен-Диндо в зависимости от исходных характеристик

В результате проведённого анализа выделены четыре терминальных узла, характеристики представлены в Таблице 4.13. Узлы 1 и 5 содержат пациентов с повышенным риском развития послеоперационных осложнений III а степени и выше по Клавьен-Диндо.

Таблица 4.13 – Характеристика терминальных узлов, полученных в результате классификации пациентов по методу CHAID

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Осложнения III а степени и выше, абс. (%)
1	NRS-2002 > 3 баллов	34 (28,3)	24 (70,6)
5	NRS ≤ 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, выполнение расширенно-комбинированной операции	11 (9,2)	7 (63,6)
6	NRS ≤ 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, выполнение стандартной операции	14 (11,7)	3 (21,4)
4	NRS-2002 ≤ 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов	61 (50,8)	4 (6,6)

В результате построения дерева классификации (4.1) выявлены две группы риска развития послеоперационных осложнений III а степени и выше и, как следствие, низкой степени соблюдения ПУВ:

1. пациенты с исходной выраженной алиментарной недостаточностью (NRS-2002 > 3 баллов);
2. пациенты с алиментарной недостаточностью низкого риска (NRS-2002 ≤ 3 баллов), но с выраженными сопутствующими заболеваниями (индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов) при выполнении расширенно-комбинированных операций.

В результате оценки влияния исходных характеристик пациентов на риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений III б степени и выше с помощью метода CHAID было получено дерево классификации 4.2. Полученное дерево классификации представлено на Рисунке 4.10. Чувствительность полученной модели составила 78,6%, специфичность 89,1%. Общая диагностическая значимость модели составила $86,7 \pm 3,1\%$.

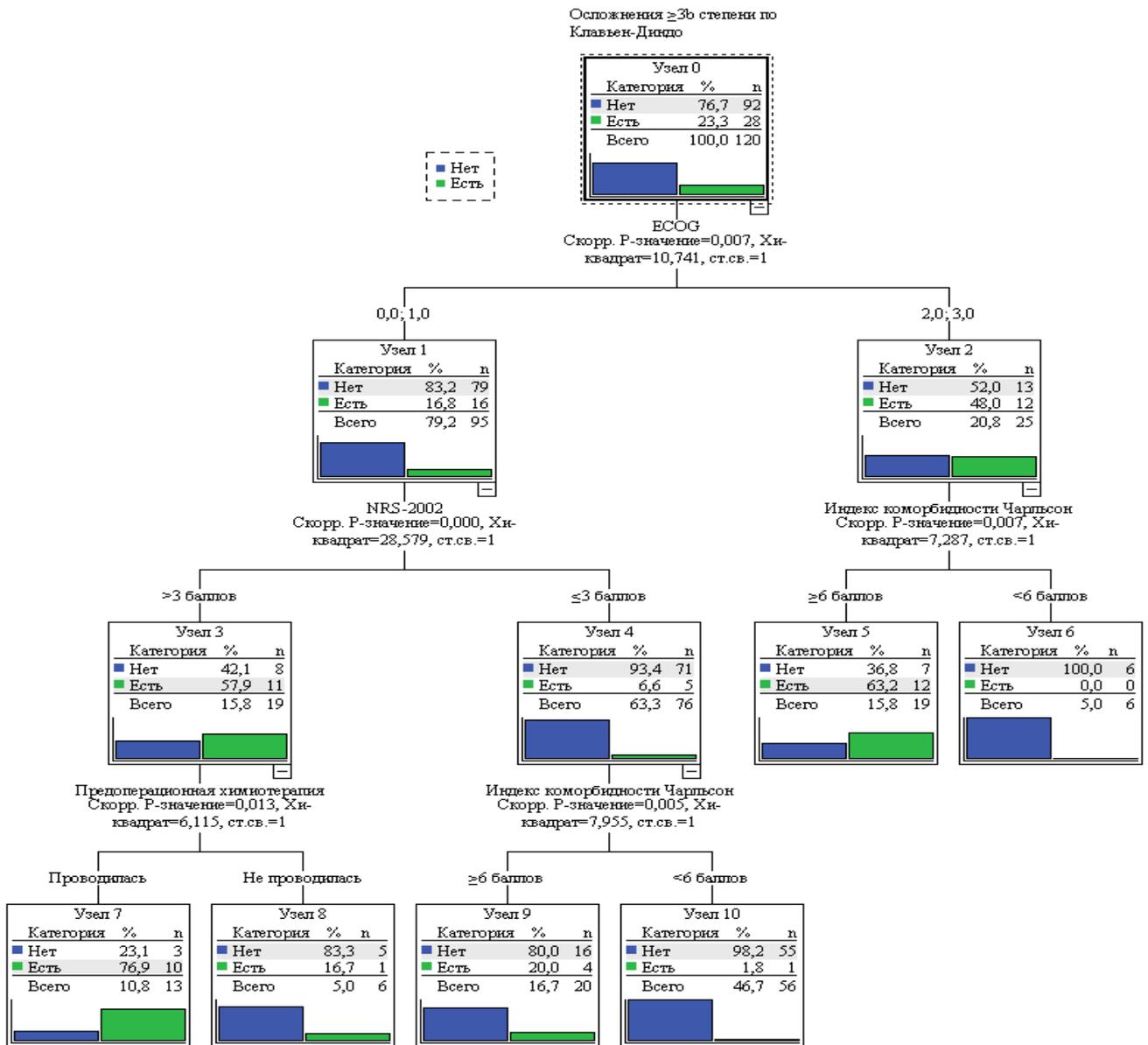


Рисунок 4.10 – Дерево классификации (4.2) исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений III в степени и выше в зависимости от исходных характеристик

В результате проведённого анализа выделены шесть терминальных узлов, характеристики представлены в Таблице 4.14. Узлы 7, 9 и 5 содержат пациентов с повышенным риском развития тяжёлых послеоперационных осложнений.

Таблица 4.14 – Характеристика терминальных узлов, полученных в результате классификации пациентов по методу CHAID

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Тяжёлые осложнения, абс. (%)
7	ECOG 0–1 балла, NRS-2002 > 3 баллов, проводилась ХТ	13 (10,8)	10 (76,9)
8	ECOG 0–1 балла, NRS-2002 > 3 баллов, ХТ не проводилась	6 (5,0)	1 (16,7)
9	ECOG 0–1 балла, NRS-2002 ≤ 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллам	20 (16,7)	4 (20,0)
10	ECOG 0–1 балла, NRS-2002 ≤ 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов	56 (46,7)	1 (1,8)
5	ECOG 2–3 балла, индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов	19 (15,8)	12 (63,2)
6	ECOG 2–3 балла, индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов	6 (5,0)	0 (0,0)

В результате построения дерева классификации выявлены три группы риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений и, как следствие, низкой степени соблюдения ПУВ:

1. пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, но при наличии исходной алиментарной недостаточности NRS-2002 > 3 баллов, которым проводилась ХТ;
2. пациенты с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов;
3. пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, NRS-2002 ≤ 3 баллов и индексом коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов.

Примером использования прогностической функции на основе дерева классификации для выявления риска развития послеоперационных осложнений могут служить случаи наблюдения двух пациентов, описанные ниже.

Пациентка Д., 81 год, оперирована по поводу рака (аденокарциномы) верхней трети тела желудка урТ4bN3aM0 с прорастанием в мезоколон. У пациентки отмечался низкий риск алиментарной недостаточности NRS-2002 3 балла. Из сопутствующих заболеваний отмечалась гипертоническая болезнь II стадии 2 степени. Пациентке проведена предоперационная ХТ (три курса XELOX), при контрольном обследовании прогрессирование не выявлено. Пациентке

выполнена расширенно-комбинированная ГЭ с резекцией поперечной ободочной кишки, плоскостной резекцией головки поджелудочной железы.

Таким образом, у пациентки присутствовали факторы риска: функциональный статус ECOG 2, индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст 6 баллов, предоперационная ХТ, расширенно-комбинированная операция. Согласно представленным деревьям классификации (4.1) и (4.2), пациентка находится в группе риска развития послеоперационных осложнений IIIa степени и выше по Клавьен-Диндо и низкой степени соблюдения ПУВ. У пациентки развился подпечёночный абсцесс, потребовавший дренирования под контролем КТ под местной анестезией, глубокое нагноение послеоперационной раны, потребовавшее проведения вакуум-терапии раны, пароксизм фибрилляции предсердий, купированный медикаментозно. Комплексный индекс осложнений составил 39,5. Полнота соблюдения ПУВ составила 50% (4 из 8 элементов). Пациентка выписана на 20 сутки после операции.

Пациентка Т., 74 года, оперирована по поводу рака (низкодифференцированная аденокарцинома с перстневидными клетками) верхней трети тела желудка урT2N1M0. На первом этапе лечения пациентке проводилась химиотерапия (ЕОХ 3 курса). Выполнена лапароскопическая ГЭ. Из сопутствующих заболеваний отмечался компенсированный сахарный диабет на пероральных препаратах. Индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст составил 7 баллов. ECOG 0 баллов. У пациентки отмечалась алиментарная недостаточность высокого риска (NRS-2002 4 балла), проводилась коррекция алиментарной недостаточности. С учётом выявленных факторов риска (NRS-2002 > 3 баллов, проводилась ХТ) у пациентки отмечался высокий риск развития послеоперационных осложнений III b степени и выше по Клавьен-Диндо. На 8 ПОД у пациентки развилась несостоятельность ЭЕА, которая потребовала выполнение релапароскопии, дренирования брюшной полости, эндоскопического стентирования зоны несостоятельности ЭЕА. Комплексный индекс осложнений составил 52,1. Полнота соблюдения ПУВ составила 50% (четыре из восьми элементов). Пациентка выписана на 18 сутки после операции.

Выявление клинически значимых факторов риска развития послеоперационных осложнений и несоблюдения ПУВ на догоспитальном этапе обеспечивает хирургическую безопасность. Описанные в предыдущих публикациях прогностические модели развития осложнений и несоблюдения ПУВ основаны на бинарной логистической регрессии и включают в качестве факторов несоблюдение определённых элементов ПУВ, исходные характеристики пациентов или уровень С-РБ [43; 75; 83; 99; 116; 118]. Предикторные модели, разработанные в азиатской популяции пациентов, не могут показать аналогичную точность в европейской популяции. Кроме того, модели, построенные на основании бинарной логистической регрессии,

сложны для понимания. Прогностическая модель, построенная на основе дерева решений, отличается простотой, наглядностью и информативностью для принятия клинических решений.

Представленные модели указывают на необходимость комплексного анализа всех характеристик пациентов в периоперационном периоде. Исходная алиментарная недостаточность, являясь корригируемым фактором риска, в изученной группе пациентов оказала статистически значимое влияние на риск развития тяжёлых осложнений в дереве решений. Выполнение расширенно-комбинированных операций у пациентов с выраженной коморбидностью значимо увеличивало риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений. Интересно, что проведение ХТ в сочетании с исходной алиментарной недостаточностью значимо увеличивало риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений IIIb степени и выше по Клавьен-Диндо. Это свидетельствует о необходимости тщательного анализа всех факторов риска и их коррекции на предоперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение доли резектабельных опухолей желудка обосновывает повышение частоты операций на желудке [1; 14; 15; 58; 254]. При этом частота послеоперационных осложнений достигает 30%, а частота повторных операций — 10% [71; 137; 196; 199; 213]. Несостоятельность ЭЭА сопровождается летальностью более 60% [108; 177].

Мероприятия ПУВ воздействуют на основные патофизиологические процессы в организме, возникающие при воздействии операционного стресса [149; 210]. Новая концепция получила название «Программа ускоренного восстановления в хирургии». ПУВ является стандартом ведения в колоректальной хирургии и широко применяется в других областях.

Разработанные для хирургии РЖ рекомендации ПУВ содержат широко распространённые мероприятия общего характера и специфические, которые применяются реже. Рекомендации по применению ПУВ в хирургии РЖ основаны на результатах исследований из Азии, где чаще выполняется ДРЖ. В европейской популяции пациентов с широким распространением сопутствующих заболеваний, ожирения, ХТ чаще выполняется ГЭ [84; 137]. Таким образом, для изучения безопасности и эффективности специфических элементов ПУВ в хирургии РЖ выбрана группа пациентов после ГЭ.

Первая глава диссертационной работы содержит обзор литературы. В теоретической части работы проанализированы основные тенденции и особенности применения специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ: предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, лапароскопический доступ и уменьшение операционной травмы, отказ от рутинного дренирования брюшной полости, раннее возобновление перорального питания. Продемонстрирована важность выявления алиментарной недостаточности у пациентов с РЖ и её предоперационной коррекции. Проведённый анализ литературы показал, что лапароскопический доступ не снижает безопасность и онкологическую адекватность при выполнении ГЭ, в том числе после ХТ. Тем не менее, применение лапароскопического доступа не получило широкого распространения в европейских странах. Подробно разобрана роль С-РБ в диагностике послеоперационных осложнений. Раннее выявление осложнений является одним из основных условий безопасного применения ПУВ, раннего возобновления перорального питания и принятия решения о выписке пациента.

Изучен мировой опыт применения ПУВ в хирургии РЖ, проведён систематический обзор клинических исследований азиатских и европейских авторов. При изучении опубликованных протоколов ПУВ выявлены существенные различия между странами Азии и Европы в отношении специфических для хирургии РЖ рекомендаций. Для исследователей из Европы и Азии характерно соблюдение рекомендаций общего характера. В странах Азии

отмечается тенденция к более полному соблюдению специфических для хирургии РЖ мероприятий: отказу от рутинной установки НГЗ, отказу от рутинного дренирования брюшной полости, использованию лапароскопического доступа, раннему началу перорального питания. Применение ПУВ не сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести осложнений. Ряд исследователей отметили уменьшение продолжительности госпитализации и стоимости лечения при применении ПУВ по сравнению с классическим подходом.

Ожидаемо высокие риски послеоперационных осложнений заставляют европейских специалистов с осторожностью относиться к применению лапароскопическому доступу и раннему началу перорального питания. Средние сроки начала питания в проанализированных исследованиях составляли 5 ПОД после проведения рентгеноскопии пищевода. Преобладание местно-распространённых форм РЖ ограничивало применение лапароскопического доступа. Отличительной особенностью российских исследований является акцент на мероприятиях преабилитации и анестезиологических аспектах ПУВ.

У изученных в данной работе пациентов рекомендации общего характера выполнялись рутинно. Вероятно, что успех ПУВ обусловлен более полным соблюдением специфических для хирургии РЖ мероприятий.

Вторая глава содержит клиническую характеристику исследованной группы пациентов и описание методологии исследования. Основное отличие представленного исследования заключается в изучении безопасности и эффективности специфических для хирургии желудка элементов ПУВ у пациентов после ГЭ. Оценены результаты лечения в зависимости от полноты соблюдения комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ: коррекция исходной алиментарной недостаточности, уменьшение операционной травмы, отказ от НИЗ, раннее удаление дренажей, раннее начало перорального питания). В изученной группе преобладали пациенты пожилого (50,0%) и старческого возраста (25%), с избыточной массой тела и ожирением (55,0%), с исходной алиментарной недостаточностью высокого риска (NRS-2002 > 3 баллов) (28,3%), у 49,1% пациентов отмечалось более двух сопутствующих клинически-значимых заболеваний. При послеоперационном стадировании опухоли III–IV стадии составили 41,7%. У 60,0% пациентов проводилась ХТ. Все пациенты проходили предоперационную подготовку и коррекцию сопутствующей патологии с участием профильных специалистов.

Третья глава содержит результаты лечения в зависимости от типа доступа, сроков начала перорального питания и определение диагностически значимых концентраций С-РБ при развитии послеоперационных осложнений.

Особенностью исследования стало использование метода псевдорандомизации. В группах раннего начала перорального питания, лапароскопического доступа и высокой

степени соблюдения комплекса специфических элементов ПУВ преобладали функционально сохранные пациенты (EGOG 0–1, ASA II), без выраженной алиментарной недостаточности ($NRS-2002 \leq 3$ баллов) и выраженной сопутствующей патологии (индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов). Неравномерность исходных групп по характеристикам «улучшала» результаты лечения у пациентов без факторов риска. Метод псевдорандомизации позволил создать группы пациентов, уравновешенные по исходным характеристикам, и объективно оценить результаты лечения.

При ОГЭ по сравнению с ЛГЭ чаще выполнялись операции с мультивисцеральной резекцией (45% и 5% соответственно, $p = 0,003$), что увеличивало объём кровопотери (медиана при ОГЭ 100 мл и медиана при ЛГЭ 50 мл, $p = 0,021$). Продолжительность ЛГЭ по сравнению с ОГЭ была статистически значимо выше в результате прохождения кривой обучения (медиана при ЛГЭ 300,0 мин, при ОГЭ 247,5 мин, $p = 0,008$). Влияние объёма операционной травмы на результаты лечения проявлялись в уменьшении сроков удаления дренажей (медиана 3,0 [2,0; 3,5] и 3,0 [2,5; 4,0] ПОД, $p = 0,034$), восстановления функции кишечника (медиана 3,0 и 4,0 ПОД, $p = 0,001$), активизации (медиана 1,0 [0,0; 1,0] и 1,0 [1,0; 1,0] ПОД, $p = 0,015$) и госпитализации (медиана 8,0 и 10,0 ПОД, $p = 0,001$) при ЛГЭ по сравнению с ОГЭ. Статистически значимых различий в частоте и тяжести послеоперационных осложнений, несостоятельности ЭЕА, не выявлено.

После устранения влияния конфаундеров и формирования сравнимых групп методом псевдорандомизации подтверждены преимущества лапароскопического доступа в отношении сроков начала перорального питания (медиана при ЛГЭ 4 [4,0; 5,0] ПОД, при ОГЭ — 5 [4,0; 6,0] ПОД, $p = 0,04$) и уменьшения продолжительности госпитализации (медиана при ЛГЭ 8 [8,0; 9,5] ПОД, при ОГЭ — 9 [8,5; 11,5] ПОД, $p = 0,047$). При сходном объёме операционной травмы лапароскопический доступ не влиял на частоту и тяжесть послеоперационных осложнений, скорость функционального восстановления, сроки восстановления функции кишечника и активизации.

В исследованной группе пациентов медиана сроков начала питания хирургическим столом составила 4 ПОД. Среди пациентов, у которых пероральное питание было начато на 3–4 ПОД, преобладали пациенты с индексом коморбидности Чарльсон < 6 ($p < 0,001$), функциональным статусом ECOG 0–1 ($p = 0,019$), меньшей продолжительностью операций ($p = 0,049$) и меньшей кровопотерей ($p = 0,029$). У пациентов без выраженной исходной алиментарной недостаточности ($NRS-2002 \leq 3$ баллов) отмечалось более раннее начало перорального питания по сравнению с пациентами с выраженной алиментарной недостаточностью ($NRS-2002 > 3$ баллов) (90,1% и 9,9% соответственно, $p < 0,001$). Преобладание в группе раннего начала перорального питания пациентов без факторов риска

могло привести к «улучшению» ближайших результатов лечения. В исходных группах пациентов при раннем начале питания по сравнению с началом питания после пятого ПОД отмечались ранние сроки восстановления функции кишечника (медиана 2,0 и 3,0 ПОД, $p = 0,001$), продолжительность госпитализации (медиана 9,0 и 12,0 ПОД, $p < 0,001$) и число осложнений III а степени и выше, в том числе несостоятельности ЭЕА ($p = 0,001$).

Метод псевдорандомизации устранил различия между сравниваемыми группами по исходным характеристикам пациентов. В сопоставимых группах при раннем начале перорального питания по сравнению с началом питания после пятого ПОД отмечалось более быстрое восстановление функции кишечника (медиана сроков отхождения газов 3,0 и 4,0 ПОД соответственно, $p = 0,030$) и уменьшение продолжительности госпитализации (медиана 9,0 и 11,0 ПОД соответственно, $p = 0,044$) без увеличения числа и тяжести послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности ЭЕА. Полученные результаты, указывающие на преимущества раннего начала перорального питания, согласуются с результатами исследований на основе метода псевдорандомизации J. Wang et al. и A. Jang et al. [67; 143]. Необходимо отметить, что развитие несостоятельности ЭЕА является специфическим осложнением после ГЭ, которое существенно увеличивает сроки начала перорального питания. В данной работе показано, что раннее начало перорального питания не приводило к увеличению частоты несостоятельности ЭЕА.

В хирургии РЖ своевременная диагностика инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА является основой принятия клинического решения о раннем начале перорального питания. С-РБ является чувствительным маркером развития воспаления, но обладает низкой специфичностью. Профилактика и своевременное выявление осложнений являются требованием хирургической безопасности. Поэтому при определении диагностически значимых концентраций С-РБ повышение уровня чувствительности предпочтительней по сравнению с повышением уровня специфичности.

Уровень С-РБ нарастал в ранние сроки послеоперационного периода у всех пациентов пропорционально операционной травме. При неосложнённом течении послеоперационного периода пиковые значения концентрации С-РБ отмечались на второй–третьей ПОД, что согласуется с результатами метаанализа M. Adamina et al. [182]. При развитии осложнений уровень С-РБ уже с 1 ПОД был выше. Со второго–третьего ПОД отмечались статистически значимые различия в уровнях С-РБ при неосложнённом послеоперационном периоде и при развитии осложнений. У пациентов без инфекционных осложнений уровень С-РБ был статистически значимо ниже в любой ПОД. Средние сроки выявления осложнений составили пять дней (со второго по десятый ПОД). Таким образом, концентрация С-РБ начинала нарастать до развития клинических проявлений осложнений. При отсутствии нарастания

уровня С-РБ на 4 ПОД по сравнению со второго ПОД пациенты начинали питание хирургическим столом. При снижении уровня С-РБ к шестому–седьмому ПОД планировали выписку.

Построены прогностические модели развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА в зависимости от уровня С-РБ. В проведённом исследовании наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении развития послеоперационных инфекционных осложнений обладало пороговое значение уровня С-РБ на четвёртый ПОД 100 мг/л (82,6% и 79,7% соответственно), а в отношении развития несостоятельности ЭЕА – 163 мг/л на пятый ПОД (90% и 91,1% соответственно). Медиана развития несостоятельности ЭЕА составила пять ПОД. При повышении С-РБ выше 100 мг/л на четвёртый ПОД выполняли КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием водорастворимым контрастом для исключения несостоятельности ЭЕА, пневмонии, внутрибрюшных абсцессов.

Полученные результаты указывают на важность динамического контроля уровня С-РБ в послеоперационном периоде с целью своевременного выявления возможных осложнений.

Четвёртая глава посвящена оценке хирургической безопасности и эффективности ПУВ в хирургии РЖ. Оценены специфические для хирургии РЖ компоненты ПУВ: минимизация операционной травмы (лапароскопический доступ, уменьшение кровопотери и продолжительности операции), коррекция алиментарной недостаточности и раннее возобновление перорального питания, использование НИЗ и дренажей, раннее возобновление перорального питания. Определена частота соблюдения каждого из специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ. Наибольшая частота отмечалась для отказа от установки НИЗ (96,7%), раннего приёма жидкостей (91,7%). Наименьшая частота отмечалась для раннего начала перорального питания (51,7%) и удаления дренажей до второго ПОД (31,7%), что согласуется с результатами европейских авторов [84].

Определена полнота соблюдения ПУВ у каждого пациента. Полнота соблюдения ПУВ определялась в зависимости от полноты соблюдения специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ, два компонента: уменьшение операционной травмы и начало перорального питания — состояли из нескольких элементов. Медиана степени соблюдения ПУВ составила 62,5%. Этот показатель ниже, чем степень соблюдения ПУВ в колоректальной хирургии [3; 81]. Ряд европейских авторов указывает на степень соблюдения ПУВ 70% и более, но доля ДРЖ в исследовании составила более 70% [105]. На начальном этапе освоения методики степень соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ была достигнута только у 38,1% пациентов. Через год удалось достичь высокой ($\geq 62,5\%$) степени соблюдения ПУВ у более чем 50% пациентов с последующим выходом на плато (68%), что обусловлено особенностями операции и

высокими рисками послеоперационных осложнений. Полученные данные коррелируют с данными других исследователей, что внедрение ПУВ — это постепенный процесс, улучшение приверженности программе происходит в течение времени [50; 70; 81]. M. Jung et al. отметили увеличение степени соблюдения ПУВ в хирургии РЖ от 65,5% в начале исследования до 79,8% при постоянном аудите результатов [70]. U. Gustafsson et al. И M. Pedziwiatr et al. отметили значительное снижение частоты послеоперационных осложнений и случаев повторных госпитализаций при увеличении степени соблюдения протокола ПУВ [50; 81].

Причинно-следственная связь между степенью соблюдения ПУВ и осложнениями является предметом обсуждений. Соблюдение ПУВ снижает частоту осложнений, но развитие осложнений делает невозможным соблюдение некоторых элементов ПУВ. Рекомендации RECOvER включают оценку влияния ПУВ на осложнения с помощью логистической регрессионной модели [253]. В проведённом исследовании повышение степени соблюдения ПУВ на каждые 12,5%, то есть соблюдение каждого дополнительного элемента, сопровождалось снижением шансов развития всех осложнений в 3,1 раза (ОШ = 0,321, 95%-й ДИ 0,204–0,506). Степень соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ была независимым предиктором уменьшения числа тяжёлых осложнений (\geq III b степени) в 19 раз (ОШ = 0,053, 95%-й ДИ 0,019–0,149). Полученные результаты коррелируют с данными L. Gianotti et al. [55].

В изученной группе пациентов выявлены статистически значимые различия продолжительности госпитализации в зависимости от степени соблюдения ПУВ. При соблюдении ПУВ $\geq 62,5\%$ медиана продолжительности госпитализации составила 9,0 [8,0; 11,0] ПОД и при степени соблюдения ПУВ $< 62,5\%$ 13,0 [10,0; 23,0] ПОД ($p < 0,001$). Соблюдение каждого дополнительного элемента ПУВ характеризовалось сокращением продолжительности госпитализации на 2,6 дня ($R^2 = 0,132$, $r_{xy} = -0,492$, $p < 0,001$). На аналогичную тенденцию указывает L. Gianotti et al. [55].

Все компоненты ПУВ взаимосвязаны и неясно, как каждый из элементов ПУВ влияет на успех программы в целом. Независимыми предикторами уменьшения числа тяжёлых осложнений стали уменьшение кровопотери (ОШ = 0,259, 95%-й ДИ 0,083–0,806), раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95%-й ДИ 0,018–0,189). L. Gianotti et al. В качестве независимых предикторов снижения числа осложнений выделили предоперационную углеводную нагрузку, отказ от установки дренажей, цель-ориентированную инфузионную терапию, раннее начало питания, отказ от опиоидов [55]. Полученные результаты указывают на важность комплексной оценки элементов ПУВ.

При сравнении результатов лечения в зависимости от степени соблюдения ПУВ ($\geq 62,5\%$ и $< 62,5\%$) статистически значимо различались сроки начала питания (медиана 4,0 и 5,0 ПОД, $p < 0,001$), сроки восстановления функции кишечника (медиана 3,0 и 4,0 ПОД, $p = 0,048$)

и продолжительность госпитализации (медиана 9,0 и 13,0 ПОД, $p < 0,001$) в пользу пациентов с высокой степенью соблюдения ПУВ. При высокой степени соблюдения ПУВ в исходных группах пациентов отмечалось статистически значимо меньшее число осложнений III b (4,2% и 24,5%, $p < 0,001$), IV (1,4% и 6,1%, $p = 0,015$) и V (1,4% и 16,3%, $p = 0,001$) степени, в том числе несостоятельности ЭЕА (2,8% и 26,2%, $p < 0,001$). Комплексный индекс осложнений был ниже при степени соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$, чем при степени соблюдения ПУВ $< 62,5\%$ (медиана 0,0 и 40,6, $p < 0,001$). К таким результатам привело преобладание пациентов без факторов риска в группе со степенью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$: медиана возраста 64 года ($p = 0,017$), индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов ($p < 0,001$), NRS-2002 ≤ 3 ($p = 0,012$), ECOG 1–2 ($p = 0,028$), ASA II ($p = 0,026$).

Для оценки безопасности и эффективности комплекса специфических элементов ПУВ использован метод псевдорандомизации для устранения влияния исходных характеристик пациентов на результаты лечения в группах сравнения. При сравнении сопоставимых групп, сформированных методом псевдорандомизации, в группе с высокой степенью соблюдения ПУВ по сравнению с группой с низкой степенью соблюдения ПУВ отмечено снижение сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 [2,0; 3,0] и 3,0 [3,0; 4,0] ПОД, $p = 0,014$) и продолжительности госпитализации в ОРИТ (медиана 1,0 [1,0; 1,0] и 1,0 [1,0; 2,0] ПОД, $p = 0,002$) и стационаре (медиана 10,0 и 13,0 ПОД, $p = 0,008$) без статистически значимой разницы в частоте и тяжести осложнений, в том числе несостоятельности ЭЕА. Аналогичные результаты представлены ранее A. Karran et al. и J. Desiderio et al. [98; 205].

Высокая степень соблюдения ПУВ характеризуется более низким уровнем С-РБ на второй и четвёртый ПОД при неосложнённом послеоперационном периоде, что свидетельствует о снижении выраженности хирургического стресса. В проведённых ранее исследованиях С-РБ как показатель стресс-ответа организма оценивался в смешанных группах, в том числе у пациентов при развитии осложнений [100; 123; 201].

Важным аспектом при планировании ПУВ является выявление на догоспитальном этапе пациентов из групп риска развития осложнений и несоблюдения ПУВ. В данном исследовании в качестве независимых предикторов нахождения пациентов в ОРИТ более одних суток отмечены: повышение категории ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение) (ОШ = 3,733, 95% ДИ 1,414–9,864) и индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 3,099, 95% ДИ 1,629–15,018). Независимыми предикторами продолжительности лечения более 10 дней стали: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ 3,886, 95%-й ДИ 1,432–12,738) и исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов (ОШ = 7,375, 95%-й ДИ 2,530–21,496). При лапароскопическом доступе шансы продолжительности лечения более 10 дней снижались в 6,25 раза (ОШ = 0,159, 95%-й ДИ 0,037–0,783). В исследовании R. Tanaka et al. в качестве

независимых факторов риска длительности госпитализации более 11 дней отмечены ГЭ, продолжительность операции более пяти часов и кровопотеря более 50 мл [210]. Под данным И.А. Тарасовой и соавт., возраст старше 60 лет, открытые резекции пищевода, развитие несостоятельности анастомозов повышали шансы пребывания в стационаре в 12 раз [29].

Независимыми предикторами низкой степени соблюдения ПУВ стали исходная алиментарная недостаточность (NRS-2002 > 3 баллов) и индекс коморбидности Чарльсон \geq 6 баллов. Исходная алиментарная недостаточность снижала шансы соблюдения ПУВ в 1,4 раза (ОШ = 0,721, 95%-й ДИ 0,550–0,945), индекс коморбидности Чарльсон > 6 баллов — в пять раз (ОШ = 0,202, 95%-й ДИ 0,073–0,558).

На основании исходных характеристик пациентов построены прогностические модели развития тяжёлых послеоперационных осложнений и, как следствие, низкой степени соблюдения ПУВ. С помощью дерева решений выявлены три группы риска развития послеоперационных осложнений III а степени и выше по Клавьен-Диндо: пациенты с исходной алиментарной недостаточностью NRS-2002 > 3 баллов; пациенты с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон \geq 6 баллов; пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, NRS-2002 \leq 3 баллов и индексом коморбидности Чарльсон \geq 6 баллов. Пациенты с исходной алиментарной недостаточностью NRS-2002 > 3 баллов после ХТ, с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон \geq 6 баллов составляли группу риска развития осложнений III б степени и выше по Клавьен-Диндо. Полученные прогностические модели развития осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ указывают на необходимость комплексного анализа факторов риска на предоперационном этапе. Прогностические модели позволяют выявить пациентов из групп риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ. Такие пациенты нуждаются в разработке индивидуальной программы периоперационного ведения с учётом исходных факторов риска.

Таким образом, соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ безопасно при выполнении ГЭ. Безопасность ПУВ обеспечивается ранним выявлением послеоперационных осложнений, оптимизацией хирургической техники, выявлением пациентов из группы риска развития осложнений. Полученные результаты позволяют оценить протокол ПУВ как эффективный и безопасный. Результаты проведённого исследования открывают перспективы для дальнейшего анализа безопасности и эффективности ПУВ в европейской популяции пациентов, для проведения проспективных рандомизированных исследований и изучения экономической эффективности. Перспективным направлением исследований является изучение влияния степени соблюдения программы ускоренного восстановления на онкологические результаты лечения и качество жизни в отдалённые сроки после операции.

ВЫВОДЫ

1. Лапароскопический доступ по сравнению с открытым доступом при гастрэктомии характеризуется сокращением сроков до начала питания (медиана 4,0 и 5,0 послеоперационный день соответственно, $p = 0,04$) и продолжительности госпитализации (медиана 8,0 и 9,0 послеоперационный день соответственно, $p = 0,047$) без увеличения частоты осложнений.
2. Раннее начало перорального питания до четвёртого послеоперационного дня после гастрэктомии по сравнению со стандартными сроками сопровождается сокращением сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 и 4,0 послеоперационный день соответственно, $p = 0,030$) и сроков госпитализации (медиана 9,0 и 11,0 послеоперационный день соответственно, $p = 0,044$) без увеличения частоты осложнений.
3. С-реактивный белок является ранним предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений. Вероятность развития инфекционных осложнений существенно повышается при уровне С-реактивного белка выше 100 мг/л на четвёртые сутки после операции (ОШ = 17,3, 95%-й ДИ 7,352–40,583). Вероятность развития несостоятельности эзофагоэноанастомоза существенно повышается при уровне С-реактивного белка выше 163 мг/л на пятые сутки после операции (ОШ = 61,2, 95%-й ДИ 6,327–591,94).
4. Соблюдение комплекса специфических для хирургии рака желудка элементов программы ускоренного восстановления (коррекция алиментарной недостаточности, лапароскопический доступ, уменьшение продолжительности операции и кровопотери, отказ от установки зондов, раннее удаление дренажей, приём жидкостей на нулевой–первый послеоперационный день, возобновление перорального питания до четвёртого послеоперационного дня) характеризуется уменьшением сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 послеоперационный день, $p = 0,014$), продолжительности госпитализации (медиана 10,0 послеоперационный день, $p = 0,008$), вероятности развития послеоперационных осложнений III b–V степени по Клавьен-Диндо (ОШ = 0,053, 95%-й ДИ 0,019–0,149). Вероятность развития послеоперационных осложнений уменьшается при соблюдении каждого дополнительного специфического элемента программы ускоренного восстановления (ОШ = 0,321, 95%-й ДИ 0,204–0,506). Факторами риска развития послеоперационных осложнений III a степени и выше по Клавьен-Диндо и низкой степени соблюдения программы ускоренного восстановления являются исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон шесть и более баллов, низкий функциональный статус ECOG 2–3 балла, предоперационная химиотерапия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лапароскопическая гастрэктомия в рамках программы ускоренного восстановления является обладает достаточной безопасностью. Рекомендуется выполнять лапароскопическую гастрэктомию при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем организма.
2. Для раннего выявления послеоперационных осложнений и принятия клинического решения о начале перорального питания и выписке рекомендуется оценивать динамику концентраций С-РБ.
3. Рекомендуется начинать пероральное питание в ранние сроки, оптимально до четвёртого послеоперационного дня, при исключении внутрибрюшных осложнений, в первую очередь, несостоятельности эзофагоюноанастомоза,.
4. Аудит результатов является ключевым элементом программы ускоренного восстановления. Следует оценивать результаты программы ускоренного восстановления на основании полноты соблюдения комплекса специфических для хирургии рака желудка мероприятий при условии, что рекомендации общего характера соблюдается в полном объёме.
5. Обеспечивать безопасность благодаря выявлению пациентов из групп риска несоблюдения программы ускоренного восстановления и развития послеоперационных осложнений, диагностикой осложнений до развития клинических проявлений и изменением тактики лечения. При первичном и каждом последующем обращении пациента с целью подготовки к хирургическому лечению проводится консультация с обязательным скринингом факторов риска развития послпеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95%-й ДИ	95% доверительный интервал
С-РБ	С-реактивный белок
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЭ	Гастрэктомия
ДПК	Двенадцатиперстная кишка
ДРЖ	Дистальная резекция желудка
ДЭ	Диагностическая эффективность
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
КТ	Компьютерная томография
ЛГЭ	Лапароскопическая гастрэктомия
НИЗ	Назоинтестинальный зонд
ОБП	Органы брюшной полости
ОГК	Органы грудной клетки
ОГЭ	Открытая гастрэктомия
ОПЦ	Отрицательная прогностическая ценность
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПОД	Послеоперационный день
ПОПФ	Послеоперационная панкреатическая фистула
ПОТР	Послеоперационная тошнота и рвота
ППЦ	Положительная прогностическая ценность
ПРЖ	Проксимальная резекция желудка
ПУВ	Программа ускоренного восстановления
РЖ	Рак желудка
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ТЭЛА	Тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДС (БЦА)	Ультразвуковое дуплексное сканирование (брахиоцефальных артерий)
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХТ	Предоперационная химиотерапия
ЭЕА	Эзофагоюноанастомоз
ЭКГ	Электрокардиография
Эхо-КГ	Эхокардиография
ЭЭ	Эзофагэктомия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / Е. М. Аксель // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 5-11.- DOI 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.
2. Анестезиологические аспекты протокола ускоренной реабилитации в хирургии брюшного отдела аорты / А. Е. Букарев, В. В. Субботин, С. А. Ильин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 5-13.-DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-3-5-13.
3. Ачкасов, С. И. Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака, на эффективность лечения / С. И. Ачкасов, И. В. Лукашевич, Е. С. Суروهгин // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 29-34. – ISSN 2413-0583.
4. Вашакмадзе, Л. А. Алгоритм периоперационного ведения больных раком грудного отдела пищевода / Л. А. Вашакмадзе, В. М. Хомяков, Е. Э. Волкова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – Т. 3. – С. 26-30. – ISSN 2305-218X.
5. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – Т. 6. – № 25. – С. 46-52. – ISSN 2077-5059.
6. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике (часть 2) / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – Т. 1. – № 26. – С. 34-48. – ISSN 2077-5059.
7. Вельков, В. В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В. В. Вельков // Лабораторная Медицина. – 2006. – № 8. – С. 1–7. – ISSN 2225–806X.
8. Влияние анестезиологического обеспечения на результаты лечения пациентов после эзофагэктомии с одномоментной пластикой в рамках протокола улучшенной реабилитации / В. А. Сизов, М. Б. Раевская, А. Е. Букарев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. – № 6. – С. 16-23. DOI 10.21292/2078-5658-2015-12-6-16-23.
9. Влияние полноты соблюдения программы ускоренного восстановления на результаты хирургического лечения рака желудка / О. В. Ильина, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин, Ю. А. Степанова // Высотехнологичная Медицина. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 31-45. – DOI 10.52090/2542-1646_2021_8_1_29.
10. Возможности применения концепции ускоренного восстановления после операции (Fast Track Surgery) в онкохирургии пищевода / А. Ф. Хасанов, Е. И. Сигал, В. Р. Трифонов [и др.] //

Поволжский онкологический вестник. – 2014. – Т. 4. – С. 29-37.

11. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике / В. Э. Хороненко, В. М. Хомяков, Д. С. Баскаков [и др.] // Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. – 2016. – Т. 12-1. – № 129. – С. 53-58. – ISSN: 1727-2378.
12. Волков, С. В. Несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза у больных после типовых и комбинированных гастрэктомий: клинические и хирургические аспекты / С. В. Волков // Вестник Чувашского университета. – 2010. – Т. 3. – С. 80-88.
13. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // Журнал Инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 36-45.
14. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель А. – Москва : Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226. – ISBN: 5-95340-183-3 с.
15. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова А. – МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2019. – илл. – 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3, .
16. Качество жизни больных старческого возраста после хирургического лечения по поводу рака желудка / С. Н. Неред, И. С. Стилиди, Г. А. Рохоев [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 6. – С. 313-315.
17. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – №3. – С. 5-21. – DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21.
18. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке / И. И. Затевахин, И. Н. Пасечник, С. И. Ачкасов [и др.]. – Российское общество хирургов. Междисциплинарное научное хирургическое общество «Фаст Трак», 2016. – С. 48. – DOI 10.1017/SBO9781107415324.004 с.
19. Коваленко, З. А. Ускоренная послеоперационная реабилитация пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / З. А. Коваленко, В. К. Лядов, К. В. Лядов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 8. – С. 40-46. – DOI 10.17116/hirurgia2017840-46.
20. Кузьмина, Н. А. Возможности применения протокола ускоренного восстановления после операции (Fast Track Surgery) в клинике торакоабдоминальной онкологии / Н. А. Кузьмина, Н. В. Семенова // Здоровоохранение Чувашии. – 2016. – Т. 2. – С. 50-55.
21. Лапароскопическая гастрэктомия при местно-распространенном раке желудка / И. Е. Хатьков, Р. Е. Израилов, О. С. Васнев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 2. – С. 8-

12. – DOI 10.17116/endoskop20182428.
22. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при местно-распространенном и генерализованном раке желудка / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Ф. П. Ветшев [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 10. – С. 25-30. – DOI 10.17116/hirurgia20171025-30.
23. Лапароскопические радикальные операции при раке желудка / С. В. Байдо, П. Д. Фомин, Д. А. Голуб, М. А. Сильвестров // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2014. – Т. 3. – С. 34-39. – ISSN 2308-1198.
24. Мануйлов, А. М. Влияние раннего энтерального питания на состояние барьерной функции тонкой кишки после резекции желудка / А. М. Мануйлов, Б. Н. Гурмиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – Т. 12. – С. 33-39. – ISSN: 1682-8658.
25. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – Т. 3. – С. 5-21. – DOI 10.21320/1818-474x-2018-3-5-21.
26. Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса / А. Л. Потапов, А. Д. Дорожкин, С. В. Гамаюнов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 114-121. – DOI 10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121.
27. Периоперационная реабилитация: ERAS или профилактика PICS? / Р. Р. Губайдуллин, Е. В. Гусакова, В. В. Черемисов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 67-74. – DOI 10.21292/2078-5658-2019-16-2-67-74.
28. Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка / О. В. Ильина, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин [и др.]. – 2020. – Т. 30. – № 6. – С. 19-27. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-6-00-00.
29. Программы ускоренной реабилитации после эзофагопластики при опухолях пищевода / А. Ф. Ф. Хасанов, Е. И. И. Сигал, В. Р. Р. Трифонов [и др.] // Хирургия. – 2015. – Т. 2. – С. 37-43. – DOI 10.17116/hirurgia2015237-43.
30. Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Ю. А. Шельгин, М. А. Тарасов, М. А. Сухина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 93-100. – DOI 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100.
31. Протокол улучшенной реабилитации в хирургии / М. Б. Раевская, Ю. С. Есаков, В. А. Сизов [и др.] // Высокотехнологичная медицина. – 2017. – Т. 2. – С. 37-44.
32. Псевдорандомизация (Propensity Score Matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных

исходов в обсервационных исследованиях / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова, А. А. Дюсупов // Экология Человека. – 2016. – № 7. – С. 51-60. – DOI 10.33396/1728-0869-2016-7-51-60.

33. Раннее пероральное питание как компонент программы ускоренного восстановления после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода. Проспективное рандомизированное исследование / М. Б. Раевская, Н. Б. Ковалерова, Д. В. Ручкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 2. – С. 103-114. – DOI 10.21320/1818-474X-2021-2-103-114.

34. Роль С-реактивного белка в диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоэюноанастомоза после гастрэктомии / О. В. Ильина, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13. – № 3. – С. 177-189. – DOI 10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-1.

35. Самородская, И. В. Актуальные вопросы классификации ожирения / И. В. Самородская, Е. В. Болотова, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 103-110. – DOI 10.15829/1728-8800-2015-4-103-110.

36. Сравнение безопасности и эффективности применения методики ручного интракорпорального эзофагоэнтероанастомоза и аппаратного эзофагоэнтероанастомоза с использованием линейных сшивающих аппаратов после лапароскопической гастрэктомии по поводу рака желудка / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, К. А. Донченко [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 4. – С. 11-17. – DOI 10.17116/hirurgia202004111.

37. Тарасова, И. А. Программа ускоренного выздоровления при реконструктивных операциях у пациентов с заболеваниями пищевода : специальность 3.1.9. «Хирургия» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Тарасова Ирина Александровна; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского». – Москва, 2017. – 129 с.

38. Ускоренная госпитальная реабилитация больных после расширенно-комбинированных операций по поводу рака грудного отдела пищевода и кардии / Е. Э. Волкова, Л. А. Вашакмадзе, В. М. Хомяков, А. С. Мамонтов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 1. – № 55. – С. 52-58. – ISSN 1814-4861.

39. Хомяков, В. М. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга) / В. М. Хомяков, А. Д. Ермошина // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 82-88. DOI 10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88.

40. Эзофагэктомия в рамках протокола ускоренной реабилитации: проспективное одноцентровое исследование / Д. В. Ручкин, М. Б. Раевская, В. А. Сизов, М. Н. Ян //

- Высокотехнологическая медицина. – 2017. – Т. 3. – С. 63-64. – DOI 10.1016/j.clnesp.2017.04.063.
41. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials that Compared Laparoscopy-Assisted and Open Distal Gastrectomy for Early Gastric Cancer / H. Ohtani, Y. Tamamori, K. Noguchi [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Т. 14. – № 6. – С. 958-964. – DOI 10.1007/s11605-010-1195-x.
42. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Journal Of Chronic Diseases*. – 1987. – Т. 40. – № 5. – С. 373-83. – DOI 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
43. A New Scoring System Using Preoperative Factors and Contour Mapping for Predicting Postoperative Complications of Laparoscopic Gastrectomy / Y. Ohkura, H. Shinohara, J. Shindoh [и др.] // *Digestive Surgery*. – 2016. – Т. 33. – № 1. – С. 74-81. – DOI 10.1159/000442028.
44. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis / F. J. H. Brims, T. M. Meniawy, I. Duffus [и др.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 573-582. – DOI 10.1016/j.jtho.2015.12.108.
45. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer / M. Cui, Z. Li, J. Xing [и др.] // *Medical Oncology*. – 2015. – Т. 32. – № 10. – С. 241. – DOI 10.1007/s12032-015-0680-1.
46. A Quantified Scoring System for Postoperative Complication Severity Compared to the Clavien-Dindo Classification / A. E. Slaman, S. M. Lagarde, S. S. Gisbertz, M. I. Van Berge Henegouwen // *Digestive Surgery*. – 2015. – Т. 32. – № 5. – С. 361-366. – DOI 10.1159/000433608.
47. Abdominal drainage in the prevention and management of major intra-abdominal complications after total gastrectomy for gastric carcinoma / S. Y. Lim, J. H. Kang, M. R. Jung [и др.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 376-384.
48. Ability of serum C-Reactive protein concentrations to predict complications after laparoscopy-assisted gastrectomy / K. Zhang, H. Xi, X. Wu [и др.] // *Medicine (United States)*. – 2016. – Т. 95. – № 21. – С. 1-7. – DOI 10.1097/MD.0000000000003798.
49. Adherence to enhanced recovery after surgery protocols across a high-volume gastrointestinal surgical service / J. S. Hammond, S. Humphries, N. Simson [и др.] // *Digestive Surgery*. – 2014. – Т. 31. – № 2. – С. 117-122. – DOI 10.1159/000362097.
50. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery / U. O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell [и др.] // *Archives of Surgery*. – 2011. – Т. 146. – № 5. – С. 571-577. – DOI 10.1001/archsurg.2010.309.
51. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study / U. O. Gustafsson, H. Opielstrup, A. Thorell [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Т. 40. – № 7. – С. 1741-1747. – DOI 10.1007/s00268-016-3460-y.

52. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) is a significant factor for predicting survival after radical gastrectomy in patients with gastric cancer / J. X. Lin, Y. Q. Huang, J. W. Xie [и др.] // *BMC Surgery*. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 1-11. – DOI 10.1186/s12893-019-0513-9.
53. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: A randomized multicenter trial / K. Lassen, J. Kjæve, T. Fetveit [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2008. – Т. 247. – № 5. – С. 721-729. – DOI 10.1097/SLA.0b013e31815cca68.
54. Analysis of patient-dropouts from the critical pathways for gastric cancer / S. Kim, Y. S. Yoo, J. H. Kim, Y. D. Min // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2015. – Т. 88. – № 6. – С. 311-317. – DOI 10.4174/astr.2015.88.6.311.
55. Association Between Compliance to an Enhanced Recovery Protocol and Outcome After Elective Surgery for Gastric Cancer. Results from a Western Population-Based Prospective Multicenter Study / L. Gianotti, U. F. Romario, S. De Pascale [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2019. – Т. 43. – № 10. – С. 2490-2498. – DOI 10.1007/s00268-019-05068-x.
56. Association of a Cancer Diagnosis With Vulnerability and Frailty in Older Medicare Beneficiaries / S. G. Mohile, Y. Xian, W. Dale [и др.] // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. – 2009. – Т. 101. – № 17. – С. 1206-1215. – DOI 10.1093/jnci/djp239.
57. Attempted validation of the NUn score and inflammatory markers as predictors of esophageal anastomotic leak and major complications / J. M. Findlay, R. C. Tilson, A. Harikrishnan [и др.] // *Diseases of the Esophagus*. – 2015. – Т. 28. – № 7. – С. 626-633. – DOI 10.1111/dote.12244.
58. Benefits of Surgery After NIPS for GC Patients With Peritoneal Metastasis: A Meta-Analysis / Y. Gong, P. Wang, Z. Zhu [и др.] // *Journal of Surgical Research*. – 2020. – Т. 245. – С. 234-243. – DOI 10.1016/j.jss.2019.07.044.
59. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients / N. Lagoutte, O. Facy, A. Ravoire [и др.] // *Journal of Visceral Surgery*. – 2012. – Т. 149. – № 5. – С. e345-e349. – DOI 10.1016/j.jvisc Surg.2012.09.003.
60. C-reactive protein elevation ratio as an early predictor of postoperative severe complications after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A retrospective study / H. Tanaka, T. Tamura, T. Toyokawa [и др.] // *BMC Surgery*. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 1-7. – DOI 10.1186/s12893-019-0582-9.
61. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection / A. C. Gordon, A. J. Cross, E. W. Foo, R. H. Roberts // *ANZ Journal of Surgery*. – 2018. – Т. 88. – № 3. – С. 223-227. – DOI 10.1111/ans.13681.
62. C-reactive protein on postoperative day 3 as a predictor of infectious complications following gastric cancer resection / Y. Shishido, K. Fujitani, K. Yamamoto [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2016. –

T. 19. – № 1. – С. 293-301. – DOI 10.1007/s10120-014-0455-y.

63. Clinical predictive efficacy of C-reactive protein for diagnosing infectious complications after gastric surgery / J. Shi, Z. Wu, Q. Wang [и др.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2020. – Т. 13. – С. 1-14. – DOI 10.1177/1756284820936542.

64. Clinical significance of c-reactive protein level after laparoscopic gastrectomy: From a viewpoint of intra-abdominal complications / K. Obama, H. Okabe, S. Tsunoda [и др.] // *International Surgery*. – 2015. – Т. 100. – № 9-10. – С. 1332-1339. – DOI 10.9738/INTSURG-D-15-00007.1.

65. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care / L. Basse, J. E. Thorbøl, K. Løssl, H. Kehlet // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2004. – Т. 47. – № 3. – С. 271-278. – DOI 10.1007/s10350-003-0055-0.

66. Comparison of complications after laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy for gastric cancer using the Clavien-Dindo classification / J. H. Lee, D. J. Park, H. H. Kim [и др.] // *Surgical Endoscopy*. – 2012. – Т. 26. – № 5. – С. 1287-1295. – DOI 10.1007/s00464-011-2027-0.

67. Comparison of Early Oral Feeding With Traditional Oral Feeding After Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis / J. Wang, M. Yang, Q. Wang, G. Ji // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Т. 9. – № Article 1194. – С. 1-9. – DOI 10.3389/fonc.2019.01194.

68. Comparison of short-term and long-term efficacy of laparoscopic and open gastrectomy in high-risk patients with gastric cancer: a propensity score-matching analysis / B. bin Xu, J. Lu, Z. fang Zheng [и др.] // *Surgical Endoscopy*. – 2019. – Т. 33. – № 1. – С. 58-70. – DOI 10.1007/s00464-018-6268-z.

69. Compliance to an enhanced recovery pathway among patients with a high frailty index after major gastrointestinal surgery results in improved 30-day outcomes / J. P. Hampton, O. P. Owodunni, D. Bettick [и др.] // *Surgery (United States)*. – 2019. – Т. 166. – № 1. – С. 75-81. – DOI 10.1016/j.surg.2019.01.027.

70. Compliance with an Enhanced Recovery After a Surgery Program for Patients Undergoing Gastrectomy for Gastric Carcinoma: A Phase 2 Study / M. R. Jung, S. Y. Ryu, Y. K. Park, O. Jeong // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Т. 25. – № 8. – С. 2366-73. – DOI 10.1245/s10434-018-6524-4.

71. Complications Leading Reoperation after Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: Frequency, Type, and Potential Causes / H. W. Yi, S. M. Kim, S. H. Kim [и др.] // *J Gastric Cancer*. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 242-246. – DOI 10.5230/jgc.2013.13.4.242.

72. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Mortensen, M. Nilsson, K. Slim [и др.] // *British*

Journal of Surgery. – 2014. – Т. 101. – № 10. – С. 1209-1229. – DOI 10.1002/bjs.9582.

73. Csendes J. A. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery. / J. A. Csendes, C. A. Muñoz, L. A. M. Burgos // *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. – 2014. – Т. 27. – № 4. – С. 234-236. – DOI 10.1590/S0102-67202014000400000.

74. Definition and classification of complications of gastrectomy for gastric cancer based on the accordion severity grading system / M. R. Jung, Y. K. Park, J. W. Seon [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2012. – Т. 36. – № 10. – С. 2400-2411. – DOI 10.1007/s00268-012-1693-y.

75. Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: Early prediction model / N. J. Smart, P. White, A. S. Allison [и др.] // *Colorectal Disease*. – 2012. – Т. 14. – № 10. – С. 727-734. – DOI 10.1111/j.1463-1318.2012.03096.x.

76. Diagnostic Implications of C-Reactive Protein / M. A. Zimmerman, C. H. Selzman, C. Cothren [и др.] // *Archives of Surgery*. – 2003. – Т. 138. – № 2. – С. 220-224. – DOI 10.1001/archsurg.138.2.220.

77. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery / R. Warschkow, I. Tarantino, K. Ukegjini [и др.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2012. – Т. 397. – № 5. – С. 727-736. – DOI 10.1007/s00423-012-0944-6.

78. Dindo, D. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Т. 240. – № 2. – С. 205-213. – DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

79. Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy (NUTRIENT II trial): An International, Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial / G. H. K. Berkelmans, L. F. C. Fransen, A. C. P. Dolmans-Zwartjes [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Т. 271. – № 1. – С. 41-47. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003278.

80. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. / S. Gabor, H. Renner, V. Matzi [и др.] // *The British journal of nutrition*. – 2005. – Т. 93. – № 4. – С. 509-513. – DOI 10.1079/BJN20041383.

81. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol - Compliance improves outcomes: A prospective cohort study / M. Pedziwiatr, M. Kisialewski, M. Wierdak [и др.] // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Т. 21. – С. 75-81. – DOI 10.1016/j.ijssu.2015.06.087.

82. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery / K. F. Willcutts, M. C. Chung, C. L. Erenberg [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2016. – Т. 264. – № 1. – С. 54-63. – DOI 10.1097/SLA.0000000000001644.

83. Early prediction of adverse events in enhanced recovery based upon the host systemic

- inflammatory response / J. C. Lane, S. Wright, J. Burch [и др.] // *Colorectal Disease*. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 224-230. – DOI 10.1111/j.1463-1318.2012.03125.x.
84. Early Red Flags Associated with Delayed Discharge in Patients Undergoing Gastrectomy: Analysis of Perioperative Variables and ERAS Protocol Items / P. Parise, L. Cinelli, C. Ferrari [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2020. – Т. 44. – № 1. – С. 223-231. – DOI 10.1007/s00268-019-05223-4.
85. Early Versus Delayed (Traditional) Postoperative Oral Feeding in Patients Undergoing Colorectal Anastomosis / B. Nematihonar, S. Salimi, V. Noorian, M. Samsami // *Advanced Biomedical Research*. – 2019. – Т. 6. – № 105. – С. 1-13. – DOI 10.4103/abr.abr.
86. ECOG Performance Status : сайт. – URL: <https://ecog-acrin.org/resources/eco> (дата обращения 16.05.2021). –Текст: электронный.
87. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: A result of randomized clinical trial / H. Hur, S. G. Kim, J. H. Shim [и др.] // *Surgery*. – 2011. – Т. 149. – № 4. – С. 561-568. – DOI 10.1016/j.surg.2010.10.003.
88. Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial / K. Li, Y. Xu, Y. Hu [и др.] // *Journal of Investigative Surgery*. – 2020. – Т. 33. – № 10. – С. 950-959. – DOI 10.1080/08941939.2019.1569736.
89. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival among Patients with Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial / H. H. Kim, S. U. Han, M. C. Kim [и др.] // *JAMA Oncology*. – 2019. – Т. 5. – № 4. – С. 506-513. – DOI 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
90. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial / J. Yu, C. Huang, Y. Sun [и др.] // *JAMA*. – 2019. – Т. 321. – № 20. – С. 1983-1992. – DOI 10.1001/jama.2019.5359.
91. Effects of a stepwise, local patient-specific early oral feeding schedule after gastric cancer surgery: a single-center retrospective study from China / J. Chen, M. Xu, Y. Zhang [и др.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 1-9. – DOI 10.1038/s41598-019-52629-0.
92. Effects of early oral feeding after radical total gastrectomy in gastric cancer patients / Y. X. Lu, Y. J. Wang, T. Y. Xie [и др.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Т. 26. – № 36. – С. 5508-5519. – DOI 10.3748/wjg.v26.i36.5508.
93. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients / D. Ding, Y. Feng, B. Song [и др.] // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Т. 26. – № 2. – С. 181-185. – DOI 10.5152/tjg.2015.3993.

94. Efficacy and safety of early oral feeding in postoperative patients with upper gastrointestinal tumor: A systematic review and meta-analysis / T. Hao, Q. Liu, X. Lv [и др.] // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2021. – Т. 13. – № 7. – С. 717-733. – DOI 10.4240/wjgs.v13.i7.717.
95. Enhanced recovery (ERAS) protocol in patients undergoing laparoscopic total gastrectomy / M. Pędziwiatr, M. Matołk, M. Kisialewski [и др.] // *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 252-257. – DOI 10.5114/wiitm.2014.43076.
96. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Lee, J. Yu, A. G. Doumouras [и др.] // *Surgical Oncology*. – 2020. – Т. 32. – С. 75-87. – DOI 10.1016/j.suronc.2019.11.004.
97. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol in patients undergoing laparoscopic resection for stage IV colorectal cancer / M. Pedziwiatr, M. Pisarska, M. Kisielewski [и др.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 1-6. – DOI 10.1186/s12957-015-0745-9.
98. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer patients improves clinical outcomes at a US cancer center / J. Desiderio, C. L. Stewart, V. Sun [и др.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2018. – Т. 18. – № 3. – С. 230-241. – DOI 10.5230/jgc.2018.18.e24.
99. Enhanced recovery after surgery in colon and rectal surgery: identification of predictive variables of failure in a monocentric series including 733 patients / A. Vignali, U. Elmore, G. Guarneri [и др.] // *Updates in Surgery*. – 2021. – Т. 73. – № 1. – С. 111-121. – DOI 10.1007/s13304-020-00848-w.
100. Enhanced Recovery after Surgery in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Total Gastrectomy / S. Cao, T. Zheng, H. Wang [и др.] // *Journal of Surgical Research*. – 2021. – Т. 257. – № 16. – С. 579-586. – DOI 10.1016/j.jss.2020.07.037.
101. Enhanced recovery after surgery in gastric cancer: which are the main achievements from the Italian experience? / U. Fumagalli Romario, J. Weindelmayer, A. Coratti [и др.] // *Updates in Surgery*. – 2018. – Т. 70. – № 2. – С. 257-264. – DOI 10.1007/s13304-018-0522-8.
102. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas / I. Abdikarim, X.-Y. Cao, S.-Z. Li [и др.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Т. 21. – № 47. – С. 13339-13344. – DOI 10.3748/wjg.v21.i47.13339.
103. Enhanced recovery program is safe and improves postoperative insulin resistance in gastrectomy / N. Fujikuni, K. Tanabe, N. Tokumoto [и др.] // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2016. – Т. 8. – № 5. – С. 382-388. – DOI 10.4240/wjgs.v8.i5.382.
104. Equivalent feasibility and safety of perioperative care by ERAS in open and laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer: a single-institution ancillary study using the patient cohort enrolled in the JCOG0912 phase III trial / T. Aoyama, T. Yoshikawa, T. Sato [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 617-623. – DOI 10.1007/s10120-018-0873-3.

105. ERAS pathway for gastric cancer surgery: adherence, outcomes and prognostic factors for compliance in a Western centre / P. M. Lombardi, M. Mazzola, A. Giani [и др.] // *Updates in Surgery*. – 2021. – Т. 73. – № 5. – С. 1857-1865. – DOI 10.1007/s13304-021-01093-5.
106. ERAS protocol with respiratory prehabilitation versus conventional perioperative protocol in elective gastrectomy– a randomized controlled trial / N. Swaminathan, P. Kundra, R. Ravi, V. Kate // *International Journal of Surgery*. – 2020. – Т. 81. – № June. – С. 149-157. – DOI 10.1016/j.ijssu.2020.07.027.
107. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: Options of treatment / F. Carboni, M. Valle, O. Federici [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 515-522. – DOI 10.21037/jgo.2016.06.02.
108. Esophagojejunal anastomotic fistula: a major issue after radical total gastrectomy / L. C. Barchi, M. F. K. P. Ramos, M. A. Pereira [и др.] // *Updates in Surgery*. – 2019. – Т. 71. – № 3. – С. 429-438. – DOI 10.1007/s13304-019-00659-8.
109. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2017. – Т. 36. – № 3. – С. 623-650. – DOI 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
110. ESPEN guidelines for Nutrition Screening 2002 / J. Kondrup, S. P. Allison, M. Elia [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2003. – Т. 22. – № 4. – С. 415-421. – DOI 10.1016/S0261-5614(03)00098-0.
111. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) / C. Löser, G. Aschl, X. Hébuterne [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2005. – Т. 24. – № 5. – С. 848-861. – DOI 10.1016/j.clnu.2005.06.013.
112. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology / J. Arends, G. Bodoky, F. Bozzetti [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2006. – Т. 25. – № 2. – С. 245-259. – DOI 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
113. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation / A. Weimann, M. Braga, L. Harsanyi [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2006. – Т. 25. – № 2. – С. 224-244. – DOI 10.1016/j.clnu.2006.01.015.
114. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology / F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Т. 28. – № 4. – С. 445-454. – DOI 10.1016/j.clnu.2009.04.011.
115. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery / M. Braga, O. Ljungqvist, P. Soeters [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Т. 28. – № 4. – С. 378-386. – DOI 10.1016/j.clnu.2009.04.002.
116. Evaluation of Clavien–Dindo classification in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer / J. Zhou, P. Yu, Y. Shi [и др.] // *Medical Oncology*. – 2015. – Т. 32. – № 4. – С. 120. – DOI 10.1007/s12032-015-0573-3.
117. Examination of anastomotic leak with aqueous contrast swallow after total gastrectomy: Should

- it be carried out routinely? / U. Aday, E. Gündeş, H. Çiyiltepe [и др.] // Contemporary oncology (Poznan, Poland). – 2017. – Т. 21. – № 3. – С. 224-227. – DOI 10.5114/wo.2017.70112.
118. Factors associated with failure of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in colorectal and gastric surgery / Y. Zhang, Y. Xin, P. Sun [и др.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2019. – Т. 54. – № 9. – С. 1124-1131. – DOI 10.1080/00365521.2019.1657176.
119. Factors That Impact Patient Outcome / C. M. Lawson, B. J. Daley, V. G. Sams [и др.]. // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013. – Т. 37. – № 5_suppl. – С. 30S-38S. – DOI 10.1177/0148607113499372.
120. Failure of enhanced recovery programs after laparoscopic radical gastrectomy: a single-center retrospective study / C. Jian, J. Fang, L. Wu [и др.] // Surgical Endoscopy. – 2020. – Т. 35. – № 6. – С. 2629-2635. – DOI: 10.1007/s00464-020-07683-5.
121. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in patients with laparoscopy D2 gastrectomy / J. Wu, H. Sha, X. Ren, X. Hong // International Surgery. – 2017. – Т. 102. – № 3-4. – С. 151-156. – DOI 10.9738/INTSURG-D-17-00110.1.
122. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. / F. Feng, G. Ji, J.-P. Li [и др.] // World journal of gastroenterology. – 2013. – Т. 19. – № 23. – С. 3642-3648. – DOI 10.3748/wjg.v19.i23.3642.
123. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: A randomized comparison with conventional postoperative care / D. Wang, Y. Kong, B. Zhong [и др.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2010. – Т. 14. – № 4. – С. 620-627. – DOI 10.1007/s11605-009-1139-5.
124. Fast-track surgery protocol in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. / G. Liu, F. Jian, X. Wang, L. Chen // OncoTargets and Therapy. – 2016. – Т. 9. – С. 3345-3351. – DOI 10.2147/OTT.S107443.
125. Feasibility and Outcomes of Early Oral Feeding After Total Gastrectomy for Cancer / M. Sierzega, R. Choruz, S. Pietruszka [и др.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 473-479. – DOI 10.1007/s11605-014-2720-0.
126. Feasibility and Safety of Early Oral Feeding in Patients with Gastric Cancer After Radical Gastrectomy / T. Shinohara, Y. Maeda, R. Koyama [и др.] // Indian Journal of Surgical Oncology. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 47-55. – DOI 10.1007/s13193-019-00999-2.
127. Feasibility of Fast-Track Surgery in Elderly Patients with Gastric Cancer / J. Bu, N. Li, X. Huang [и др.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Т. 19. – № 8. – С. 1391-1398. – DOI 10.1007/s11605-015-2839-7.

128. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Т. 340. – С. 448-454. – DOI 10.1056/NEJM199902113400607.
129. Grantcharov, T. P. Laparoscopic gastric surgery in an enhanced recovery programme / T. P. Grantcharov, H. Kehlet // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Т. 97. – № 10. – С. 1547-1551. – DOI 10.1002/bjs.7184.
130. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / S. A. McClave, B. E. Taylor, R. G. Martindale [и др.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2016. – Т. 40. – № 2. – С. 159-211. – DOI 10.1177/0148607115621863.
131. Immune responses and prediction of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomy for cancer. / J. W. van Sandick, S. S. Gisbertz, I. J. M. ten Berge [и др.] // *Annals of surgery*. – 2003. – Т. 237. – № 1. – С. 35-43. – DOI 10.1097/01.SLA.0000041257.47785.CE.
132. Impact of neoadjuvant therapy followed by laparoscopic radical gastrectomy with D2 lymph node dissection in Western population: A multi-institutional propensity score-matched study / U. Bracale, F. Corcione, G. Pignata [и др.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – С. 1–9. – DOI 10.1002/jso.26657.
133. Impact of postoperative complications on long-term outcomes of patients following surgery for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of 64 follow-up studies / J. Li, Y. Zhang, D. M. Hu [и др.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2020. – Т. 43. – № 7. – С. 719-729. – DOI 10.1016/j.asjsur.2019.10.007.
134. Implementation costs of an enhanced recovery after surgery program in the United States: A financial model and sensitivity analysis based on experiences at a quaternary academic medical center / A. B. Stone, M. C. Grant, C. Pio Roda [и др.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2016. – Т. 222. – № 3. – С. 219-225. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.021.
135. Improved Quality of Life Outcomes After Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy for Early Gastric Cancer / Y.-W. Kim, Y. H. Baik, Y. H. Yun [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2008. – Т. 248. – № 5. – С. 721-727. – DOI 10.1097/SLA.0b013e318185e62e.
136. Incidence, causes and risk factors for 30-day readmission after radical gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study of 2,023 patients. / H. Xiao, H. Quan, S. Pan [и др.] // *Scientific reports*. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 10582. – DOI 10.1038/s41598-018-28850-8.
137. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study / G. L. Baiocchi, S.

- Giacopuzzi, D. Reim [и др.] // *Annals of surgery*. – 2020. – Т. 272. – № 5. – С. 807-813. – DOI 10.1097/SLA.0000000000004341.
138. Inflammatory Response Measured By Body Temperature, C-Reactive Protein and White Blood Cell Count 1, 3, and 5 Days After Laparotomic or Laparoscopic Gastric Bypass Surgery / A. Csendes, A. M. Burgos, D. Roizblatt [и др.] // *Obesity Surgery*. – 2009. – Т. 19. – № 7. – С. 890-893. – DOI 10.1007/s11695-008-9702-9.
139. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Liu, D. Wang, L. Zheng [и др.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Т. 9. – № 11. – С. e112062. – DOI 10.1371/journal.pone.0112062.
140. Is ERAS effective and safe in laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma? A meta-analysis. / M.-Z. Li, W.-H. Wu, L. Li [и др.] // *World journal of surgical oncology*. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 17. – DOI 10.1186/s12957-018-1309-6.
141. Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients / M. Pisarska, N. Gajewska, P. Małczak [и др.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Т. 7. – № 11. – С. 412. – DOI 10.3390/jcm7110412.
142. Is it safe to perform gastrectomy in gastric cancer patients aged 80 or older? / Y. Xu, Y. Wang, C. Xi [и др.] // *Medicine*. – 2019. – Т. 98. – № 24. – С. e16092. – DOI 10.1097/md.00000000000016092.
143. Jang, A. Early Postoperative Oral Feeding After Total Gastrectomy in Gastric Carcinoma Patients: A Retrospective Before–After Study Using Propensity Score Matching / A. Jang, O. Jeong // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Т. 43. – № 5. – С. 649-657. – DOI 10.1002/jpen.1438.
144. Jang, A. Tolerability of early oral nutrition and factors predicting early oral nutrition failure after gastrectomy / A. Jang, O. Jeong // *Clinical Nutrition*. – 2020. – № February. – С. 1-6. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.02.019.
145. Jeong, O. Postoperative Functional Recovery after Gastrectomy in Patients Undergoing Enhanced Recovery after Surgery / O. Jeong, S. Y. Ryu, Y. K. Park // *Medicine (United States)*. – 2016. – Т. 95. – № 14. – С. 1-6. DOI 10.1097/MD.00000000000003140.
146. Kehlet, H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice / H. Kehlet // *World Journal of Surgery*. – 2000. – Т. 24. – № 6. – С. 690-695. – DOI 10.1007/s002689910111.
147. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl // *Lancet*. – 2003. – Т. 362. – № 9399. – С. 1921-1928. – DOI 10.1016/S0140-6736(03)14966-5.
148. Kehlet, H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery / H. Kehlet, D. W. Wilmore // *Annals of Surgery*. – 2008. – Т. 248. – № 2. – С. 189-198. –

DOI 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.

149. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D. W. Wilmore // *The American Journal of Surgery*. – 2002. – Т. 183. – № 6. – С. 630-641. – DOI 10.1016/s0002-9610(02)00866-8.
150. Kim, M.-C. Learning curve of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymphadenectomy for early gastric cancer. / M.-C. Kim, G.-J. Jung, H.-H. Kim // *World journal of gastroenterology*. – 2005. – Т. 11. – № 47. – С. 7508-11. – DOI 10.3748/WJG.V11.I47.7508.
151. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Is it an alternative to the open approach? / D. Yakoub, T. Athanasiou, P. Tekkis, G. B. Hanna // *Surgical Oncology*. – 2009. – Т. 18. – № 4. – С. 322-333. – DOI 10.1016/j.suronc.2008.08.006.
152. Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer in morbidly obese patients in South Korea. / J. H. Jung, S. Y. Ryu, M. R. Jung [и др.] // *Journal of gastric cancer*. – 2014. – Т. 14. – № 3. – С. 187-195. – DOI 10.5230/jgc.2014.14.3.187.
153. Laparoscopic gastrectomy for elderly patients with gastric cancer / Y. Pan, K. Chen, W. H. Yu [и др.] // *Medicine (United States)*. – 2018. – Т. 97. – № 8. – С. 1-9. – DOI 10.1097/MD.00000000000010007.
154. Laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma with neoadjuvant chemotherapy / S. Furuta, S. Shibasaki, K. Kikuchi [и др.] // *Fujita Medical Journal*. – 2017. – Т. 3. – № 4. – С. 91-96. – DOI 10.20407/fmj.3.4_91.
155. Laparoscopic gastrectomy in obese gastric cancer patients: a comparative study with non-obese patients and evaluation of difference in laparoscopic methods / K. Chen, Y. Pan, S. Zhai [и др.] // *BMC Gastroenterology*. – 2017. – Т. 17. – № 78. – С. 1-9. – DOI 10.1186/s12876-017-0638-1.
156. Laparoscopic gastrectomy in Western European patients with advanced gastric cancer / L. Haverkamp, J. P. Ruurda, G. J. A. Offerhaus [и др.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2016. – Т. 42. – № 1. – С. 110-115. – DOI 10.1016/j.ejso.2015.09.018.
157. Laparoscopic gastrectomy with enhanced recovery after surgery protocol: Single-center experience / M. Pisarska, M. Pędziwiatr, P. Major [и др.] // *Medical Science Monitor*. – 2017. – Т. 23. – С. 1421-1427. – DOI 10.12659/MSM.898848.
158. Laparoscopic Radical Gastrectomy for Resectable Advanced Gastric Cancer Within Enhanced Recovery Programs: A Prospective Randomized Controlled Trial / X. Mingjie, Z. Luyao, T. Ze [и др.] // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. – 2017. – Т. 27. – № 9. – С. 959-964. – DOI 10.1089/lap.2016.0057.
159. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View / M. Chevally, M. Jung, F. Berth [и др.] // *Journal of Oncology*. – 2019. – Т. 8738502. – DOI 10.1155/2019/8738502.
160. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early

and advanced stage: A systematic review and meta-analysis / Y. Oh, M. S. Kim, Y. T. Lee [и др.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Т. 46. – № 1. – С. 33-43. – DOI 10.1016/j.ejso.2019.08.018.

161. Laparoscopic Versus Open Distal Gastrectomy for Gastric Cancer / E. F. Viñuela, M. Gonen, M. F. Brennan [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2012. – Т. 255. – № 3. – С. 446-456. – DOI 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.

162. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: safety and short-term oncologic results / Z. Li, F. Shan, Y. Wang [и др.] // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. – 2016. – Т. 30. – № 10. – С. 4265-4271. - DOI 10.1007/s00464-015-4739-z.

163. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial / A. van der Veen, H. J. F. Brenkman, M. F. J. Seesing [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – DOI 10.1200/JCO.20.01540.

164. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies / K. Beyer, A. K. Baukloh, C. Kamphues [и др.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 1-19. - DOI 10.1186/s12957-019-1600-1.

165. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy With D2 Lymph Node Dissection for Gastric Cancer / H.-B. Wei, B. Wei, C.-L. Qi [и др.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2011. – Т. 21. – № 6. – С. 383-390. – DOI 10.1097/SLE.0b013e31822d02dc.

166. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial / C. G. S. Huscher, A. Mingoli, G. Sgarzini [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2005. – Т. 241. – № 2. – С. 232-237. – DOI 10.1097/01.sla.0000151892.35922.f2.

167. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy / S. Kitano, Y. Iso, M. Moriyama, K. Sugimachi // *Surgical laparoscopy & endoscopy*. – 1994. – Т. 4. – № 2. – С. 146-148. – ISSN: 1051-7200.

168. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: Evidence from randomized and nonrandomized clinical trials / Y. K. Zeng, Z. L. Yang, J. S. Peng [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2012. – Т. 256. – № 1. – С. 39-52. – DOI 10.1097/SLA.0b013e3182583e2e.

169. Laparoscopy is not enough: full ERAS compliance is the key to improvement of short-term outcomes after colectomy for cancer / H. Meillat, C. Brun, C. Zemmour [и др.] // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – Т. 34. – № 5. – С. 2067-2075. – DOI 10.1007/s00464-019-06987-5.

170. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: A meta-analysis / D. Martínez-Ramos, J. M. Miralles-Tena, M. A. Cuesta [и др.] // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. – 2011. – Т. 103. – № 3. – С. 133-141. – DOI 1130-0108/2011/103/3/133-141.

171. Learning curve for gastric cancer patients with laparoscopy-assisted distal gastrectomy: 6-year

- experience from a single institution in western China. / L.-Y. Zhao, W.-H. Zhang, Y. Sun [и др.] // *Medicine*. – 2016. – Т. 95. – № 37. – С. e4875. – DOI 10.1097/MD.0000000000004875.
172. Lee, J. The clinical indication and feasibility of the enhanced recovery protocol for curative gastric cancer surgery: Analysis of 147 consecutive experiences / J. Lee, H. Jeon // *Digestive Surgery*. – 2014. – Т. 31. – № 4-5. – С. 318-323. DOI 10.1159/000368091.
173. Lipman, T. O. Grains or Veins: Is Enteral Nutrition Really Better Than Parenteral Nutrition? A Look at the Evidence / T. O. Lipman // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1998. – Т. 22. – № 3. – С. 167-182. – DOI 10.1177/0148607198022003167.
174. Ljungqvist, O. The History of Enhanced Recovery after Surgery and the ERAS Society / O. Ljungqvist, T. Young-Fadok, N. Demartines // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. – 2017. – Т. 27. – № 9. – С. 860-862. – DOI 10.1089/lap.2017.0350.
175. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: A large-scale multicenter retrospective study / D. J. Park, S. U. Han, W. J. Hyung [и др.] // *Surgical Endoscopy*. – 2012. – Т. 26. – № 6. – С. 1548-1553. – DOI 10.1007/s00464-011-2065-7.
176. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy / K. M. Kim, J. Y. An, H. I. Kim [и др.] // *British Journal of Surgery*. – 2012. – Т. 99. – № 12. – С. 1681-1687. – DOI 10.1002/bjs.8924.
177. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma / H. Lang, P. Piso, C. Stukenborg [и др.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Т. 26. – № 2. – С. 168-171. – DOI 10.1053/ejso.1999.0764.
178. Mariette C. Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Patients: What is the Role for Nutrition Support in your Daily Practice? / C. Mariette, M.-L. De Botton, G. Piessen // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Т. 19. – № 7. – С. 2128-2134. – DOI 10.1245/s10434-012-2225-6.
179. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Fast-Track Surgery in Gastrectomy for Gastric Cancer / Y. Li, T. Huo, J. Xing [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2014. – Т. 38. – № 12. – С. 3142-3151. – DOI 10.1007/s00268-014-2690-0.
180. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma / M. A. Memon, S. Khan, R. M. Yunus [и др.] // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. – 2008. – Т. 22. – № 8. – С. 1781-1789. – DOI 10.1007/s00464-008-9925-9.
181. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer / J. Ding, G.-Q. Q. Liao, H.-L. L. Liu [и др.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Т. 105. – № 3. – С. 297-303. – DOI 10.1002/jso.22098.
182. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery / M. Adamina, T. Steffen, I. Tarantino [и др.] // *British Journal of Surgery*. – 2015. – Т. 102. – № 6. – С. 590-598. – DOI 10.1002/bjs.9756.

183. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: An interim report-a phase III multicenter, prospective, randomized trial (KLASS trial) / H. H. Kim, W. J. Hyung, G. S. Cho [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2010. – Т. 251. – № 3. – С. 417-420. – DOI 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.
184. Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: The CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial / F. Liu, C. Huang, Z. Xu [и др.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Т. 6. – № 10. – С. 1590-1597. – DOI 10.1001/jamaoncol.2020.3152.
185. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Predictive factors / A. Sauvanet, C. Mariette, P. Thomas [и др.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2005. – Т. 201. – № 2. – С. 253-262. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002.
186. Mortensen, K. E. Enhanced Recovery After Gastrectomy / K. E. Mortensen; O. Ljungqvist, N. K. Francis, R. D. Urman ред. . – 2018. – 395-408. – DOI 10.1007/978-981-10-6796-9 с.
187. Multimodal Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program is the Optimal Perioperative Care in Patients Undergoing Totally Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Prospective, Randomized, Clinical Trial / S. H. Kang, Y. Lee, S. H. Min [и др.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Т. 25. – № 11. – С. 3231-3238. – DOI 10.1245/s10434-018-6625-0.
188. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery / X. X. Liu, Z. W. Jiang, Z. M. Wang, J. S. Li // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2010. – Т. 34. – № 3. – С. 313-321. – DOI 10.1177/0148607110362583.
189. National Oesophago-gastric Cancer Audit - 2010, Annual report - NHS Digital : сайт. – URL: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-oesophago-gastric-cancer-audit/national-oesophago-gastric-cancer-audit-2010-annual-report> (дата обращения: 14.11.2018). – Текст : электронный.
190. Nelson R. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery / R. Nelson, S. Edwards, B. Tse // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. – № 3. – С. CD004929. – DOI 10.1002/14651858.CD004929.
191. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial / N. van der Wielen, J. Straatman, F. Daams [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2021. – Т. 24. – № 1. – С. 258-271. – DOI 10.1007/s10120-020-01109-w.
192. Operative time and outcome of enhanced recovery after surgery after laparoscopic colorectal surgery / O. J. Harrison, N. J. Smart, P. White [и др.] // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 265-272. – DOI 10.4293/108680813X13753907291918.
193. Patient-controlled Dietary Schedule Improves Clinical Outcome after Gastrectomy for Gastric Cancer / M. Hirao, T. Tsujinaka, A. Takeno [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2005. – Т. 29. –

№ 7. – С. 853-857. – DOI 10.1007/s00268-005-7760-x.

194. Patient Readmission and Mortality after Colorectal Surgery for Colon Cancer: Impact of Length of Stay Relative to Other Clinical Factors / E. B. Schneider, O. Hyder, B. S. Brooke [и др.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2012. – Т. 214. – № 4. – С. 390-398. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.025.

195. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications / S. Dutta, G. M. Fullarton, M. J. Forshaw [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2011. – Т. 35. – № 5. – С. 1017-1025. – DOI 10.1007/s00268-011-1002-1.

196. Postoperative C-reactive protein/albumin ratio as a novel predictor for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer / F. Sun, X. Ge, Z. Liu [и др.] // *World journal of surgical oncology*. – 2017. – Т. 15. – № 1. – С. 191. – DOI 10.1186/s12957-017-1258-5.

197. Postoperative C-reactive protein concentrations to predict infective complications following gastrectomy for cancer / M. van Winsen, S. T. McSorley, R. McLeod [и др.]. – 2021. – Т. 124. № 7. – С. 1060–1069. – DOI 10.1002/jso.26613.

198. Postoperative Complications of Laparoscopic Total Gastrectomy versus Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer in a Meta-Analysis of High-Quality Case-Controlled Studies / M. Inokuchi, S. Otsuki, N. Ogawa [и др.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2016. – С. 2016:2617903. – DOI 10.1155/2016/2617903.

199. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection / W. B. Robb, M. Messenger, D. Goere [и др.] // *JAMA Surgery*. – 2013. – Т. 148. – № 7. – С. 624-631. – DOI 10.1001/jamasurg.2013.63.

200. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis / K. Tschaikowsky, M. Hedwig-Geissing, G. G. Braun, M. Radespiel-Troeger // *Journal of Critical Care*. – 2011. – Т. 26. – № 1. – С. 54-64. – DOI 10.1016/j.jcrc.2010.04.011.

201. Preliminary Experience of Fast-Track Surgery Combined with Laparoscopy-Assisted Radical Distal Gastrectomy for Gastric Cancer / J. chen Hu, L. xin Jiang, L. Cai [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Т. 16. – № 10. – С. 1830-1839. – DOI 10.1007/s11605-012-1969-4.

202. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: A systematic review / M. F. M. Van Stijn, I. Korkic-Halilovic, M. S. M. Bakker [и др.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2013. – Т. 37. – № 1. – С. 37-43. – DOI 10.1177/0148607112445900.

203. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Predictors of Anastomotic Leak in Colorectal

- Surgery: A Prospective Observational Study / A. Garcia-Granero, M. Frasson, B. Flor-Lorente [и др.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2013. – Т. 56. – № 4. – С. 475-483. – DOI 10.1097/DCR.0b013e31826ce825.
204. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer / T. Kubota, N. Hiki, T. Sano [и др.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 891-898. – DOI 10.1245/s10434-013-3384-9.
205. Propensity Score Analysis of an Enhanced Recovery Programme in Upper Gastrointestinal Cancer Surgery / A. Karran, J. Wheat, D. Chan [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2016. – Т. 40. – № 7. – С. 1645-1654. – DOI 10.1007/s00268-016-3473-6.
206. Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial / R. Tanaka, S. W. Lee, M. Kawai [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2017. – Т. 20. – № 5. – С. 861-871. – DOI 10.1007/s10120-016-0686-1.
207. Quality of life after laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. / Y. Adachi, T. Suematsu, N. Shiraishi [и др.] // *Annals of surgery*. – 1999. – Т. 229. – № 1. – С. 49-54. – DOI 10.1097/00000658-199901000-00006.
208. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). / H. Katai, J. Mizusawa, H. Katayama [и др.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 37. – № 15_suppl. – С. 4020. – DOI 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4020.
209. Readmission Following Gastric Cancer Resection: Risk Factors and Survival / A. W. Acher, M. H. Squires, R. C. Fields [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2016. – Т. 20. – № 7. – С. 1284-1294. – DOI 10.1007/s11605-015-3070-2.
210. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation / L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen [и др.] // *Lancet*. – 1995. – Т. 345. – С. 763-764. – DOI 10.1016/s0140-6736(95)90643-6.
211. Reduction in length of stay for patients undergoing oesophageal and gastric resections with implementation of enhanced recovery packages / J. Tang, D. J. Humes, E. Gemmil [и др.] // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2013. – Т. 95. – № 5. – С. 323-328. – DOI 10.1308/003588413X13629960046039.
212. Reduction rate of C-reactive protein as an early predictor of postoperative complications and a reliable discharge indicator after gastrectomy for gastric cancer / S. H. Lee, K. H. Kim, C. W. Choi [и др.] // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2019. – Т. 97. – № 2. – С. 65-73. – DOI 10.4174/ast.2019.97.2.65.
213. Reoperation for early postoperative complications after gastric cancer surgery in a Chinese hospital. / B. K. Sah, M.-M. Chen, M. Yan, Z.-G. Zhu // *World journal of gastroenterology*. – 2010. –

T. 16. – № 1. – С. 98-103. – DOI 10.3748/wjg.v16.i1.98.

214. Rising C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels Precede Early Complications After Esophagectomy / S. H. Hoeboer, A. B. J. Groeneveld, N. Engels [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 613-624. – DOI 10.1007/s11605-015-2745-z.

215. Risk factors and laboratory markers used to predict leakage in esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy / D. A. Çetin, E. Gündeş, H. Çiyiltepe [и др.] // *Turkish Journal of Surgery*. – 2019. – Т. 35. – № 1. – С. 006-012. – DOI 10.5578/turkjsurg.4117.

216. Risk factors and learning curve associated with postoperative morbidity of laparoscopic total gastrectomy for gastric carcinoma / O. Jeong, S. Y. Ryu, W. Y. Choi [и др.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Т. 21. – № 9. – С. 2994-3001. – DOI 10.1245/s10434-014-3666-x.

217. Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: A large-scale Korean multicenter study / M. C. Kim, W. Kim, H. H. Kim [и др.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Т. 15. – № 10. – С. 2692-2700. – DOI 10.1245/s10434-008-0075-z.

218. Risk factors for 30-day hospital readmission after radical gastrectomy: a single-center retrospective study / R. Asaoka, T. Kawamura, R. Makuuchi [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 413-420. – DOI 10.1007/s10120-018-0856-4.

219. Risk factors for anastomotic leakage: A retrospective cohort study in a single gastric surgical unit / S. H. Kim, S. Y. Son, Y. S. Park [и др.] // *Journal of Gastric Cancer*. – 2015. – Т. 15. – № 3. – С. 167-175. – DOI 10.5230/jgc.2015.15.3.167.

220. Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunosomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer / M. Oshi, C. Kunisaki, H. Miyamoto [и др.] // *Dig. Surg.*. – 2018. – Т. 35. – № 1. – С. 28-34. – DOI 10.1159/000464357.

221. Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage After Elective Gastrectomy for Gastric Cancer / K. Migita, T. Takayama, S. Matsumoto [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Т. 16. – № 9. – С. 1659-1665. DOI: 10.1007/s11605-012-1932-4. – DOI 10.1002/jso.24517.

222. Russo, A. Differences in the multimodal treatment of gastric cancer: East versus west / A. Russo, P. Li, V. E. Strong // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Т. 115. – № 5. – С. 603-614. – DOI 10.1002/jso.24517.

223. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialme / J. Arends, H. Bertz, S. Bischoff [и др.] // *Aktuelle Ernährungsmedizin*. – 2015. – Т. 40. – № 05. – С. e1-e74. – DOI 10.1055/s-0035-1552741.

224. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer:

- A randomized clinical trial / J. W. Kim, W. S. Kim, J. H. Cheong [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2012. – Т. 36. – № 12. – С. 2879-2887. – DOI 10.1007/s00268-012-1741-7.
225. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial / Q. Wang, B. Y. Guo, Q. C. Zhao [и др.] // *Cancer Management and Research*. – 2019. – Т. 11. – С. 4839-4846. – DOI 10.1186/s13063-019-3493-2.
226. Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy / C.-J. Zhou, F.-M. Zhang, F.-Y. Zhang [и др.] // *Journal of Surgical Research*. – 2017. – Т. 211. – С. 137-146. – DOI 10.1016/j.jss.2016.12.014.
227. Short- And long-term outcomes associated with enhanced recovery after surgery protocol vs conventional management in patients undergoing laparoscopic gastrectomy / Y. L. Tian, S. G. Cao, X. D. Liu [и др.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Т. 26. – № 37. – С. 5646-5660. – DOI 10.3748/wjg.v26.i37.5646.
228. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT) / H.-J. Lee, W. J. Hyung, H.-K. Yang [и др.] // *Ann Surg*. – 2019. – Т. 270. – С. 983-991. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003217.
229. Short hospital stays after laparoscopic gastric surgery under an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) pathway: Experience at a single center / M. Pędziwiatr, M. Matłok, M. Kisialewski [и др.] // *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca*. – 2014. – Т. 46. – № 3. – С. 128-132. – DOI 10.1007/s10353-014-0264-x.
230. Should routine assessment of anastomotic integrity be undertaken using radiological contrast swallow after oesophagectomy with intra-thoracic anastomosis? Best evidence topic (BET) / C. M. Jones, B. Clarke, R. Heah, E. A. Griffiths // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Т. 20. – С. 158-162. – DOI 10.1016/j.ijssu.2015.06.076.
231. Should we still use prophylactic drain in gastrectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis / J. Weindelmayer, V. Mengardo, A. Veltri [и др.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Т. 46. – № 8. – С. 1396-1403. – DOI 10.1016/j.ejso.2020.05.009.
232. Sierzega, M. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach / M. Sierzega, P. Kolodziejczyk, J. Kulig // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Т. 97. – № 7. – С. 1035-1042. – DOI 10.1002/bjs.7038.
233. Son, Y.-G. Assessment of nutritional status in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. / Y.-G. Son, I. G. Kwon, S. W. Ryu // *Translational gastroenterology and hepatology*. – 2017. – Т. 2. – С. 85. – DOI 10.21037/tgh.2017.09.08.
234. Standard Radical Gastrectomy in Octogenarians and Nonagenarians with Gastric Cancer: Are

Short-Term Surgical Results and Long-Term Survival Substantial? / J.-T. Hsu, M.-S. Liu, F. Wang [и др.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Т. 16. – № 4. – С. 728-737. – DOI 10.1007/s11605-012-1835-4.

235. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures / I. Jammer, N. Wickboldt, M. Sander [и др.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Т. 32. – № 2. – С. 88-105. – DOI 10.1136/bmj.m540.

236. Stephen A. E. Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection / A. E. Stephen, D. L. Berger // *Surgery*. – 2003. – Т. 133. – № 3. – С. 277-282. – DOI 10.1067/msy.2003.19.

237. Summary Points and Consensus Recommendations From the North American Surgical Nutrition Summit / S. A. McClave, R. Kozar, R. G. Martindale [и др.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2013. – Т. 37. – № 5_suppl. – С. 99S-105S. – DOI 10.1177/0148607113495892.

238. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery / A. J. Beamish, D. S. Y. Chan, P. A. Blake [и др.] // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Т. 19. – С. 46-54. – DOI 10.1016/j.ijvs.2015.05.021.

239. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. / Y. Haga, T. Beppu, K. Doi [и др.] // *Critical care medicine*. – 1997. – Т. 25. – № 12. – С. 1994-2000. – DOI 10.1097/00003246-199712000-00016.

240. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis / Z. D. Huang, H. Y. Gu, J. Zhu [и др.] // *BMC surgery*. – 2020. – Т. 20. – № 3. – С. 1–16. – DOI 10.1186/s12893-019-0669-3.

241. The benefits of enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A large before-and-after propensity score matching study / O. Jeong, A. Jang, M. R. Jung [и др.] // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Т. 40. – № 4. – С. 2162-2168. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.09.042.

242. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. De Oliveira [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Т. 250. – № 2. – С. 187-196. – DOI 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

243. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair / M. G. A. Norwood, M. J. Bown, G. Lloyd [и др.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2004. – Т. 27. – № 3. – С. 292-298. – DOI 10.1016/j.ejvs.2003.12.007.

244. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity / K. Slankamenac, R. Graf, J. Barkun [и др.] // *Annals of Surgery*. – 2013. – Т. 258. – № 1. – С. 1-7. – DOI 10.1097/SLA.0b013e318296c732.

245. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien–Dindo classification in radical gastric cancer surgery / T. H. Kim, Y. S. Suh, Y. J. Huh [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 171-181. – DOI 10.1007/s10120-017-0728-3.
246. The early diagnostic value of C-reactive protein for anastomotic leakage post radical gastrectomy for esophagogastric junction carcinoma: A retrospective study of 97 patients / L. Ji, T. Wang, L. Tian, M. Gao // *International Journal of Surgery*. – 2016. – Т. 27. – С. 182-186. – DOI 10.1016/j.ijss.2016.02.021.
247. The factors related to failure of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) in colon cancer surgery / J. S. Chen, S. Da Sun, Z. S. Wang [и др.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2020. – Т. 405. – № 7. – С. 1025-1030. – DOI 10.1007/s00423-020-01975-z.
248. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 / A. Etemadi, S. Safiri, S. G. Sepanlou [и др.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Т. 5. – № 1. – С. 42-54. – DOI 10.1016/S2468-1253(19)30328-0.
249. The Global Cancer Observatory : сайт. – URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения 16.07.2021). – Текст: электронный.
250. The learning curve associated with laparoscopic total gastrectomy / D. H. Jung, S.-Y. Y. Son, Y. S. Park [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. 264-272. – DOI 10.1007/s10120-014-0447-y.
251. The prognostic significance of the comprehensive complication index in patients with gastric cancer / S. Shimizu, H. Saito, Y. Kono [и др.] // *Surgery Today*. – 2019. – Т. 49. – № 11. – С. 913-920. – DOI 10.1007/s00595-019-01828-3.
252. The RAPID protocol enhances patient recovery after both laparoscopic and open colorectal resections / G. M. Lloyd, R. Kirby, D. M. Hemingway [и др.] // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Т. 24. – № 6. – С. 1434-1439. – DOI 10.1007/s00464-009-0795-6.
253. The Reporting on ERAS Compliance, Outcomes, and Elements Research (RECOvER) Checklist: A Joint Statement by the ERAS® and ERAS® USA Societies / K. M. Elias, A. B. Stone, K. McGinige [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2019. – Т. 43. – № 1. – С. 1-8. – DOI 10.1007/s00268-018-4753-0.
254. The role of surgical resection for stage IV gastric cancer with synchronous hepatic metastasis / O. Picado, L. Dygert, F. I. Macedo [и др.] // *Journal of Surgical Research*. – 2018. – Т. 232. – С. 422-429. – DOI 10.1016/j.jss.2018.06.067.
255. Thijs, L. G. Time course of cytokine levels in sepsis. / L. G. Thijs, C. E. Hack // *Intensive care medicine*. – 1995. – Т. 21 Suppl 2. – С. S258-263. – DOI 10.1007/BF01740764.

256. Unplanned admission after gastrectomy as a consequence of fast-track surgery: a comparative risk analysis / M. Honda, N. Hiki, S. Nunobe [и др.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 1002-1007. – DOI 10.1007/s10120-015-0553-5.
257. CCI@-Calculator : сайт. – URL: https://www.assessurgery.com/about_cci-calculator/ (дата обращения: 01.08.2021). – Текст: электронный.
258. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy / E. Asti, G. Bonitta, M. Melloni [и др.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2018. – Т. 403. – № 2. – С. 235-244. – DOI 10.1007/s00423-018-1663-4.
259. Wong, C. S. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis / C. S. Wong, E. H. Aly // *International Journal of Surgery*. – 2016. – Т. 29. – С. 137-150. – DOI 10.1016/j.ijso.2016.03.043.
260. Yang, Z. Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer / Z. Yang, Q. Zheng, Z. Wang // *British Journal of Surgery*. – 2008. – Т. 95. – № 7. – С. 809-816. – DOI 10.1002/bjs.6198.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1 – Рекомендации Общества ускоренного восстановления после операций в хирургии рака желудка	13
Рисунок 1.1 – Хирургические аспекты программы ускоренного восстановления	14
Рисунок 2.1 – Схема проведённого исследования	36
Таблица 2.1 – Характеристики исследуемой группы пациентов.....	40
Таблица 2.2 – Характер клинически значимых сопутствующих заболеваний	42
Таблица 2.3 – Характеристики проведённого хирургического лечения	43
Таблица 2.4 – План программы ускоренного восстановления	44
Таблица 2.5 – Составляющие компонентов программы ускоренного восстановления и их значение в баллах.....	48
Таблица 2.6 – Соответствие количества выполненных элементов и степени (%) соблюдения программы ускоренного восстановления	49
Таблица 3.1 – Результаты проведённого лечения	55
Рисунок 3.1 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от типа хирургического доступа	57
Рисунок 3.2 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от типа доступа	58
Таблица 3.2 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от типа доступа до и после выполнения псевдорандомизации.....	60
Таблица 3.3 – Результаты лечения в зависимости от типа доступа после выполнения псевдорандомизации.....	62
Рисунок 3.3 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от сроков начала питания в исходных группах пациентов.....	63
Рисунок 3.4 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала питания	64
Таблица 3.4 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от сроков начала перорального питания до и после выполнения псевдорандомизации.....	65
Таблица 3.5 – Результаты лечения в зависимости от сроков начала перорального питания после выполнения псевдорандомизации.....	67
Таблица 3.6 – Сравнение уровней С-РБ (мг/л) в зависимости от степени тяжести осложнений по Клавьен-Диндо.....	69
Рисунок 3.5 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести осложнения на первый–шестой послеоперационный день	70

Таблица 3.7 – Сравнение уровней С-реактивного белка (мг/л) в зависимости от характера инфекционного осложнения.....	71
Рисунок 3.6 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка при отсутствии инфекционных осложнений, при инфекционных нехирургических осложнениях, инфекционных хирургических осложнениях, несостоятельности эзофагоеюноанастомоза на первый–шестой послеоперационный день	72
Рисунок 3.7 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при неосложнённом послеоперационном периоде (А) и при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоеюноанастомоза (Б) (представлены средние значения и 95%-й ДИ)	73
Рисунок 3.8 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-реактивного белка (мг/л) на третий–пятый послеоперационный день	74
Рисунок 3.9 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития несостоятельности эзофагоеюноанастомоза от уровня С-реактивного белка (мг/л) на четвёртый–шестой послеоперационный день	75
Таблица 4.1 – Частота соблюдения отдельных элементов ПУВ	77
Рисунок 4.1 – Частота соблюдения отдельных элементов программы ускоренного восстановления	78
Таблица 4.2 – Частота соблюдения элементов ПУВ в группах пациентов с высокой и низкой степенью соблюдения ПУВ.....	78
Рисунок 4.2 – Частота соблюдения элементов программы ускоренного восстановления	79
Таблица 4.3 – Динамика степени соблюдения программы ускоренного восстановления и доли пациентов с осложнениями	80
Рисунок 4.3 – Динамика степени соблюдения программы ускоренного восстановления и доли пациентов с осложнениями	80
Таблица 4.3 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений.....	81
Таблица 4.4 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей развития послеоперационных осложнений в зависимости от соблюдения компонентов программы ускоренного восстановления.....	83
Таблица 4.5 – Сравнение показателей С-РБ в зависимости от степени соблюдения ПУВ при неосложнённом течении послеоперационного периода	85
Рисунок 4.4 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в зависимости от полноты соблюдения программы ускоренного восстановления в исходных группах пациентов	86

Рисунок 4.5 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от полноты соблюдения программы ускоренного восстановления	87
Таблица 4.6 – Исходные характеристики пациентов в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления до и после выполнения псевдорандомизации.....	88
Таблица 4.7 – Сравнение результатов лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления после выполнения псевдорандомизации	90
Таблица 4.8 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения программы ускоренного восстановления в зависимости от характеристик пациентов.....	91
Рисунок 4.6 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления на 62,5% и более в зависимости от индекса коморбидности Чарльсон и нутритивной недостаточности.....	93
Таблица 4.10 – Факторы риска пребывания в отделении реанимации более одного ПОД.....	96
Таблица 4.11 – Факторы риска продолжительности госпитализации более 10 ПОД.....	99
Рисунок 4.7 – График регрессионной функции зависимости продолжительности госпитализации от суммы баллов программы ускоренного восстановления	100
Таблица 4.12 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения программы ускоренного восстановления на 62,5% и более в зависимости от степени тяжести послеоперационных осложнений.....	101
Рисунок 4.8 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления менее 62,5% в зависимости от комплексного индекса осложнений	102
Рисунок 4.9 – Дерево классификации (4.1) исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений III а степени и выше по Клавьен-Диндо в зависимости от исходных характеристик	104
Таблица 4.13 – Характеристика терминальных узлов, полученных в результате классификации пациентов по методу CHAID	105
Рисунок 4.10 – Дерево классификации (4.2) исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений III б степени и выше в зависимости от исходных характеристик	106
Таблица 4.14 – Характеристика терминальных узлов, полученных в результате классификации пациентов по методу CHAID	107

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Таблица А.1 – Исследования, определяющие пороговый уровень С-реактивного белка при развитии послеоперационных инфекционных осложнений в хирургии пищевода и желудка

Автор, год публикации	Число пациентов	Тип исследования	Операция	Осложнение	Пороговая концентрация С-РБ	
					Инфекционные осложнения	Несостоятельность ЭЕА
S. Dutta et al., 2011 [195]	136	ПИ	РП, ДРЖ, ГЭ	ИО 54 (40%); НА17 (12,5%)	180 мг/л на 3 ПОД: Se 52,0%, Sp 64,0%; 180 мг/л на 4 ПОД: Se 43,0%, Sp 90,0%	180 мг/л на 3 ПОД: Se 82,0%, Sp 63,0%. 180 мг/л на 4 ПОД: Se 71,0%, Sp 83,0%
R. Warschkow et al., 2012 [77]	210	РИ	ДРЖ, РП	ИО 59 (28,1%)	141 мг/л на 4 ПОД: Se 78,0%, Sp 70,0%	—
Y. Shishido et al., 2014 [62]	417	РИ	РЖ, ГЭ	ИО >III степени 44 (10,6%)	177 мг/л на 3 ПОД: Se 66,0%, Sp 84,0%	—
K. Obama et al., 2015 [64]	229	РИ	ЛДРЖ, ЛГЭ	36 (14,8%)	149 мг/л на 3 ПОД: Se 79,0%, Sp 78,0%, AUC 0,86.	—
A. Gordon et al., 2016 [61]	145	РИ	ЭЭ, ГЭ	НА 13 (9%)	—	209 мг/л на 2 ПОД: Se 100,0%, Sp 61,0%. 190 мг/л на 3 ПОД: Se 100,0%, Sp 59,0%. 154 мг/л на 6 ПОД: Se 100,0%, Sp 78,0%
K. Zhang et al., 2016 [48]	278	ПИ	ЛГЭ	29 (10,4%) >III степени	—	172 мг/л на 3 ПОД: Se 79,0%, Sp 74,0%, AUC 0,86
L. Ji et al., 2016 [246]	97	РИ	ГЭ	10 (10,3%) — НА	—	177 мг/л на 2 ПОД: Se 90,0%, Sp 95,0%
F. Sun et al., 2017 [196]	322	РИ	РЖ, ГЭ	85 (26,4%)	131,9 мг/л на ПОД 3: Se 47,1%, Sp 83,5%, AUC 0,660	—

Продолжение таблицы А.1

Автор, год публикации	Число пациентов	Тип исследования	Операция	Осложнение	Пороговая концентрация С-РБ	
					Инфекционные осложнения	Несостоятельность ЭЕА
F. Sun et al., 2017 [196]	322	РИ	РЖ, ГЭ	85 (26,4%)	131,9 мг/л на ПОД 3: Se 47,1%, Sp 83,5%, AUC 0,660	—
D. Çetin et al., 2019 [215]	80	РИ	ГЭ	13 (16,2%) — НА	—	211±9,2 мг/л на 3 ПОД (p = 0,01). 174±7,2 мг/л на 5 ПОД (p = 0,01)
H. Tanaka et al., 2019 [60]	449	РИ	ЛДРЖ, ЛГЭ	33 (7,3%) >III степени	Отношение уровней С-РБ на ПОД 3/ ПОД 1 = 2,13: Se 45,4%, Sp 81,5%, AUC 0,592, НПЦ 94%	—
J. Shi et al., 2020 [63]	350	ПИ	ДРЖ, ГЭ	24 (6,8%) — ИО, 17 (4,8%) — НА	166,65 мг/л на 5 ПОД: Sp 93,0%, НПЦ 97,2%, AUC 0,81	166,65 мг/л на 5 ПОД: Sp 92%, НПЦ 98,6%, AUC 0,81
M. van Winsem et al., 2021 [197]	144	РИ	ДРЖ, ГЭ	61 (42%) — ИО	220 мг/л на 3 ПОД: Se 70%, Sp 76%, НПЦ 67%, НПЦ 78%	—
<p>Примечания</p> <p>1 ПИ — проспективное исследование</p> <p>2 РИ — ретроспективное исследование</p> <p>3 РП — резекция пищевода</p> <p>4 РЖ — резекция желудка</p> <p>5 ЛДРЖ — лапароскопическая дистальная резекция желудка</p> <p>6 ИО — инфекционные осложнения</p> <p>7 НА — несостоятельность анастомоза</p> <p>8 Se — чувствительность (Sensitivity)</p> <p>9 Sp — специфичность (Specificity)</p>						

Таблица А.2 – Элементы программы ускоренного восстановления в странах Азии

Автор	Страна	Применяемые элементы	
		Специфические	Общие
X. Liu, 2010 [188]	Китай	3, 5, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 26, 28, 29
D. Wang, 2010 [123]	Китай	3, 4, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 16, 19, 25, 26, 28, 29
J. Hu, 2012 [201]	Китай	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 20, 25, 26, 27, 28, 29
J. Kim, 2012 [224]	Южная Корея	2, 3, 4, 6, 10, 11	12, 13, 14, 17, 20, 23, 26, 28
F. Feng, 2013 [122]	Китай	4, 7, 8, 9, 10, 11	12, 14, 15, 18, 23, 26, 28
J. Bu, 2015 [127]	Китай	3, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 28, 29
I. Abdikarim, 2015 [102]	Китай	2, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 19, 20, 25, 26, 28, 29
G. Liu, 2016 [124]	Китай	2, 3, 6, 10, 11	12, 13, 14, 15, 19, 20, 23, 25, 28, 29
N. Fujikuni, 2016 [103]	Япония	2, 9, 10, 11	12, 14, 15, 25
R. Tanaka, 2017 [206]	Япония	2, 6, 7, 8, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 23, 26, 28, 29
X. Mingjie, 2017 [158]	Китай	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 20, 23, 25, 26, 28
J. Wu, 2017 [121]	Китай	2, 5, 6, 7, 9, 10	12, 13, 14, 15, 23, 25, 26, 28
S. Kang, 2018 [187]	Южная Корея	2, 5, 6, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 25, 26, 28, 29
S. Cao, 2020 [100]	Китай	2, 4, 6, 7, 9, 10, 11	12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29
N.Swaminathan, 2020 [106]	Индия	10	12, 14, 15, 16, 19, 20, 25, 28, 29, 30

Примечания

- 1 коррекция исходной алиментарной недостаточности;
- 2 лапароскопия
- 3 минимизация разреза
- 4 раневые катетеры
- 5 пациент-контролируемая анальгезия
- 6 отказ от установки зондов
- 7 отказ от рутинного дренирования зоны операции
- 8 парентеральное питание
- 9 приём жидкостей с нулевого–первого ПОД
- 10 начало перорального питания на нулевой–третий ПОД
- 11 наблюдение пациентов после выписки
- 12 предоперационное консультирование
- 13 отказ от подготовки кишечника
- 14 отказ от предоперационного голодания
- 15 углеводный напиток перед операцией
- 16 отказ от премедикации
- 17 профилактика ТЭЛА
- 18 антибактериальная профилактика в день операции

Продолжение таблицы А.2

19	установка эпидурального катетера
20	отказ от опиоидов
21	анестезия короткодействующими препаратами
22	рутинная профилактика ПОТР
23	поддержание нормотермии
24	протективная» вентиляция лёгких
25	рестриктивная инфузионная терапия
26	удаление мочевого катетера на первый ПОД
27	стимуляция функции кишечника
28	активизация на нулевой–первый ПОД
29	одна бригада
30	отказ от рутинной рентгеноскопии пищевода

Таблица А.3 – Характеристики рандомизированных клинических исследований в странах Азии

Исследование	Год исследования	Страна	Группы		Возраст, лет		ИМТ (кг/м ²)		pTNM (I / II / III / IV)		ХТ	Тип операций	
			ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
X. Liu et al. [188]	2006–2007	Китай	33	30	60,7±9,7	61,9±8,3	21,84±2,65	21,28±2,54	I+II 8 III+Iva 25	I+II 7 III+Iva 23	—	ОПРЖ 9 ОДРЖ 11 ОГЭ 13	ОПРЖ 8 ОДРЖ 11 ОГЭ 11
D. Wang et al. [123]	2008	Китай	45	47	58,76±9,66	56,87±9,16	23,85±2,40	23,25±2,79	—	—	—	ОДРЖ 32 ОПРЖ 6 ОГЭ 7	ОДРЖ 36 ОПРЖ 6 ОГЭ 5
J. Hu et al. [201] (лапароскопия)	2009–2011	Китай	19	22	59 (49–71)	62,5 (45–72)	22,94±2,23	22,99±2,24	1/10/8/0	1/10/20/1	—	ЛДРЖ	ЛДРЖ
J. Hu et al. [201] (открытые)	2009–2011	Китай	21	20	64 (40–71)	64,5 (49–75)	23,54±2,59	23,47±2,62	1/8/11/1	1/6/11/2	—	ОДРЖ	ОДРЖ
J. Kim et al. [224]	2011–2012	Южная Корея	22	22	52,64±11,57	57,45±14,54	23,40±3,17	23,77±3,54	20/2/0/0	20/2/0/0	—	ЛДРЖ	ЛДРЖ
F. Feng et al. [122]	2011–2012	Китай	59	60	54,98±11,35	55,79±10,06	22,44±3,51	21,01±1,78	8/31/20/0	14/12/33/0	—	ОГЭ	ОГЭ
J. Bu et al. [127] (<75 лет)	2010–2014	Китай	64	64	62,4±7,8	63,0±7,4	21,3±1,7	21,8±2,2	9/34/21/0	13/32/19/0	—	ОДРЖ 38 ОПРЖ 11 ОГЭ 15	ОДРЖ 33 ОПРЖ 9 ОГЭ 22
J. Bu et al. [127] (75–89 лет)	2010–2014	Китай	64	64	80,1±4,0	79,6±3,5	21,4±2,0	21,2±2,3	35/7/22/0	37/10/17/0	—	ОДРЖ 35 ОПРЖ 7 ОГЭ 22	ОДРЖ 37 ОПРЖ 10 ОГЭ 17
I. Abdikarim et al. [102]	2010–2012	Китай	30	31	63±12	62±11	Нет дан.	Нет дан.	0/13/17/0	0/13/18/0	—	ЛДРЖ 21 ЛГЭ 9	ЛДРЖ 23 ЛГЭ 8
G. Liu et al. [124] (лапароскопические операции)	2014–2015	Китай	21	21	69,2±5,1	70,3±5,8	21,5±2,0	21,9±2,3	2/10/9/0	1/9/11/0	—	ЛДРЖ 12 ЛПРЖ 4 ЛГЭ 5	ЛДРЖ 9 ЛПРЖ 6 ЛГЭ 6
G. Liu et al. [124] (открытые операции)	2014–2015	Китай	21	21	67,8±3,9	68,6±4,9	22,0±1,9	21,4±1,8	3/9/9/0	3/10/8/0	—	ОДРЖ 10 ОПРЖ 5 ОГЭ 6	ОДРЖ 10 ОПРЖ 6 ОГЭ 5
N. Fujikuni et al. [103]	2011–2015	Япония	40	40	29 <70 лет, 11 ≥70 лет	28 <70 лет, 12 ≥70 лет	18 <22 кг/м ² , 22 ≥22 кг/м ²	18 <22 кг/м ² , 22 ≥22 кг/м ²	—	—	—	ДРЖ 30 ГЭ 4 ЧРЖ 6 ОО 13 ЛО 27	ДРЖ 27 ГЭ 4 ЧРЖ 9 ОО 12 ЛО 28

Продолжение таблицы А.3

Исследование	Год исследования	Страна	Группы		Возраст, лет		ИМТ (кг/м ²)		pTNM (I / II / III / IV)		ХТ	Тип операций	
			ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
R. Tanaka et al. [206]	2013–2015	Япония	73	69	68 (29–85)	67 (44–85)	22,2 (13,2–28,3)	22,1 (15,8–28,3)	55/8/10/0	47/7/15/0	—	ДРЖ 63 ГЭ 6 ПРЖ 5 СРЖ1 ОО 10 ЛО 63	ДРЖ 57 ГЭ 6 ПРЖ4 СРЖ 2 ОО 9 ЛО 60
X. Mingjie et al. [158]	2013–2014	Китай	73	76	61 (40–75)	63 (35–75)	—	—	1/40/32/0	2/33/41/0	—	ЛДРЖ 56 ЛГЭ 17	ЛДРЖ 55 ЛГЭ 21
J. Wu et al. [121]	2014–2016	Китай	34	41	63,74 ± 9,65	62,93 ± 9,44	21,92 ± 1,95	20,88 ± 2,70	7/17/10/0	6/20/15/0	—	ЛДРЖ 22 ЛПРЖ 1 ЛГЭ 18	ЛДРЖ 21 ЛПРЖ 0 ЛГЭ 13
S. Kang et al. [187]	2012–2014	Южная Корея	46	51	56,3 ± 10,4	54,5 ± 12,6	23,4 ± 2,7	24,3 ± 2,5	cT1- 2N0-1	cT1- 2N0-1	—	ЛДРЖ	ЛДРЖ
N. Swaminathan et al. [106]	2017–2019	Индия	29	29	56,03 ± 14,95	56,82 ± 11,27	20,83 ± 1,65	20,57 ± 2,02	II–III	II–III	—	ОДРЖ 26 ОГЭ 3	ОДРЖ 27 ОГЭ 2
S. Cao et al. [100]	2014–2018	Китай	85	86	70,8 ± 3,4	71,4 ± 3,7	23,1 ± 2,2	23,3 ± 2,6	20/40/21/ 0	18/49/19/ 0	—	ЛГЭ	ЛГЭ
<p>Примечания</p> <p>1 К. — контроль</p> <p>2 ЛДРЖ — лапароскопическая дистальная резекция желудка</p> <p>3 ЛО — лапароскопическая операция</p> <p>4 ЛПРЖ — лапароскопическая проксимальная резекция желудка</p> <p>5 ОДРЖ — открытая дистальная резекция желудка</p> <p>6 ОО — открытая операция</p> <p>7 ОПРЖ — открытая проксимальная резекция желудка</p> <p>8 СРЖ — сегментарная резекция желудка</p>													

Таблица А.4 – Результаты применения программы ускоренного восстановления в странах Азии

Исследование		Появление газов или стула	Начало перорального питания, сут.	Частота осложнений, абс. (%)	Частота осложнений >III ст., абс. (%)	Частота несостоятельности ЭЕА/ЭГА, абс. (%)	Летальность, абс. (%)	Продолжительность госпитализации, сут.	Частота повторных госпитализаций, % (абс.)
X. Liu et al., 2010 [188]	ПУВ	3,2±0,8 д.*	—	4 (12,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—	6,2±1,9*	1 (3,0%)
	К.	4,6±0,8 д.*	—	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—	9,8±2,8*	0 (0,0%)
D. Wang et al. [123]	ПУВ	3 (2–4) д.*	—	9 (20%)	—	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (6–7)*	1 (2,22%)
	К.	4 (4–5) д.*	—	7 (14,9%)	—	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (7–8)*	1 (2,12%)
J. Hu et al. [201] (ЛО)	ПУВ	58 (35–72) ч.	—	12 (63,2%)	0 (0%)	—	0 (0,0%)	7 (5,5–10)	—
	К.	65,5 (49–80) ч.	—	8 (36,3%)	2 (9,1%)	—	0 (0,0%)	7,5 (6–11)	—
J. Hu et al. [201] (ОО)	ПУВ	64,5 (44–97) ч.	—	14 (66,7%)	1 (4,8%)	—	0 (0,0%)	7,5 (6–11)*	—
	К.	76,5 (66–102) ч.	—	8 (40,0%)	0 (0%)	—	0 (0,0%)	8,75 (7–17)*	—
J. Kim et al., 2012 [224]	ПУВ	63,05 ± 18,62 ч.	—	3 (13,6%)	—	—	0 (0,0%)	5,36±1,46*	1 (4,5%)
	К.	67,41 ± 15,28 ч.	—	4 (18,2%)	—	—	0 (0,0%)	7,95±1,98*	0 (0,0%)
F. Feng et al. [122]	ПУВ	60,97±24,4 ч.*	—	6 (10,2%)*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5,68±1,22*	0 (0,0%)
	К.	79,03±20,26ч.*	—	17 (28,3%)*	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7,10±2,13*	0 (0,0%)
J. Bu et al., 2015 [127] (<75 лет)	ПУВ	3,2±1,0 д.*	—	32/64 (абс.)	—	1(2%)	—	6,5±1,7*	6 (9%)
	К.	3,6±1,0 д.*	—	45/64 (абс.)	—	3 (5%)	—	10,3±2,0*	2 (3%)
J. Bu et al., 2015 [127] (75–89 лет)	ПУВ	3,5±1,0 д.	—	62/64 (абс.)	—	5 (8%)	—	10,0±2,3	12 (19%)*
	К.	3,8±1,2 д.	—	44/64 (абс.)	—	2 (3%)	—	10,8±2,5	3 (5%)*
I. Abdikarim et al., 2015 [102]	ПУВ	3,1±0,7 д.*	2,9±0,7*	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(0,0%)	6,8±1,1*	0 (0,0%)
	К.	3,6±0,8 д.*	3,5±0,8*	2 (6,45%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	(0,0%)	7,7±1,1*	0 (0,0%)

Продолжение таблицы А.4

Исследование		Появление газов или стула	Начало питания, сут.	Частота осложнений, абс. (%)	Частота осложнений >III ст., абс. (%)	Частота несостоятельности ЭЕА/ЭГА, абс. (%)	Летальность, абс. (%)	Продолжительность госпитализации, сут.	Частота повторных госпитализаций, % (абс.)
G. Liu et al., 2016 [124] (ЛО)	ПУВ	2,0±1,2 д.*	—	11/21	—	—	—	6,3±1,5*	—
	К.	2,5±1,1 д.*	—	6/21	—	—	—	7,8±1,1*	—
G. Liu et al., 2016 [124] (ОО)	ПУВ	3,1±1,0 д.*	—	13/21	—	—	—	9,6±2,0*	—
	К.	3,6±0,9 д.*	—	8/21	—	—	—	10,5±2,1*	—
N. Fujikuni et al., 2016 [103]	ПУВ	—	1	10,0% (4/40) ≥ II ст.	—	—	—	9,8 (6–20)	—
	К.	—	2	12,5% (5/40) ≥ II ст.	—	—	—	10,4 (7–23)	—
R. Tanaka et al., 2017 [206]	ПУВ	2 (1–2) д.	—	22 (31,9%) ≥ II ст.	4,1% ≥ III ст.*	2 (2,7%)	0 (0,0%)	9 (8–10)*	1 (1,4%)
	К.	2 (1–3) д.	—	14 (19,2%) ≥ II ст.	14,5% ≥ III ст.*	1 (1,4%)	0 (0,0%)	10 (9–11,5)*	1 (1,4%)
X. Mingjie et al., 2017 [158]	ПУВ	2,97±1,23 д.*	1,90±0,71*	2,74 (2/73)	1 (1,37%)	1 (1,37%)	0 (0,0%)	6,38±2,04*	1 (1,37%)
	К.	5,20±1,81 д.*	3,52±0,81*	2,63 (2/76)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8,62±2,87*	0 (0,0%)
J. Wu et al., 2017 [121]	ПУВ	3,12±0,88 д.*	3,24±2,20*	6 (17,6%)	—	1 (2,9%)	0 (0,0%)	14,06±5,05*	2 (5,87%)
	К.	4,56±1,16 д.*	5,88±1,94*	10 (24,4%)	—	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17,17±9,27*	3 (7,3%)
S. Kang et al., 2018 [187]	ПУВ	2,9 (1–5) д.*	3,4 (3–3)*	6 (13,6%)	3 (6,5%)	—	0 (0,0%)	5,4 (4–12)	0 (0,0%)
	К.	3,4 (1–5) д.*	4,3 (4–4)*	9 (17,6%)	3 (5,9%)	—	0 (0,0%)	5,8 (4–12)	0 (0,0%)
N. Swaminathan et al., 2020 [106]	ПУВ	3 д.*	4*	5 (17,2%) (I–IVa)	3 (10,3%) (IIIa и IVa)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Медиана 11*	—
	К.	4 д.*	5*	15 (48,2%) (I–IVa)	1 (3,44%) (IIIa и IVa)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Медиана 13*	—
S. Cao et al., 2020 [100]	ПУВ	2 (1–5) д.*	3 (2–5)*	20 (23,5%)	7 (8,2%)*	2 (2,3%)	0 (0%)	11 (7–11)*	2 (2,4%)
	К.	3,5 (2–6) д.*	4 (2–6)*	30 (34,9%)	16 (18,6%)*	3 (3,5%)	1 (1,2%)	13 (8–20)*	1 (1,2%)
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)									

Таблица А.5 – Элементы программы ускоренного восстановления в России, Европе и США

Автор	Страна	Применяемые элементы	
		Специфические	Общие
Grantcharov et al., 2010 [87]	Канада	2, 4, 5, 6, 8, 10, 11	12, 13, 19, 20, 22, 29, 31, 33
Вашакмадзе и соавт., 2013 [4]	РФ	1, 7	13, 14, 21, 24, 26, 27, 28, 31, 33, 35
Волкова и соавт., 2013 [38]	РФ	1, 7	13, 14, 21, 24, 26, 27, 28, 31, 33, 35
Хасанов и соавт., 2014 [29]	РФ	2	13, 21, 24, 27, 31
Сизов и соавт., 2015 [8]	РФ	1, 3	12, 13, 14, 17, 21, 22, 24, 27, 28, 33
Хороненко и соавт., 2016 [11]	РФ	1, 7, 9	17, 19, 20, 21, 26, 28, 31, 32, 33
Кузьмина и соавт., 2016 [20]	РФ	—	13, 14, 17, 21, 24, 26, 31
Pedziwiatr et al., 2014 [229]	Польша	2, 3, 8, 10	12, 17, 22, 24, 25, 28, 29, 31, 32
Pisarska et al., 2017 [157]	Польша	2, 3, 8, 11	12, 17, 19, 20, 22, 28, 29, 31, 32, 33
Тарасова и соавт., 2017 [37]	РФ	1, 2, 7, 9, 10	12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 31
Romario et al., 2018 [101]	Италия	1, 2, 5, 6, 8	12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 29, 31
Desiderio et al., 2018 [98]	США	1, 2, 5, 6, 8, 10	12, 15, 18, 19, 26, 28, 29, 31, 32, 33
Lombardi et al., 2021 [105] (ДРЖ)	Италия	1, 2, 5, 6, 8, 10	12, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 25, 26, 28, 32, 33
Lombardi et al., 2021 [105] (ГЭ)	Италия	1, 2	12, 15, 16, 18, 19, 20, 23, 25, 26, 28, 32, 33
Примечания			
1	коррекция исходной алиментарной недостаточности		
2	лапароскопия / торакоскопия		
3	раневые катетеры, локальное обезболивание		
4	пациент-контролируемая анальгезия		
5	отказ от рутинной установки зондов		
6	отказ от рутинного дренирования зоны операции		
7	парентеральное питание		
8	приём жидкостей на нулевой–первый ПОД		
9	энтеральное питание		
10	пероральное питание на нулевой–третий ПОД		
11	наблюдение пациентов после выписки		
12	предоперационное консультирование		
13	развёрнутое предоперационное обследование		
14	предоперационная коррекция сопутствующих заболеваний		
15	отказ от рутинной очистки кишечника		

Продолжение таблицы А.5

16	отказ от предоперационного голодания
17	углеводный напиток перед операцией
18	отказ от премедикации
19	профилактика ТЭЛА
20	антибактериальная профилактика перед операцией
21	установка эпидурального катетера
22	отказ от опиоидов
23	анестезия короткодействующими препаратами
24	ранняя экстубация в первые часы после операции
25	рутинная профилактика ПОТР
26	поддержание нормотермии
27	«протективная» вентиляция лёгких
28	цель-ориентированная инфузионная терапия
29	удаление мочевого катетера на нулевой–первый ПОД
30	стимуляция перистальтики кишечника
31	активизация с нулевогопервого ПОД
32	вертикализация с нулевогопервого ПОД
33	одна бригада
34	отказ от рутинной рентгеноскопии пищевода
35	побудительная спирометрия

Таблица А.6 – Характеристика российских, европейских и американских исследований

Автор	Год исследования	Дизайн	Группы		Возраст, лет		ИМТ, кг/м ²		ХТ	Тип операций	
			ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
Т. Р. Grantcharov et al. [87]	2010	ПИ	32	—	67 (40–86)	—	—	—	—	ДРЖ 22, ГЭ 10	—
Л. А. Вашакмадзе и соавт. [4]	2013	КИ	50	50	56	—	—	—	—	РП 31, ПСРЖ+РП 12, ЭП 5, ГЭ+РП 2	—
Е. Э. Волкова и соавт. [38]	2013	КИ	30	50	55–57	—	—	—	—	РП 14, СРЖ 3, ПРЖ+РП 8, ГЭ + РП 2, РПКА 2, ЭКЖ+ РП 1	—
А. Ф. Хасанов и соавт. [29]	2015	ПИ	13	—	57 [38; 74]	—	—	—	—	ТРПП	—
В. А. Сизов и соавт. [8]	2015	ПК	33	34	55,5 [48; 63]	58 [42;63]	—	—	—	ЭПП	ЭПП
В. Э. Хороненко и соавт. [11]	2016	ПК	40	40	80 (64,1±7,65)	80 (64,1±7,65)	—	—	—	ГЭ	ГЭ
Н. А. Кузьмина и соавт. [20]	2016	РИ	17	20	56,3	58,6	—	—	—	РП, РЖ	РПП, РЖ
М. Pedziwiatr et al. [229]	2014	ПИ	28	—	64 (39–86)	—	27,4	—	17,8%	ЛГЭ	—
М. Pisarska et al. [157]	2017	ПИ	53	—	63,2±10,2	—	25,1±4,5	—	60,4%	ЛГЭ	—
И.А. Тарасова и соавт. [37]	2009–2017	ПРИ	57	63	48,9±15,0 (14–77)	50,5±14,2 (17–73)	18,5–24,9 у 64,9%	18,5–24,9 у 50,0%	—	ТСРП, СРП	ТСРП, СРП
U. Romario et al., 2018 [101]	2018	ПИ	270	—	73	—	24 [17; 44]	—	23,7%	ГЭ 155 (57,4%) ЛГЭ 76 (28,1%)	—
J. Desiderio et al., 2018 [98]	2018	ИСК	20	40	61±16	63±14	24,81±3,76	24,03±4,15	23,3%	ДРЖ, ГЭ	ДРЖ, ГЭ
P. Lombardi et al., 2021[105]	2017–2019	РИ	73	—	75 (66,5–80,7)	—	24 (21,5–27)	—	31,5%	ДРЖ 53, ГЭ 20	—

Примечания

- 1 КИ — когортное исследование
- 2 ПИ — проспективное исследование
- 3 РИ — ретроспективное исследование

- | | |
|----|---|
| 4 | ИСК — исследование «случай-контроль» |
| 5 | ПКИ — проспективное когортное исследование |
| 6 | ПРИ — проспективно-ретроспективное исследование |
| 7 | РП — резекция пищевода |
| 8 | СРЖ — субтотальная резекция желудка |
| 9 | ЭПП — экстирпация пищевода с пластикой |
| 10 | РЖ — резекция желудка |
| 11 | РПКА — резекция пищеводно-кишечного анастомоза |
| 12 | ЭКЖ — экстирпация культи желудка |
| 13 | ТСРП — торакоскопическая субтотальная резекция пищевода |
| 14 | СРП — транхиатальная субтотальная резекция пищевода |

Таблица А.7 – Результаты применения программы ускоренного восстановления в России, Европе и США

Исследование		Появление газов или стула, сут.	Сроки начала питания, сут.	Продолжительность госпитализации в ОРИТ, сут.	Продолжительность госпитализации, сут.	Общая частота осложнений, абс. (%)	Частота нехирургических осложнений, абс. (%)	Пневмония, абс. (%)	Частота хирургических осложнений, абс. (%)	Частота несостоятельности ЭЕА/ЭГА, абс. (%)	Летальность, абс. (%)	Частота повторных госпитализаций, абс. (%)
Т. Р. Grantcharov et al., 2010 [87]	ПУВ	—	2	Нет дан.	4 (2–30)	8 (25%)	7 (21,8%)	—	3,2%		0	2
Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [4]	ПУВ	—	4–5	3	11 (10–29)	12 (24%)	7 (14%)	9 (18%)	4 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	—
	К.	—	—	—	18	28 (56%)	19 (38%)	12 (24%)	7 (14%)	2 (4%)	4 (8%)	—
Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [38]	ПУВ	—	4–5	2	11 (10–29)	12 (40%)	7 (23%)	6 (12%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)	—
	К.	—	—	—	18	28 (48%)	19 (38%)	15 (30%)	7 (14%)	2 (4%)	4 (8%)	—
А. Ф. Хасанов и соавт., 2015 [29]	ПУВ	—	5	2 (1–4)	9 (7–12)	3 (23,1%)	—	1 (7,7%)	2 (15,4%) — IIIa степень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
М. Pedziwiatr, 2014 [229]	ПУВ	—	2	—	4,6 (2–6)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
В. А. Сизов и соавт., 2015	ПУВ	—	—	0,8 [0,7; 1,5]	9 [8,5; 10]	12 (35%)	3 (8,8%)	3 (8,82%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
	К.	—	—	1,6 [1,5; 2,5]	10 [9; 12]	22 (66,7%)	4 (11,7%)	4 (12,12%)	—	3,0% (1/33)	1 (3,0%)	—
В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [11]	ПУВ	1,33±0,47	5	1,25±0,44	14,25±1,48	3 (7,5%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	—
	К.	1,93±1,09	5	1,75±0,89	15,50±2,82	22,5% (9/40)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	—
Н. А. Кузьмина и соавт., 2016 [20]	ПУВ	2 ПОД у 88% пац. (15/17)	5	3 (1–5)	11(7–14)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	К.	3 ПОД у 70% пац. (14/20)	—	5 (4–10)	15 (12–22)	3 (15%)	3 (15%)	2 (10%)	Нет дан.	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)

Продолжение таблицы А.7

Исследование		Появление газов или стула, сут.	Сроки начала перорального питания, сут.	Продолжительность госпитализации в ОРИТ, сут.	Продолжительность госпитализации, сут.	Общая частота осложнений, % (абс.)	Частота нехирургических осложнений, % (абс.)	Пневмония, % (абс.)	Частота хирургических осложнений, % (абс.)	Частота развития несостоятельности анастомоза % (абс.)	Летальность % (абс.)	Частота повторных госпитализаций % (абс.)
М. Pisarska et al., 2017 [157]	ПУВ	—	—	—	Медиана 5	15 (32,1%)	11 (20,7%)	2 (3,8%)	7 (13,2%)	5 (9,4%)	2 (3,8%)	5 (9,4%)
А. И. Тарасова и соавт., 2017 [37]	ПУВ	1,74±0,7*	6 [6; 6]*	3,5 (2–4)*; 22 (38,6%) <2 сут.*	13 (10–20); 28 (49,1%) <12 сут.*	33 (57,9%)	20 (35%)	8 (21,0%)	5 (8,8%)	22 (38,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	К.	2,2±1,2*	7 [7; 8]*	4,7 (3,6–5,6)*; 5 (8%) <2 сут.*	14 (12–17,8); 16 (27%) <12 сут.*	31 (49,2%)	23 (36,5%)	8 (12,7%)	0 (0%)	17 (26,9%)	2 (5,12%)	0 (0%)
U. Romario et al., 2018 [101]	ПУВ	—	70,7% до 4 ПОД	—	8 (4–72)	96 (35,5%)	57 (21,2%)	—	39 (14,4%) ≥III степ.	—	2 (0,7%)	17 (6,3%)
J. Desiderio et al., 2018 [98]	ПУВ	4,0±1,8	2,3±1,3	0 (0%)	5,5±2,0	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	К.	4,0±1,1	5,5±3,2	0,53±1,8	7,8±3,6	10 (25%)	9 (22,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	4 (10%)
P. Lombardi et al., 2021 [105]	ПУВ	—	3 – ДРЖ, 4 ГЭ. 4 (3–5)	—	9 (7–13)	22 (30,1%)	—	—	14 (19,2%)	—	1 (1,4%)	5 (6,8%)
Примечание — * различия статистически значимы (p < 0,05)												

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Таблица Б.1 – Классификация физического статуса пациентов

Классификация	Определение
ASA I	Здоровый пациент
ASA II	Пациент с лёгким системным заболеванием без существенных функциональных ограничений
ASA III	Пациент с тяжёлым системным заболеванием со значимыми ограничениями функциональной активности
ASA IV	Пациент с тяжёлым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни
ASA V	Умиравший пациент. Операция по жизненным показаниям
ASA VI	Констатирована смерть мозга, органы удаляются для донорских целей

Таблица Б.2 – Шкала оценки функционального статуса ECOG

Балл	Характеристика функционального статуса пациента
0	Полностью активен, способен выполнять всё, как и до заболевания
1	Неспособен выполнять тяжёлую, но может выполнять лёгкую или сидячую работу
2	Лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно
3	Способен к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Таблица Б.3 – Интерпретация показателей индекса массы тела в соответствии с рекомендациями ВОЗ

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
< 16	Выраженный дефицит массы тела
16–18,49	Дефицит массы тела
18,5–24,99	Норма

Продолжение таблицы Б.3

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30–34,99	Ожирение первой степени
35–39,99	Ожирение второй степени
> 40	Ожирение третьей степени (морбидное)

Таблица Б.4 – Скрининг риска недостаточности питания NRS-2002

Предварительный скрининг:			
1. ИМТ ниже 20,5 кг/м ² ?			
2. Была ли потеря массы тела в течение последних 3 месяцев?			
3. Снижился ли объём употребляемой пищи в течение последней недели?			
4. Имеется ли тяжёлое заболевание (например, требующее интенсивной терапии)			
Если хотя бы на один из вопросов получен положительный ответ, то проводится основной скрининг.			
Основной скрининг:			
Балл	Степень тяжести	Нарушение нутритивного статуса	Тяжесть заболевания
0		Нормальный нутритивный статус	Обычные потребности в питании
1	Лёгкая	Потеря более 5% массы тела за последние 3 месяца или потребление 50–75% от необходимого количества пищи в течение последней недели	Перелом бедра, хронические заболевания с осложнениями: цирроз, диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гемодиализ, онкологические заболевания
2	Средняя	Потеря более 5% массы тела за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + нарушение общего состояния или потребление 25–60% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Большие хирургические вмешательства на органах брюшной полости, тяжёлая пневмония, онкогематологические заболевания, инсульт,

Продолжение таблицы Б.4

Балл	Степень тяжести	Нарушение нутритивного статуса	Тяжесть заболевания
3	Тяжёлая	Потеря более 5% массы тела за последние 2 месяца (более 15% за 3 месяца) или ИМТ <18,5% + нарушение общего состояния или употребление 0–25% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Травмы головы, трансплантация костного мозга, пациенты ОРИТ (APACHE > 10 баллов)
Примечание: APACHE — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)			
Для определения итогового количества баллов необходимо:			
1. Определить количество баллов для 2 и 3 столбца			
2. Суммировать оба показателя			
3. Если возраст пациента более 70 лет, прибавить к полученному количеству баллов 1			
4. Если итоговое число ≥ 3 – начать нутритивную поддержку			

Таблица Б.5 – Расчет индекса коморбидности Чарльсон

Баллы	Патология
1	<p>Инфаркт миокарда</p> <p>Застойная сердечная недостаточность</p> <p>Болезнь периферических артерий</p> <p>Цереброваскулярное заболевание или транзиторная ишемическая атака</p> <p>Деменция</p> <p>Хроническое заболевание легких</p> <p>Болезни соединительной ткани</p> <p>Язвенная болезнь желудка или ДПК</p> <p>Лёгкое поражение печени (хронический гепатит или цирроз без портальной гипертензии)</p> <p>Сахарный диабет без поражения органов</p>

Продолжение таблицы Б.5

Баллы	Патология
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек (креатинин >265 мкмоль/л, трансплантация почки в анамнезе, диализ) Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени (цирроз и портальная гипертензия с/без кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода)
6	Метастатические злокачественные опухоли СПИД

Таблица Б.6 – Классификация степени тяжести послеоперационных осложнений по Клавье-Диндо

Степень	Критерии
I	Любое отклонение от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешаемые препараты: антиэметики, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Лечение раневой инфекции «у постели больного».
II	Требуется лечение дополнительными препаратами, не указанными для I степени. Гемотрансфузия и полное парентеральное питание.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство
III a	Вмешательство без общей анестезии
III b	Вмешательство под общей анестезией
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС) *, требующие лечения в отделении интенсивной терапии
IV a	Недостаточность функции одного органа
IV b	Полиорганная недостаточность
V	Смерть

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)



Рисунок В.1 – Общий вид главной страницы сайта <http://gastric-cancer-stat.ru/>

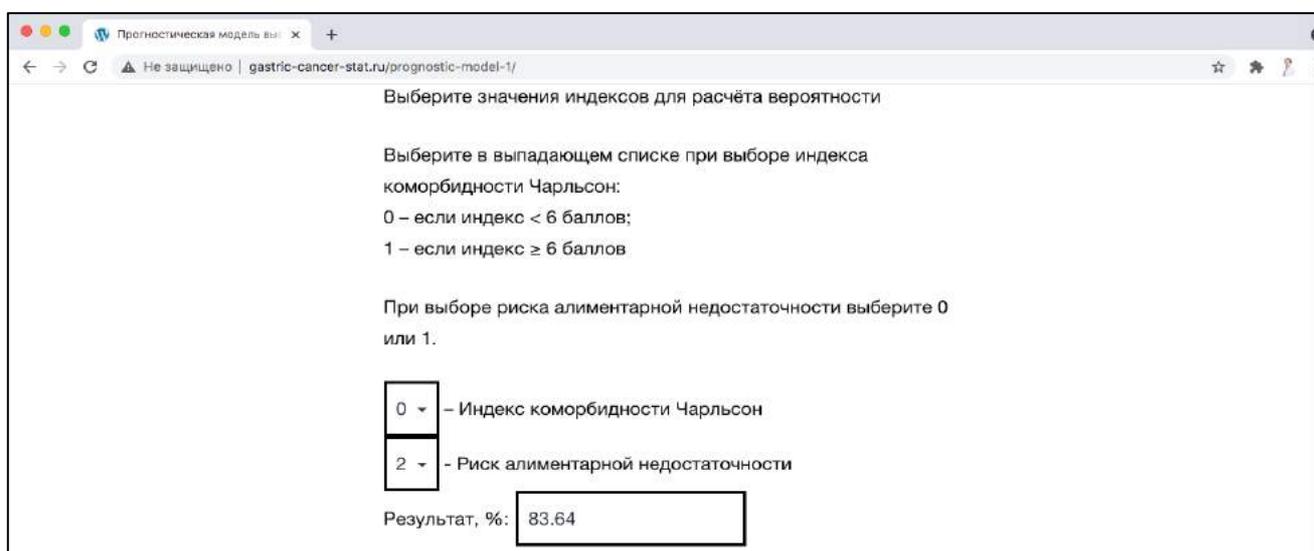


Рисунок В.2 – Пример 1 расчёта вероятности высокой степени соблюдения программы ускоренного восстановления на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>

Прогностическая модель для...
gastric-cancer-stat.ru/prognostic-model-1/

Выберите значения индексов для расчёта вероятности

Выберите в выпадающем списке при выборе индекса коморбидности Чарльсон:
0 – если индекс < 6 баллов;
1 – если индекс ≥ 6 баллов

При выборе риска алиментарной недостаточности выберите 0 или 1.

1 – Индекс коморбидности Чарльсон
4 – Риск алиментарной недостаточности

Результат, %: 34.89

Рисунок В.3 – Пример 2 расчёта вероятности высокой степени соблюдения программы ускоренного восстановления на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>

Прогностическая модель для...
gastric-cancer-stat.ru/prognostic-model-2/

Выберите значения индексов для расчёта вероятности

Выберите в выпадающем списке ИМТ:
1 – До 18,49 кг/м²
2 – 18,5–24,99 кг/м²
3 – 25–29,99 кг/м²
4 – Более 30 кг/м²

При выборе индекса коморбидности Чарльсон:
0 – если индекс < 6 баллов;
1 – если индекс ≥ 6 баллов

4 – ИМТ
1 – Индекс коморбидности Чарльсон

Результат, %: 92.53

Рисунок В.4 – Пример 1 расчёта вероятности длительного пребывания в ОРИТ на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>

Прогностическая модель дл...
gastric-cancer-stat.ru/prognostic-model-2/

Выберите значения индексов для расчёта вероятности.

Выберите в выпадающем списке ИМТ:

1 – До 18,49 кг/м²
2 – 18,5–24,99 кг/м²
3 – 25–29,99 кг/м²
4 – Более 30 кг/м²

При выборе индекса коморбидности Чарльсон:

0 – если индекс < 6 баллов,
1 – если индекс ≥ 6 баллов

2 – ИМТ
0 – Индекс коморбидности Чарльсон

Результат, %: 37.38

Рисунок В.5 – Пример 2 расчёта вероятности длительного пребывания в ОРИТ на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>

Прогностическая модель дл...
gastric-cancer-stat.ru/prognostic-model-3/

0 – если ≤ 3 баллов,
1 – если >3 баллов.

Тип доступа, выберите:

0 – открытый;
1 – лапароскопический.

Объём кровопотери:

0 – ≤ 150 мл при ОГЭ или ≤ 100 мл при ЛГЭ;
1 – > 150 мл при ОГЭ или > 100 мл при ЛГЭ.

Индекс коморбидности Чарльсон, выберите:

0 – если индекс < 6 баллов;
1 – если индекс ≥ 6 баллов.

1 – NRS-2002
0 – Доступ
1 – Кровопотеря
1 – Индекс коморбидности Чарльсон

Результат, %: 94.9583

Рисунок В.6 – Пример 1 расчёта вероятности длительного пребывания в стационаре на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>

Прогностическая модель для

← → ↻ Не защищено gastric-cancer-stat.ru/prognostic-model-3/ ☆ ⚙

0 – если ≤ 3 баллов;
1 – если >3 баллов.

Тип доступа, выберите:
0 – открытый;
1 – лапароскопический.

Объём кровопотери:
0 – ≤ 150 мл при ОГЭ или ≤ 100 мл при ЛГЭ;
1 – > 150 мл при ОГЭ или > 100 мл при ЛГЭ.

Индекс коморбидности Чарльсон, выберите:
0 – если индекс < 6 баллов;
1 – если индекс ≥ 6 баллов.

0 ▾ – NRS-2002
1 ▾ – Доступ
0 ▾ – Кровопотеря
0 ▾ – Индекс коморбидности Чарльсон

Результат, %:

Рисунок В.7 – Пример 2 расчёта вероятности длительного пребывания в стационаре на сайте <http://gastric-cancer-stat.ru/>