

На правах рукописи

Ильина Ольга Валерьевна

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

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор
медицинских наук Ручкин Д.В.

Москва — 2021

Работа выполнена на базе отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ручкин Дмитрий Валерьевич

Официальные оппоненты:

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, заведующий отделением торако-абдоминальной хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;

Домрачев Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии №2 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в __:__ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета: доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Высокая заболеваемость раком желудка (РЖ) (25,16 на 100 тыс. населения), частое обнаружение резектабельных форм РЖ у пациентов всех возрастных групп, а также расширение критериев резектабельности при первично-нерезектабельном или метастатическом РЖ после химиотерапии (ХТ) ставят задачу безопасного восстановления после операций на желудке (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; Аксель Е.М., 2017; Picado O. et al., 2018; Каприн А.Д. и др., 2019; Gong Y. et al., 2020). В хирургии РЖ частота послеоперационных осложнений достигает 30%, а частота повторных операций — 10% (Волков С.В., 2010; Sah B.K. et al., 2010; Robb W.B. et al., 2013; Yi H.W. et al., 2013; Sun F. et al., 2017; Baiocchi G.L. et al., 2020). Инфекционные осложнения являются одной из причин повторных операций и послеоперационной летальности в хирургии РЖ (Sah B.K. et al., 2010). Несостоятельность эзофагоэюноанастомоза (ЭЕА) — специфическое осложнение после гастрэктомии (ГЭ). Частота несостоятельности ЭЕА в течение первых 10 дней после операции достигает 20% и сопровождается летальностью более 60% (Barchi L.C. et al., 2019; Lang H. et al., 2000).

Ряд исследований патофизиологических процессов в периоперационном периоде определил основные точки воздействия для снижения частоты осложнений: уменьшение операционной травмы, адекватное обезболивание, предотвращение метаболических нарушений (Bardram L. et al., 1995; Kehlet H., 2000; Kehlet H., Wilmore D.W., 2002). Новая концепция получила название «Программа ускоренного восстановления в хирургии» (ПУВ). ПУВ является стандартом ведения в колоректальной хирургии и широко применяется в других областях. В 2014 г. Обществом по ускоренному восстановлению после операций (ERAS Society) представлены рекомендации по периоперационному ведению пациентов при операциях на желудке по поводу рака. Рекомендации содержат 25 пунктов, которые подразделяются на мероприятия общего характера и специфические для хирургии РЖ. К специфическим для хирургии желудка мероприятиям относятся: предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, выбор лапароскопического доступа, отказ от рутинной установки назогастральных (НГЗ) и назоинтестинальных зондов (НИЗ) и дренажей, раннее возобновление перорального питания после операции, аудит результатов.

Международный опыт, обобщённый в систематических обзорах и мета-анализах, указывает на безопасность и эффективность применения ПУВ в хирургии РЖ [Beamish и др., 2015; Lee и др., 2020]. Однако рекомендации по применению ПУВ в хирургии РЖ основаны на результатах исследований из Азии, где чаще выполняется дистальная резекция желудка (ДРЖ) по поводу раннего РЖ. Неоднородность сравниваемых групп по объёму хирургического вмешательства, исключение из исследования пациентов после предоперационной химиотерапии (ПХТ), при наличии сопутствующей патологии, конверсии доступа, расширении объёма операции, развитии послеоперационных осложнений приводит к смещению результатов в пользу

ПУВ. Результаты подобных исследований не применимы к европейской популяции пациентов с широким распространением сопутствующих заболеваний, ожирения, после ПХТ и при выполнении ГЭ (Baioocchi G.L. et al., 2020; Parise P. et al., 2020).

При изучении европейских и азиатских публикаций с результатами применения ПУВ выявлена тенденция к более полному соблюдению рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ. Вопросы применения лапароскопического доступа и раннего возобновления перорального питания после ГЭ вызывают много дискуссий.

Стратификация пациентов по риску развития послеоперационных осложнений на предоперационном этапе и раннее выявление осложнений после операции обеспечивают хирургическую безопасность ПУВ. Разработанные для азиатской популяции шкалы и прогностические модели развития осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ не применимы в европейской популяции (Zhou J. et al., 2015; Ohkura Y.A. et al., 2016; Zhang Y. et al., 2019). Таким образом, необходима разработка аналогичных шкал для европейских стран.

В послеоперационном периоде выявление инфекционных осложнений в ранние сроки возможно при динамической оценке концентрации С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови (Zimmerman M.A. et al., 2003). Пороговый уровень С-РБ как предиктора развития инфекционных осложнений или несостоятельности анастомоза существенно различается в исследованиях разных авторов, что обусловлено включением пациентов после неравнозначных по объёму операций (резекция пищевода, ГЭ, ДРЖ), разной классификацией осложнений и разными сроками проведения анализа (Dutta S. et al., 2011; Warschkow R. et al., 2012; Hoesboer S. et al., 2015; Asti E. et al., 2018). Выявление порогового уровня С-РБ при развитии инфекционных осложнений после ГЭ является актуальной задачей.

Аудит результатов подразумевает оценку эффективности, безопасности и полноты соблюдения ПУВ. Скорость функционального восстановления служит критерием эффективности ПУВ (Jeong O. et al., 2016). Критерием безопасности ПУВ является частота и степень тяжести осложнений в сравнении со стандартным подходом. Повышение степени соблюдения ПУВ в абдоминальной хирургии сопровождается улучшением ближайших результатов лечения (Hampton J.P., 2019; Gianotti L. et al., 2019; Meillat H., 2020). Ачкасовым С.И. и соавт. показали, что некоторые компоненты ПУВ состоят из нескольких элементов. Полное соблюдение многокомпонентной ПУВ представляет сложности для медицинского персонала и пациентов (Ачкасов С.И. и др., 2016; Lloyd G.M. et al., 2010; Meillat H. et al., 2020). В хирургии РЖ влияние полноты соблюдения ПУВ на результаты лечения в европейской популяции остаётся недостаточно изученным.

Очевидно, что вопрос целесообразности соблюдения специфических для хирургии РЖ рекомендаций ПУВ остаётся дискуссионным, а место ПУВ в периоперационном ведении пациентов после ГЭ окончательно не определено.

Цель исследования

Оптимизация хирургического подхода с целью реализации программы ускоренного восстановления у пациентов после гастрэктомии.

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

В данной работе впервые изучено влияние хирургических аспектов ПУВ на ближайшие результаты ГЭ при РЖ в европейской популяции пациентов. Проведена оценка хирургической безопасности лапароскопического доступа и раннего возобновления перорального питания и их влияния на скорость функционального восстановления в послеоперационном периоде. Разработана прогностическая модель развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА на основании анализа динамики концентраций С-РБ в послеоперационном периоде. Изучена безопасность комплекса специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ. Изучены факторы риска развития послеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ и созданы прогностические модели для выявления пациентов из групп риска. С учётом полученных собственных результатов доказано, что более полное соблюдение комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ сопровождается улучшением ближайших результатов после ГЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Снижение периоперационного физиологического и психологического стресса за счёт уменьшения операционной травмы способствует раннему функциональному восстановлению пациентов.
2. Функциональное восстановление и раннее начало перорального питания способствуют снижению частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений.
3. Анализ динамики концентрации С-реактивного белка в послеоперационном периоде позволяет выявлять инфекционные осложнения на ранних сроках развития.
4. Оценка хирургической безопасности и выявление пациентов из групп риска несоблюдения ПУВ способствуют более широкому внедрению программы ускоренного восстановления в клиническую практику.

Положения, выносимые на защиту

1. Лапароскопический доступ при ГЭ безопасен и эффективен в плане функционального восстановления.
2. Раннее начало перорального питания после ГЭ безопасно и эффективно в рамках программы ускоренного восстановления.
3. Динамическая оценка концентрации С-РБ после операции позволяет выявить осложнения до развития клинических проявлений и обеспечивает хирургическую безопасность.
4. Более полная реализация специфических для хирургии рака желудка компонентов ПУВ сопровождается снижением числа осложнений и продолжительности госпитализации. Выявление пациентов из групп риска развития осложнений обеспечивает хирургическую безопасность ПУВ.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения торакоабдоминальной хирургии, онкологии и маммологии Клинической больницы №1 в Отрадном АО «Группа компаний «Медси» и отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа основана на статистическом анализе данных, полученных из проспективно заполняемой базы данных с результатами лечения пациентов с РЖ. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на международной конференции Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA (23–25 марта 2017 года, Бусан, Южная Корея); международной конференции Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA (26–28 апреля 2018 года, Сеул, Южная Корея); IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (5–8 июля 2018 г., Санкт-Петербург, Россия); заседании Учёного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №9 от 17 сентября 2020 г., Москва, Россия); научно-практической конференции в on-line формате «Клинические исследования в хирургической практике» (15 марта 2021 г., Москва, Россия).

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 — статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №3 от 30 марта 2021 г.).

Личный вклад автора

Автор работы принимала непосредственное участие в обследовании пациентов, определении хирургической тактики, хирургическом лечении и периоперационном ведении пациентов. Автор самостоятельно проспективно заполняла базу данных с результатами лечения пациентов, сформировала цели и задачи исследования. Автор самостоятельно выполнила обобщение клинического материала, провела статистический анализ данных, полученных при хирургическом лечении пациентов с РЖ.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы (243 источника: 35 отечественных и 208 зарубежных). Текст диссертации изложен на 158 страницах печатного текста, включает 35 таблиц, 13 рисунков, 2 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи, изложены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы по теме диссертационной работы. Рассмотрены следующие вопросы: актуальность темы, общие сведения о ПУВ, специфические для хирургии РЖ элементы ПУВ (предоперационная коррекция питательного статуса, лапароскопический доступ и уменьшение операционной травмы в хирургии РЖ, отказ от установки зондов и дренажей, раннее возобновление перорального питания, аудит результатов). Рассмотрена роль С-РБ как предиктора инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА, проведен систематический обзор исследований С-РБ при развитии осложнений. Проведен систематический обзор российских и зарубежных исследований ПУВ в хирургии РЖ.

Во второй главе диссертации приведена характеристика клинических наблюдений и описаны методы исследования. В ретроспективное исследование включено 120 пациентов, оперированных в объёме ГЭ по поводу РЖ в плановом порядке в период с января 2014 г. по февраль 2019 г. Все операции проводились в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. и в Клинической больнице №1 АО «Группа компаний «Медси» (Москва) с 2017 по 2019 гг. одной командой хирургов. Информация получена из проспективно заполняемой базы, включающей исходные характеристики пациентов, описание выполненных операций, 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.).

Всем пациентам выполняли эзофагогастроскопию (ЭГДС) с биопсией, определяли значения онкомаркёров СЕА, СА 19–9 и СА 72–4, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости 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 результатам ЭГДС и КТ (сT1+N0M0 или сT1N+M0) в стандарт диагностики входила диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов. При выявлении метастатического процесса пациенты получали химиотерапию (8–12 курсов) с последующей оценкой эффекта и определением показаний для циторедуктивных операций.

Физический статус оценивали по шкале Американского общества анестезиологов ASA. Функциональный статус оценивали по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Сопутствующая патология оценивалась по показателю индекса коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст. Исходная алиментарная недостаточность оценивалась на основании индекса массы тела (кг/м²) и скрининга NRS-2002. Послеоперационные осложнения регистрировали в соответствии со шкалой Диндо-Клавьен. При развитии нескольких осложнений у одного пациента рассчитывали комплексный индекс осложнений (www.assessurgery.com).

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±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 II, III и IV стадии (81,7%). У 9 пациентов при первичной диагностической лапароскопии выявлены опухолевые клетки в перитонеальных смывах, при повторном цитологическом исследовании перитонеальных смывов после ПХТ опухолевые клетки не были обнаружены. 2 пациентам выполнили экстирпацию культи желудка при рецидиве рака. 6 пациентов ранее оперированы по поводу других злокачественных опухолей (ободочная кишка, поджелудочная железа). У 60,0% пациентов проводилась ПХТ. У 98 (81,6%) пациентов отмечались сопутствующие заболевания. Клинически значимые сопутствующие заболевания отмечены у 78 (65,0%) пациентов, у 59 (49,1%) — 2 и более клинически значимых сопутствующих заболевания. При выявлении алиментарной недостаточности назначали сипинговое питание гиперкалорическими смесями (1,5 ккал/мл) в объёме 400–600 мл в сут. в течение 7–14 дней перед операцией. При наличии дисфагии 2 степени и выше в результате опухолевого стеноза и невозможности полноценного перорального питания во время диагностической лапароскопии формировалась подвешная энтеростома по Витцелю на время проведения ПХТ.

Лапароскопическая ГЭ (ЛГЭ) выполнена у 20 (16,7%) пациентов. ЛГЭ выполнялась у пациентов без морбидного ожирения, без установленной инвазии опухоли в соседние структуры и тяжёлой сопутствующей патологии, которая была 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, 9 (7,5%) корпорокаудальных резекций поджелудочной железы, 5 (4,2%) резекций поперечной ободочной кишки. У 8 (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. У 1 пациента комбинированная операция выполнена лапароскопически с дистальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, атипичной резекцией 2 сегмента печени. Для стандартизации хирургической методики ЭЕА у 80,8% пациентов формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата ЕЕА (Covidien-Medtronic). Технические сложности при формировании ЭЕА отмечены у 7 (7,2%) пациентов: неполные кольца анастомоза, разрыв стенки пищевода.

Ведение периоперационного периода было стандартизовано и проводилось по протоколу ПУВ с соблюдением рекомендаций общего характера и специфических для хирургии РЖ. Результаты проведённого лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты проведённого лечения

Характеристики лечения	Результат
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]
Максимальная степень осложнения по Клавьен-Диндо, абс. (%)	
I	12 (10,0)
II	21 (17,5)
IIIa	10 (8,3)
IIIb	15 (12,5)
IV	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), абс. (%)	2 (1,7)

Статистический анализ данных проведён в программах IBM SPSS v. 23.0. и StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО “Статтех”, Россия). Количественные и качественные показатели анализировали с помощью методов описательной и аналитической статистики. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для устранения влияния исходных характеристик пациентов на результаты лечения в зависимости от типа хирургического доступа, сроков начала питания, полноты соблюдения ПУВ использован метод псевдорандомизации (Гржибовский А.М. и др., 2016). Построение прогностических моделей выполняли с помощью методов

бинарной логистической регрессии, парной линейной регрессии, построения ROC-кривых, дерева классификации.

Результаты исследования

Сравнение результатов лечения в зависимости от типа доступа

При сравнении групп пациентов в зависимости от хирургического доступа (открытый или лапароскопический) выявлены статистически значимые различия по срокам удаления дренажа ($p = 0,034$), срокам восстановления функции кишечника ($p = 0,001$), срокам начала активизации ($p = 0,015$), продолжительности госпитализации ($p = 0,001$) в пользу лапароскопического доступа. Не выявлено статистически значимых различий по тяжести осложнений по Клавьен-Диндо, комплексному индексу осложнений. Различия в скорости функционального восстановления обусловлены продолжительностью и объёмом операции. Увеличение сроков функционального восстановления и госпитализации у пациентов после ОГЭ по сравнению с ЛГЭ могло быть обусловлено тем, что при ОГЭ чаще выполнялись расширенно-комбинированные операции ($p = 0,003$). Продолжительность ЛГЭ была статистически значимо выше, чем ОГЭ (Ме 300 мин и 247,5 мин соответственно, $p = 0,018$), кровопотеря при ОГЭ была выше (Ме 100,0 мл, $p = 0,021$), что также увеличивало объём операционной травмы. Статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от исходных характеристик не выявлено.

Для создания групп сравнения с равномерным распределением конфаундеров (расширенно-комбинированная операция, объём кровопотери, продолжительность операции) использовали метод псевдорандомизации. С помощью метода подбора пары 1:1 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1 сформированы две группы сравнения по 20 наблюдений. При сравнении результатов лечения в группах пациентов, уравновешенных по наличию конфаундеров, статистически значимые различия выявлены в сроках начала перорального питания (медиана при ЛГЭ 4 ПОД, при ОГЭ — 5 ПОД, $p = 0,04$) и уменьшении продолжительности госпитализации (медиана при ЛГЭ 8 ПОД, при ОГЭ — 9 ПОД, $p = 0,047$). Выявлены статистически значимые различия по уменьшению продолжительности госпитализации в пользу лапароскопического доступа ($p = 0,047$). Статистически значимых различий между группами ЛГЭ и ОГЭ по частоте и тяжести послеоперационных осложнений, частоте летальных исходов и повторных госпитализаций не выявлено. Подробные результаты лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты лечения в зависимости от типа доступа после выполнения псевдорандомизации

Показатель	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 20)	p
Удаление дренажей (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,919
Сроки начала питания (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,04*
Появление 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

Продолжение таблицы 2

Показатель	ЛГЭ (n =20)	ОГЭ (n = 20)	p
Сроки отхождения стула (сут), Me [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,346
Пребывание в ОРИТ (сут.), Me [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,620
Активизация (сут.), Me [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,511
Продолжительность госпитализации (сут.), Me [ИКР]	8,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,5; 11,5]	0,047*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Me [ИКР]	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,012*
Осложнения по Клавьен-Диндо (максимальная степень), абс. (%)			
I	0 (0,0)	2 (10,0)	0,487
II	4 (20,0)	2 (10,0)	0,661
IIIa	2 (10,0)	1 (5,0)	1,000
IIIb	2 (10,0)	4 (20,0)	0,661
IV	1 (5,0)	0 (0,0)	1,000
Летальные исходы, абс. (%)	3 (15,0)	2 (10,0)	1,000
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	5 (25,0)	4 (20,0)	1,000
Инфекционные осложнения (абсцесс, нагноение раны), абс.(%)	4 (20,0)	2 (10,0)	0,661
Пневмония, абс. (%)	0 (00,0)	3 (15,0)	0,231
Панкреатит, абс. (%)	4 (20,0)	1 (5,0)	0,182
Комплексный индекс осложнений, Me [ИКР]	10,5[0,0;27,6]	4,3 [0,0; 23,5]	0,341
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (15,0)	1 (5,0)	0,640
Летальность (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

Примечание: * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Сравнение результатов лечения в зависимости от сроков начала перорального питания

При сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала перорального питания (до 4 послеоперационного дня (ПОД) и после 5 ПОД) выявлено, что у пациентов при раннем начале питания отмечалась статистически значимо меньшая частота и тяжесть послеоперационных осложнений, продолжительность госпитализации. В группе начала питания после 4 ПОД несостоятельность ЭЕА развилась у 14 (24,1%) пациентов, в то время как у пациентов с началом питания до 4 ПОД — у 1 (1,6). Несостоятельность ЭЕА является специфическим осложнением после ГЭ, которое увеличивает сроки начала перорального питания. Раннее начало перорального питания не увеличивает частоту несостоятельности ЭЕА.

При сравнении групп пациентов по исходным характеристикам в зависимости от сроков начала питания выявлены статистически значимые различия по индексу коморбидности Чарльсон ($p < 0,001$), функциональному статусу ECOG ($p = 0,003$), выраженности исходной алиментарной недостаточности NRS-2002 ($p < 0,001$), продолжительности операций ($p = 0,049$)

и кровопотере ($p = 0,029$) в пользу раннего начала перорального питания. Физический статус по ASA, клиническая стадия опухоли, объём операции, тип доступа, способ формирования ЭЕА не влияли на сроки начала питания. Различия в результатах лечения могли быть обусловлены тем, что пероральное питание чаще возобновлялось ранее 4 ПОД у пациентов с низким индексом коморбидности Чарльсон, функционально сохранных, без выраженной алиментарной недостаточности, после стандартной ГЭ без технических сложностей и большой кровопотери. Характеристики пациентов и особенности операции могли влиять на результаты лечения.

Для создания групп сравнения с равномерным распределением факторов риска использовали метод псевдорандомизации. С помощью метода подбора пары 1:1 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1 были сформированы две группы сравнения по 35 наблюдений. При сравнении результатов лечения в группах, уравновешенных по наличию конфаундеров, при раннем начале питания уменьшались сроки восстановления функции кишечника ($p = 0,030$), сокращалась продолжительность госпитализации ($p = 0,044$). Статистически значимых различий по тяжести послеоперационных осложнений не выявлено, но в группе пациентов с ранним началом перорального питания значение комплексного индекса осложнений ниже ($p = 0,003$). Раннее пероральное питание не увеличивало частоту развития несостоятельности ЭЕА, местных инфекционных осложнений (абсцессы, нагноения раны), пневмонии. Результаты лечения после выполнения псевдорандомизации представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты лечения в зависимости от сроков возобновления питания после выполнения псевдорандомизации

Показатель	До 4 ПОД (n = 35)	На 5 ПОД и позже (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 (максимальная степень), абс. (%)			
I	2 (5,7)	7 (20,0)	0,151
II	7 (20,0)	8 (22,9)	1,000
IIIa	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356
IIIb	3 (8,6)	7 (20,0)	0,306
IV	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

Продолжение таблицы 3

Показатель	До 4 ПОД (n = 35)	На 5 ПОД и позже (n = 35)	p
Пневмония, абс. (%)	2 (5,7)	0 (0,0)	0,493
Панкреатит, абс. (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,643
Комплексный индекс осложнений, Ме [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

Примечание: * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Применение С-реактивного белка в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений

В послеоперационном периоде отмечалось нарастание уровня С-РБ на 1–3 ПОД пропорционально операционной травме. При неосложнённом послеоперационном периоде с 3 ПОД происходило равномерное снижение уровня С-РБ (медиана 95 [87,0; 111,0] мг/л). При развитии инфекционных осложнений уже с 1 ПОД выявляли более высокий уровень С-РБ, чем при неосложнённом послеоперационном периоде. При развитии осложнений уровень С-РБ нарастал с максимальными значениями на 4–6 ПОД. Определение уровня С-РБ в динамике имеет значение в выявлении инфекционных осложнений до развития клинических проявлений. Динамика уровня С-РБ при развитии несостоятельности ЭЕА и инфекционных осложнений по сравнению с неосложнённым послеоперационным периодом представлена на рисунке 1

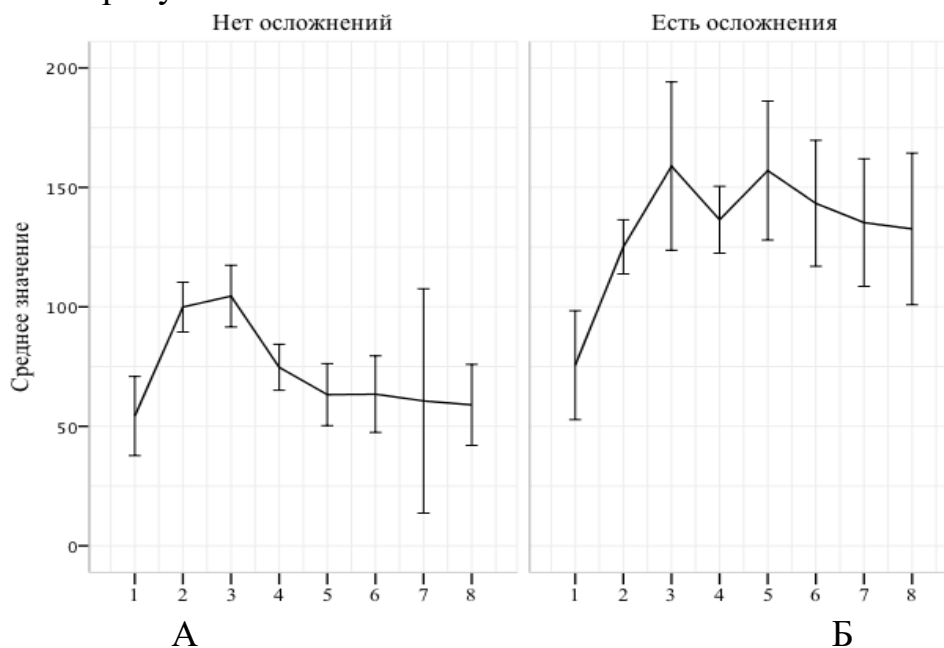
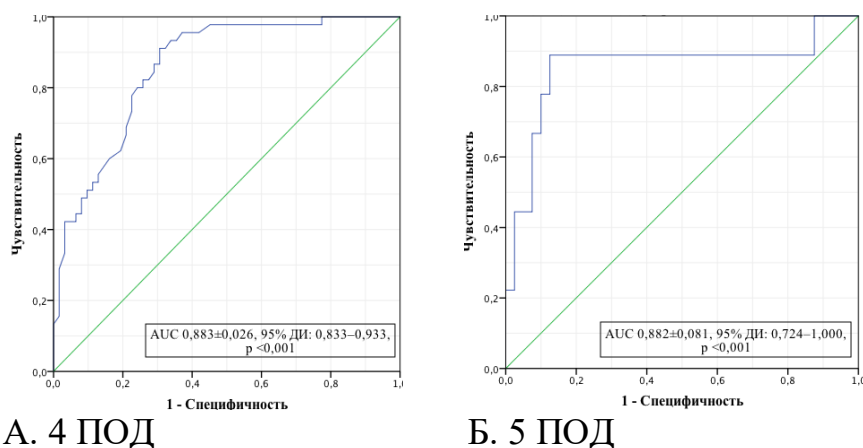


Рисунок 1 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при неосложнённом послеоперационном периоде (А) и при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоюноанастомоза (Б) (средние значения и 95% ДИ)

Для поиска пороговых значений уровня С-РБ при инфекционных осложнениях и несостоятельности ЭЕА проведён ROC-анализ (рис. 2).



А. 4 ПОД

Б. 5 ПОД

Рисунок 2 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития инфекционных осложнений (А) и несостоятельности ЭЕА (Б) от уровня С-реактивного белка (мг/л) на 4 и 5 послеоперационные дни

При развитии инфекционных осложнений наибольшей площадью под кривой (AUC) обладала ROC-кривая зависимости вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-РБ на 4 ПОД (AUC $0,883 \pm 0,026$, 95% ДИ: $0,833-0,933$, $p < 0,001$) (рис. 2 А). 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. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие инфекционных осложнений в 82,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. 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% ДИ: 7,352–40,583).

При развитии несостоятельности ЭЕА наибольшей площадью под кривой обладала ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи развития несостоятельности ЭЕА и уровня С-РБ на 5 ПОД (AUC $0,882 \pm 0,081$, 95% ДИ: $0,724-1,000$, $p < 0,001$). 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. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие несостоятельности ЭЕА в 79,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. Уровень С-РБ ≥ 163 мг/л на 5 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 на 5 день ≥ 163 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем С-РБ < 163 мг/л (ОШ = 61,2, 95% ДИ: 6,327–591,94).

Оценка хирургической безопасности программы ускоренного восстановления

Аналогично предложенной С.И. Ачкасовым методике разработана формула расчёта степени соблюдения ПУВ в зависимости от соблюдения

каждого из специфических для хирургии РЖ элементов (предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, лапароскопический доступ, уменьшение продолжительности операции и кровопотери, отказ от установки зондов, ранее удаление дренажей, начало питья жидкостей на 0–1 ПОД и начало перорального питания хирургическим столом до 4 ПОД) (Ачкасов С.И. и др., 2016) (табл. 4). Итоговая сумма баллов, соответствующая 100% степени соблюдения ПУВ, составила 8.

Таблица 4 – 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	Питьё 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.
Установка НИЗ		нет — 1; да — 0.
Удаление дренажей	Сроки удаления дренажей	ранее 2 ПОД — 1; после 2 ПОД — 0.
Начало перорального питания	Сроки начала питья и питания щадящим столом	Питьё: 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 продолжительности операции (мин) и кровопотери (мл).

При оценке частоты соблюдения специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ выявлена наибольшая степень для отказа от установки НИЗ (96,7%) и питья жидкостей с 0–1 ПОД (91,7%). Для остальных элементов отмечена средняя и низкая степень соблюдения (таблица 5). Достижение степени соблюдения ПУВ 90% отмечено лишь у 2 пациентов. 100% соблюдения ПУВ не отмечено ни у одного пациента. Медиана соблюдения ПУВ составила 62,5% (5 из 8 элементов). Частота соблюдения элементов ПУВ в зависимости от степени соблюдения ПУВ представлена в таблице 6.

На начальном этапе внедрения ПУВ в 2014 г. степень соблюдения ПУВ ≥62,5% была достигнута только у 38,1% пациентов. Через год удалось достичь высокой (≥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.

Таблица 5 – Частота соблюдения отдельных элементов программы ускоренного восстановления

Элемент ПУВ	Частота соблюдения
Отказ от установки НИЗ, абс. (%)	116 (96,7)
Раннее питье жидкостей, абс. (%)	110 (91,7)
Раннее начало перорального питания, абс. (%)	62 (51,7)
Предоперационная нутритивная поддержка, абс. (%)	62 (51,7)
Раннее удаление дренажей до 2 ПОД, абс. (%)	38 (31,7)
Предоперационная нутритивная поддержка при наличии исходной алиментарной недостаточности (n = 67), абс. (%)	38 (31,7)
Уменьшение операционной травмы:	
Сокращение кровопотери, абс. (%)	94 (78,3)
Лапароскопический доступ, абс. (%)	20 (16,7)
Сокращение продолжительности операции, абс. (%)	61 (50,8)
Соблюдение ПУВ (%), Ме (ИКР)	62,5 [50,0; 62,5]

Таблица 6 – Частота соблюдения элементов программы ускоренного восстановления в зависимости от степени соблюдения

Элементы ПУВ	ПУВ		p
	≥62,5% 71 (59,2%)	<62,5% 49 (40,8%)	
Питьё жидкостей на 0–1 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 2 ПОД, абс. (%)	32 (45,1)	6 (12,2)	<0,001*
Нутритивная поддержка, абс. (%)	37 (52,1)	25 (51,0)	0,906
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*

Примечание: * различия статистически значимы (p < 0,05)

С учётом неоднозначной причинно-следственной связи между степенью соблюдения ПУВ и осложнениями оценено как влияние степени соблюдения ПУВ на степень тяжести осложнений, так и влияние степени тяжести осложнений на степень соблюдения ПУВ.

Изучено влияние каждого из применяемых элементов ПУВ и степени соблюдения ПУВ на развитие осложнений и на продолжительность госпитализации с помощью моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии. 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% ДИ 0,204–0,506). Степень соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ была независимым предиктором уменьшения числа тяжёлых осложнений (≥ 3 степени). При соблюдении ПУВ на 62,5% и более шансы развития тяжёлых осложнений уменьшались в 19 раз (ОШ = 0,053, 95% ДИ 0,019–0,149).

Независимыми предикторами сокращения числа всех осложнений являлись уменьшение продолжительности операции (в 4,5 раза, ОШ = 0,224, 95% ДИ 0,080–0,624) и раннее начало питания (в 6,5 раза, ОШ = 0,155, 95% ДИ 0,018–0,189). Независимыми предикторами уменьшения числа тяжёлых осложнений (≥ 3 по Клавьен-Диндо) являлись уменьшение кровопотери (в 4 раза, ОШ = 0,259, 95% ДИ 0,083–0,806) и раннее начало питания (в 6,5 раза, ОШ = 0,155, 95% ДИ 0,018–0,189).

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 (1):

$$Y_{\text{под}} = 25,079 - 2,644 * X_{\text{ПУВ}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{под}}$ – продолжительность госпитализации в днях, $X_{\text{ПУВ}}$ – соблюдение ПУВ в баллах.

Полученная модель (1) учитывает 13,2% факторов, оказывающих влияние на продолжительность госпитализации. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = -0,492$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости модели $p < 0,001$. При соблюдении каждого дополнительного элемента ПУВ следует ожидать уменьшения продолжительности госпитализации на 2,6 дня. График регрессионной функции представлен на рисунке 3.

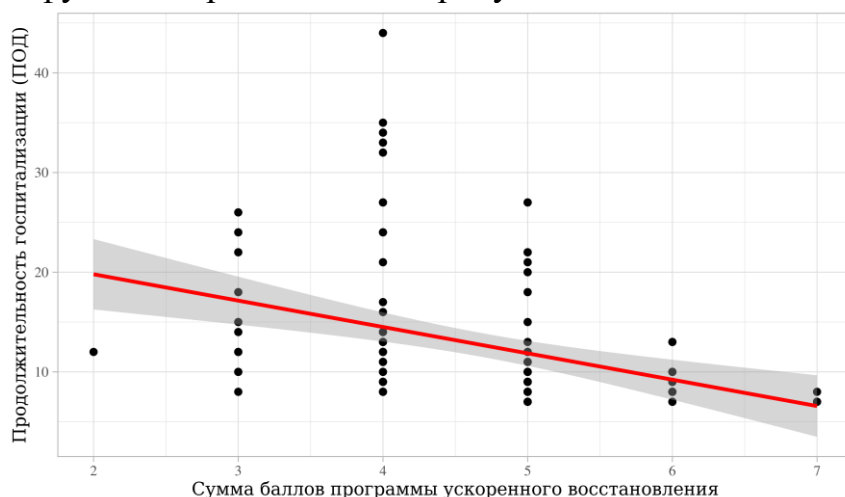


Рисунок 3 – График регрессионной функции зависимости продолжительности госпитализации от суммы баллов программы ускоренного восстановления

Сравнение результатов лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления

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 2 группах сравнения — при соблюдении ПУВ $<62,5\%$ и $\geq 62,5\%$. За разделяющее значение принята медиана степени соблюдения ПУВ. При сравнении групп пациентов с высокой ($\geq 62,5\%$) и низкой ($<62,5\%$) степенью соблюдения ПУВ выявлены статистически значимые различия по срокам начала питания ($p < 0,001$), восстановления функции кишечника ($p < 0,001$) и продолжительности госпитализации ($p < 0,001$) в пользу пациентов со степенью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$. При высокой степени соблюдения ПУВ отмечалось статистически значимо меньшее число осложнений, начиная с III степени, и несостоятельности ЭЕА ($p = 0,001$). Комплексный индекс осложнений был ниже при высокой степени соблюдения ПУВ ($p < 0,001$).

В исходных группах пациентов выявлены статистически значимые различия по 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 с высокой степенью соблюдения ПУВ преобладали пациенты с низкой степенью риска, для которых характерна низкая частота осложнений. Сопутствующие заболевания, низкий функциональный статус, алиментарная недостаточность увеличивали частоту осложнений и снижали степень соблюдения ПУВ и могли влиять на решение хирурга о применении определённых элементов ПУВ.

Для устранения различий по исходным характеристикам и создания сопоставимых групп сравнения использован метод псевдорандомизации. В группах пациентов, уравновешенных по наличию факторов риска, сокращались сроки начала питания, восстановления функции кишечника и продолжительности госпитализации в пользу пациентов с высокой степенью соблюдения ПУВ ($p = 0,001$). Статистически значимых различий в частоте и тяжести развития осложнений не выявлено. Результаты лечения в зависимости от степени соблюдения ПУВ представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления после выполнения псевдорандомизации

Показатель	ПУВ $\geq 62,5\%$ (n = 35)	ПУВ $< 62,5\%$ (n = 35)	p
Начало питания (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,001*
Появление перистальтики (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,014*
Сроки отхождения газов (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,382
Сроки отхождения стула (сут.), Ме [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,403
Пребывание в ОРИТ (сут.), Ме [ИКР]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,002*
Продолжительность госпитализации (сут.), Ме [ИКР]	10,0 [8,0; 12,5]	13,0 [10,5; 21,0]	0,008*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	0,687

Продолжение таблицы 7

Показатель	ПУВ ≥62,5% (n = 35)	ПУВ <62,5% (n = 35)	p
Осложнения по Клавьен-Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	4 (11,4)	5 (14,3)	1,000
II	8 (22,9)	3 (8,6)	0,188
IIIa	4 (11,4)	4 (11,4)	1,000
IIIb	8 (8,6)	8 (22,9)	0,188
IV	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356
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
Комплексный индекс осложнений, Me [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)

Анализ причин невыполнения программы ускоренного восстановления

Проведена оценка исходных характеристик пациентов как предикторов степени соблюдения ПУВ с помощью 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% ДИ 0,550–0,945), индекс коморбидности Чарльсон ≥6 снижал шансы соблюдения ПУВ в 5 раз (ОШ = 0,202, 95% ДИ 0,073–0,558). Для предсказания вероятности соблюдения ПУВ ≥62,5% или <62,5% (бинарный исход) выявленные факторы риска объединены в многофакторной модели. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100\% \quad (2)$$

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

где p — вероятность наступления исхода в долях единицы, X_{ЧАРЛЬСОН} — индекс коморбидности Чарльсон (<6 баллов — 0, ≥6 баллов — 1), X_{NRS-2002} — балл по шкале NRS-2002, e — число Эйлера, математическая константа (≈ 2,718).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, индекс коморбидности Чарльсон и выраженность алиментарной недостаточности имели обратную связь с вероятностью соблюдения ПУВ ≥62,5%. Индекс коморбидности Чарльсон ≥6 баллов снижал шансы высокой степени соблюдения ПУВ в 5 раз (ОШ = 0,202, 95% ДИ: 0,073–0,558), исходная

алиментарная недостаточность NRS-2002 >3 баллов — в 1,4 раза (ОШ = 0,721, 95% ДИ: 0,550–0,945). Полученная модель является статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (2) учитывает 30,4% факторов, определяющих вероятность соблюдения ПУВ.

При оценке влияния степени тяжести осложнений на степень соблюдения ПУВ (бинарный исход $<62,5\%$ и $\geq 62,5\%$) с помощью однофакторной и многофакторной моделей бинарной логистической регрессии выявлены независимые предикторы низкой степени соблюдения ПУВ: осложнения III и IV степени тяжести по Клавьен-Диндо. При развитии осложнений III степени тяжести шансы соблюдения ПУВ на 62,5% и более уменьшались в 11,7 раз (ОШ = 0,085, 95% ДИ 0,024–0,307), при развитии осложнений IV степени тяжести шансы соблюдения ПУВ на 62,5% и более уменьшались в 19,6 раз (ОШ = 0,051, 95% ДИ 0,005–0,475).

Определение порогового уровня комплексного индекса осложнений, при котором снижаются шансы высокой степени соблюдения ПУВ, выполнено с помощью построения ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи степени соблюдения ПУВ и комплексного индекса осложнений, составила $0,825 \pm 0,041$ с 95% ДИ: 0,745–0,905, $p < 0,001$. Пороговое значение комплексного индекса осложнений в точке cut-off составило 24,3, что соответствует развитию 1 осложнения IIIа или 2 осложнений I степени и 1 осложнения II степени тяжести по Клавьен-Диндо. При значении комплексного индекса осложнений, равном или превышающем 24,3, 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 $\geq 24,3$ в сравнении с пациентами со значением комплексного индекса осложнений $< 24,3$ шансы высокой степени соблюдения ПУВ были ниже в 11 раз (ОШ = 0,09, 95% ДИ 0,038–0,213).

Для выявления факторов, влияющих на продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ более 1 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 1 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 1 суток. Шансы пребывания в ОРИТ более 1 суток увеличивали: в 4,8 раза — повышение категории ИМТ (ОШ = 4,781, 95% ДИ 1,332–17,157) и в 9 раз — индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 9,219, 95% ДИ: 1,029–82,594).

Выявлены независимые предикторы продолжительности лечения более 10 дней: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов и интраоперационная кровопотеря более 150 мл при ОГЭ и более 100 мл при ЛГЭ. 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).

В результате оценки влияния исходных характеристик пациентов на риск развития послеоперационных осложнений IIIa и IIIb степени и выше с помощью метода CHAID было получено дерево классификации (рис. 4). Чувствительность модели (А) составила 81,6%, специфичность 82,9%, общая диагностическая значимость $82,5 \pm 3,5\%$. В результате построения дерева классификации выявлены 2 группы риска развития послеоперационных осложнений IIIa степени и выше и 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.

Чувствительность модели (Б) составила 78,6%, специфичность 89,1%, общая диагностическая значимость $86,7 \pm 3,1\%$. Выявлены 3 группы риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений IIIb степени и выше:

1. пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, но при наличии исходной алиментарной недостаточности NRS-2002 > 3 баллов, которым проводилась ПХТ;
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.

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 послеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ. Такие пациенты нуждаются в разработке индивидуальной программы периоперационного ведения с учётом исходных факторов риска.

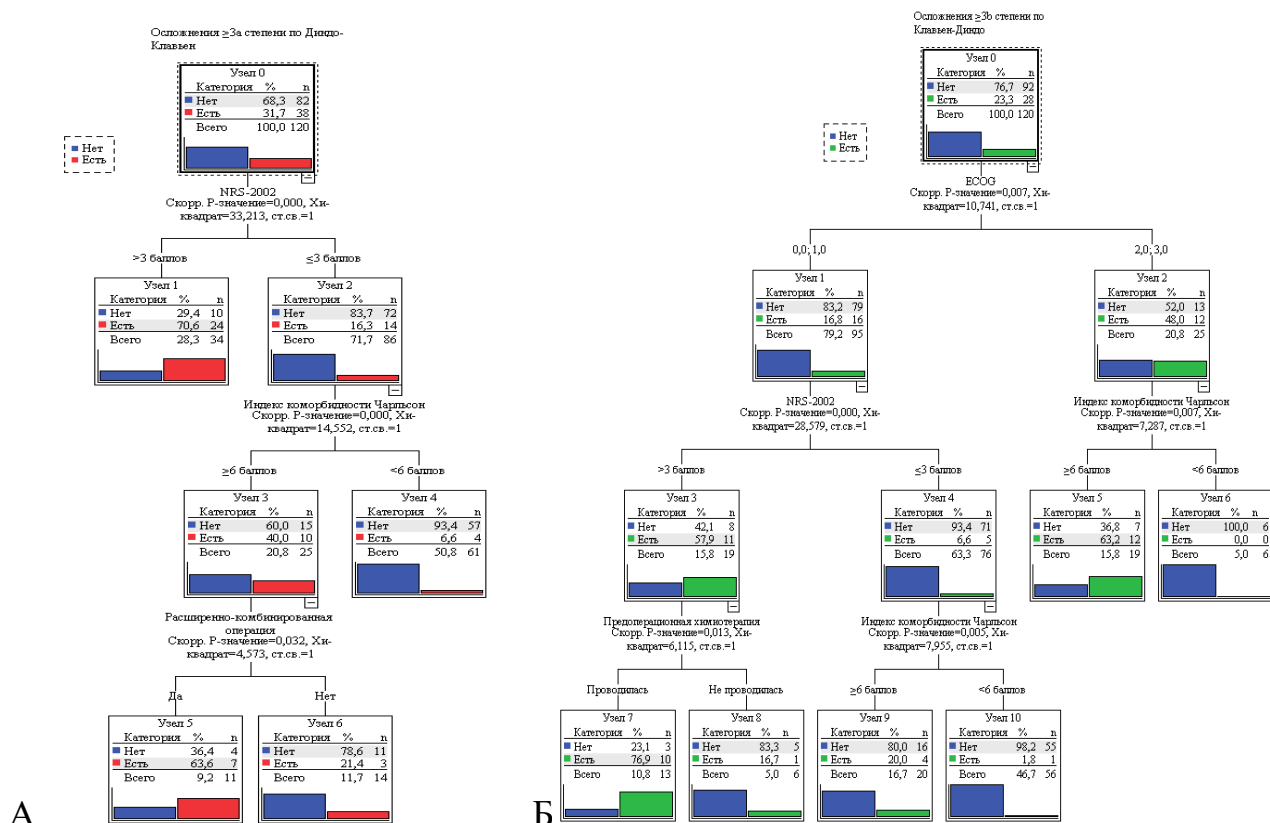


Рисунок 4 – Дерево классификации исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений IIIa степени и выше по Клавьен-Диндо (А) и IIIb степени и выше (Б) в зависимости от исходных характеристик

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 сокращением продолжительности госпитализации (медиана 8,0 и 9,0 послеоперационный день соответственно, $p = 0,047$) без увеличения частоты осложнений.

2. Начало перорального питания до 4 послеоперационного дня после гастрэктомии по сравнению со стандартными сроками сопровождается ранним восстановлением функции кишечника (медиана 3,0 и 4,0 послеоперационный

день соответственно, $p = 0,030$) и сокращением 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 4 сутки после операции (ОШ = 17,3, 95% ДИ: 7,352–40,583). Вероятность развития несостоятельности эзофагоэуноанастомоза существенно повышается при уровне С-реактивного белка выше 163 мг/л на 5 сутки после операции (ОШ = 61,2, 95% ДИ: 6,327–591,94).

4. Соблюдение комплекса специфических для хирургии рака желудка элементов программы ускоренного восстановления (коррекция исходной алиментарной недостаточности, лапароскопический доступ, уменьшение продолжительности операции и кровопотери, отказ от установки назоинтестинальных зондов, отказ от дренирования брюшной полости или раннее удаление дренажей, питье жидкостей на 0–1 послеоперационный день, возобновление перорального питания до 4 послеоперационного дня) характеризуется уменьшением сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 послеоперационный день, $p = 0,014$) и продолжительности госпитализации (медиана 10,0 послеоперационный день, $p = 0,008$) и уменьшением вероятности развития послеоперационных осложнений IIIb–V степени по Клавьен-Диндо (ОШ = 0,053, 95% ДИ: 0,019–0,149). Вероятность развития послеоперационных осложнений уменьшается при соблюдении каждого дополнительного специфического элемента программы ускоренного восстановления (ОШ = 0,321, 95% ДИ: 0,204–0,506). Факторами риска развития послеоперационных осложнений IIIa и IIIb степени и выше по Клавьен-Диндо и низкой степени соблюдения программы ускоренного восстановления являются: исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 >3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, низкий функциональный статус ECOG 2–3 балла, предоперационная химиотерапия при исходной алиментарной недостаточности NRS-2002 >3.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лапароскопическая гастрэктомия в рамках программы ускоренного восстановления является обладает достаточной безопасностью. Лапароскопическую гастрэктомию следует выполнять в соответствии с показаниями, указанными в клинических рекомендациях.

2. Оценивать динамику концентраций С-реактивного белка для раннего выявления осложнений и принятия клинического решения о начале перорального питания и выписке.

3. Начинать пероральное питание в ранние сроки после операции при исключении внутрибрюшных осложнений, в первую очередь, несостоятельности эзофагоэуноанастомоза.

4. Оценивать результаты программы ускоренного восстановления на основании полноты соблюдения комплекса специфических для хирургии рака желудка мероприятий.

5. Обеспечивать безопасность благодаря выявлению пациентов из групп риска развития послеоперационных осложнений, ранней диагностикой осложнений до развития клинических проявлений и изменением тактики лечения. Для пациентов из групп риска целесообразно разработать индивидуализированный подход в периоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лядов, В.К. Роль диагностической лапароскопии и перитонеальных смывов в стадировании РЖ / В.К. Лядов, **О.В. Ильина** // Московский хирургический журнал. – 2015. – Т. 5(45). – с. 11–13. – УДК 616-006:617-089.
2. **Ильина, О.В.** Роль С-реактивного белка в диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоюноанастомоза после гастрэктомии / О.В. Ильина, Д.В. Ручкин, И.А. Козырин, Ю.А. Степанова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. 13 (3). – С. 177–189. –DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189.
3. **Ильина, О.В.** Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка / О.В. Ильина, Д.В. Ручкин, И.А. Козырин, Ю.А. Степанова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30 (6). С. 19–27. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-6-00-00.
4. **Ильина, О.В.** Влияние полноты соблюдения программы ускоренного восстановления на результаты хирургического лечения рака желудка / О.В. Ильина, Д.В. Ручкин, И.А. Козырин, Ю.А. Степанова // Высокотехнологичная медицина. –2021. – Т.2. – С. 31–45.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ	Гастрэктомия
ДИ	Доверительный интервал
ДРЖ	Дистальная резекция желудка
КТ	Компьютерная томография
ЛГЭ	Лапароскопическая РЖ
ОГЭ	Открытая РЖ
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПОД	Послеоперационный день
ПУВ	РЖ
ПХТ	Предоперационная химиотерапия
РЖ	РЖ
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭЕА	Эзофагоюноанастомоз
С-РБ	С-реактивный белок