

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**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Ручкин Дмитрий Валерьевич

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Актуальность.....	10
1.2 Общие сведения о программе ускоренного восстановления	11
1.3 Специфические для хирургии рака желудка элементы программы ускоренного восстановления.....	13
1.4 Международный опыт применения программы ускоренного восстановления в хирургии рака желудка	26
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Методология исследования.....	32
2.2 Методы предоперационного обследования	33
2.3 Исходные характеристики пациентов и проведённого лечения.....	38
2.4 Программа периоперационного ведения.....	42
2.5 Техника проведения операций	44
2.6 Расчёт полноты соблюдения программы ускоренного восстановления	45
2.7 Критерии оценки эффективности и безопасности лечения.....	48
2.8 Методы статистической обработки данных	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1 Результаты проведённого лечения	53
3.2 Оценка безопасности миниинвазивного лапароскопического доступа и его влияния на функциональное восстановление пациентов после гастрэктомии.....	56
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.....	69
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 КОМПОНЕНТОВ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	82
4.4 ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СОБЛЮДЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ.....	87
4.5 АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕВЫПОЛНЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ А	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Комплексный мультидисциплинарный подход к periоперационному ведению пациентов, известный как «программа ускоренного восстановления» (ПУВ, Enhanced Recovery After Surgery — ERAS), продемонстрировал свою эффективность в колоректальной хирургии, позволив сократить продолжительность госпитализации и затраты на лечение без увеличения числа послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным подходом [50, 119].

Высокая заболеваемость раком желудка (РЖ), частое обнаружение резектабельных форм РЖ у пациентов всех возрастных групп, а также расширение критериев резектабельности у пациентов с первично-нерезектабельным или метастатическим РЖ после химиотерапии (ХТ) ставят задачу безопасного ускоренного восстановления после операций на желудке [1, 15, 16, 85, 189].

В 2014 г. Обществом ERAS представлены рекомендации по periоперационному 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 желудка 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.

Международный опыт, обобщённый в систематических обзорах и мета-анализах, указывает на безопасность и эффективность применения ПУВ в хирургии РЖ [51, 144]. При изучении публикаций с результатами применения ПУВ выявлена тенденция к более полному соблюдению рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ. Большинство исследований ПУВ в хирургии РЖ принадлежат авторам из стран Азии. Для азиатской популяции нехарактерны факторы риска, преобладающие в европейской популяции: выраженные сопутствующие заболевания, ожирение, местно-распространённые опухоли. В странах Азии преобладают ранние формы РЖ дистальной локализации, широко применяется лапароскопический доступ и раннее начало перорального питания после операции. Большинство исследований включают в основном пациентов после дистальной резекции желудка (ДРЖ), реже после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии (ГЭ). Также в большинстве публикаций отсутствуют данные о проведении предоперационной химиотерапии (ПХТ), виде хирургического вмешательства, объемах лимфодиссекции. Такая

неоднородность сравниваемых групп приводит к смещению результатов исследований в пользу ПУВ. Результаты подобных исследований не применимы к европейской популяции пациентов.

В исследованиях европейских авторов преобладают пациенты с выраженной коморбидностью, ожирением, с местно-распространёнными формами РЖ после ПХТ, чаще выполняется ГЭ [34, 69, 188, 190]. Высокий риск послеоперационных осложнений является причиной ограниченного применения специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ в странах Европы. Небольшие российские исследования демонстрируют эффективность отдельных компонентов ПУВ в хирургии рака пищевода, желудка и колоректальной хирургии без увеличения числа осложнений [2, 34].

Предоперационная нутритивная поддержка (НП) снижает частоту послеоперационных осложнений, летальных исходов и продолжительность госпитализации у пациентов с исходной алиментарной недостаточностью или с высоким риском её развития [163].

Требованием ПУВ к хирургическому доступу является минимизация операционной травмы, которая обеспечивается не только лапароскопическим доступом, но и уменьшением кровопотери и продолжительности операции [93, 193]. Лапароскопический доступ в основном применяется при выполнении дистальной резекции желудка при раннем РЖ, реже — при местно-распространённых опухолях [71, 161, 166, 180, 217, 232, 237]. Лапароскопическая гастрэктомия (ЛГЭ) при местно-распространённом РЖ является технически трудным вмешательством, может сопровождаться большей частотой несостоятельности ЭEA по сравнению с открытой гастрэктомией (ОГЭ) [127]. Однако применение ПУВ доказало безопасность и эффективность в открытой и лапароскопической хирургии РЖ [145].

Под ранним началом перорального питания следует понимать употребление прозрачных жидкостей с 0–1 ПОД и постепенное расширение диеты по переносимости на 2–3 ПОД при отсутствии клинических противопоказаний [101]. Независимо от объёма резекции желудка раннее пероральное питание не сопровождается увеличением числа осложнений, повторных госпитализаций, характеризуется статистически значимым увеличением скорости восстановления моторной функции ЖКТ и снижением продолжительности госпитализации [153]. Результаты РКИ и мета-анализов указывают на преимущества раннего возобновления перорального питания в отношении функционального восстановления [138, 227].

Инфекционные осложнения являются одной из причин повторных операций и послеоперационной летальности в хирургии РЖ [192]. К специфическим осложнениям, препятствующим раннему началу перорального питания после ГЭ, относится несостоятельность эзофагоюноанастомоза (ЭEA), частота развития которой в течение первых 10 дней после операции достигает 20%, летальность достигает 50% [48, 137]. Важным условием безопасного применения ПУВ является раннее выявление несостоятельности ЭEA

и инфекционных осложнений и своевременное изменение тактики лечения. Диагностическим маркёром развития инфекционных осложнений и несостоительности ЭЕА до клинических проявлений в послеоперационном периоде является динамическая оценка концентрации С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови [243].

Оценкой эффективности применения ПУВ является функциональное восстановление [107]. Критерии выписки из стационара соответствуют стандартному протоколу ведения, но ПУВ позволяет достичь этих критериев в течение недели после операции у большинства пациентов. Преждевременная выписка без соответствующей проверки соответствия данным критериям может увеличивать риск повторных госпитализаций [195].

Повышение степени соблюдения ПУВ в абдоминальной хирургии сопровождается улучшением ближайших результатов лечения, однако полное соблюдение многокомпонентной ПУВ представляет сложности для медицинского персонала и для пациентов [2, 157, 165]. В хирургии РЖ влияние полноты соблюдения ПУВ на результаты лечения в европейской популяции остаётся недостаточно изученной. Ряд исследований ПУВ учитывает только подсчёт отдельных элементов программы [88, 92, 114] без суммарной оценки полноты их соблюдения [2]. В колоректальной хирургии применение упрощённой ПУВ, включающей только 4 компонента, привело к снижению числа послеоперационных осложнений и улучшению функционального восстановления пациентов [157]. Ожидается, что более полное соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ улучшает результаты лечения после ГЭ.

Условием безопасного применения ПУВ является выявление пациентов из групп риска развития послеоперационных осложнений и несоблюдения ПУВ. Для азиатской популяции пациентов разработаны шкалы и прогностические модели развития осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ [136, 179, 203, 216, 239, 241]. Однако они не применимы для европейской популяции, для неё необходима разработка прогностической модели.

Обзор литературных источников не выявил конкретных рекомендаций по оптимизации хирургических аспектов лечения пациентов с РЖ в рамках ПУВ: применения лапароскопического доступа, раннего начала перорального питания, профилактики осложнений за счёт контроля уровня С-РБ в динамике, оценке полноты соблюдения ПУВ и влияния на результаты лечения, выявления пациентов из групп риска несоблюдения ПУВ и развития осложнений. Изучение безопасности и эффективности специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ у пациентов после ГЭ в европейской популяции пациентов является актуальной темой.

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.
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

В литературе было найдено мало исследований и публикаций, посвященных применению ПУВ после радикальных операций при РЖ в европейской популяции пациентов. Работа является одной из первых, посвященных хирургическим аспектам ПУВ после ГЭ. Проведена оценка хирургической безопасности лапароскопического доступа и раннего начала 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

1. Снижение периоперационного физиологического и психологического стресса за счёт уменьшения операционной травмы способствует раннему функциональному восстановлению пациентов.

2. Раннее функциональное восстановление и 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
5. Выявление пациентов из групп риска развития осложнений обеспечивает хирургическую безопасность ПУВ.

Степень достоверности и личный вклад автора

Работа основана на статистическом анализе данных, полученных из проспективно заполняемой базы данных с результатами лечения пациентов с РЖ. 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.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждена на научно-практических конференциях:

1. Международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA, 23–25 марта 2017 года, Бусан, Южная Корея;
2. Международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA, 26–28 апреля 2018 года, Сеул, Южная Корея;
3. IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 5–8 июля 2018 г., Санкт-Петербург, Россия;
4. Заседание Учёного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол №9 от 17 сентября 2020 г.), Москва, Россия;
5. Научно-практическая конференция в on-line формате «Клинические исследования в хирургической практике», 15 марта 2021 г., Москва, Россия.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы №1 АО «Группа компаний «Медси» (Москва), отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава РФ (Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, 5 тезисов в сборниках всероссийских и международных съездов и конференций.

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 (243 источника: 35 отечественных и 208 зарубежных). Текст диссертации изложен на 158 страницах печатного текста, включает 35 таблиц, 13 рисунков, 2 приложения из 7 таблиц.

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%) (<http://gco.iarc.fr>). На основании стандартизованного показателя заболеваемости с поправкой на возраст страны центральной и восточной Европы относятся к регионам среднего риска развития РЖ (>13 на 100 тыс. населения), уступая странам Азии (24 на 100 тыс. населения) [75]. 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 [15]. 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) [16]. При снижении в динамике числа вновь выявленных пациентов с РЖ доля случаев первично выявленных резектабельных опухолей (I–III ст.) увеличилась с 53 до 63% [1, 15, 16]. Кроме того, расширяются критерии резектабельности для пациентов с первично-нерезектабельным или метастатическим РЖ после химиотерапии [85, 189].

Несмотря на усовершенствование хирургических технологий и развитие мультидисциплинарного подхода к periоперационному ведению пациентов с РЖ, частота послеоперационных осложнений и летальность остаются высокими, достигая в среднем 30% и 5% соответственно [46, 191, 192, 208]. Частота послеоперационных инфекционных осложнений составляет 10–30% [46, 68, 111, 123, 125, 127, 134, 140, 142, 192], а частота осложнений >III степени по Клавье-Диндо — 7,3–18,6% [58, 211]. Частота повторных операций по поводу осложнений в хирургии РЖ составляет 2–10% [235]. 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% [46, 172].

Наиболее серьёзным осложнением после ГЭ является несостоятельность ЭEA, частота составляет 0,7–14,2% в азиатской популяции [108, 127, 128, 142, 167, 181, 192, 211] и 4,2–16,2% по данным европейских авторов [9, 46, 59, 60, 77, 86, 137, 199]. Летальность при консервативном ведении несостоятельности ЭEA составляет 11–19% и после повторных операций 50–64% [48, 137]. Ретроспективный анализ результатов лечения 2670 пациентов, оперированных по поводу РЖ и рака пищеводно-желудочного перехода в 19 университетских госпиталях Франции, выявил, что в 30% случаев причиной 30-дневной послеоперационной

летальности стала несостоятельность ЭEA или осложнения, связанные с желудочным кондуктом [191].

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

1.2 Общие сведения о программе ускоренного восстановления

Эндокринно-метаболический ответ организма в periоперационном периоде проявляется выбросом гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов), инсулинерезистентностью, гипергликемией и отрицательным азотистым балансом [119]. В конце 1990-х гг. разработана мультидисциплинарная программа periоперационного ведения пациентов после плановых хирургических вмешательств на органах брюшной полости и грудной клетки, основанная на снижении физиологического и психологического стресса [49, 119, 120, 121]. Основные принципы новой программы заложены в работах Linda Bardram (Дания), Henrik Kehlet (Дания) и Douglas Wilmore (США) [49, 118, 119]. Новый подход основан на уменьшении операционной травмы, адекватном обезболивании, предотвращении метаболических нарушений. Снижение стресс-ответа организма в periоперационном 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. организовано мультидисциплинарное Общество ERAS для дальнейшей разработки рекомендаций по применению ПУВ в разных областях хирургии [156].

В российских публикациях применяются разные термины для обозначения нового подхода: ускоренное восстановление, оптимизированный протокол, ускоренное выздоровление, ранняя реабилитация, улучшенная реабилитация, ускоренная реабилитация, periоперационная реабилитация, рационально ускоренная periоперационная реабилитация (РУПОР) [2, 4, 10, 14, 25, 26, 30, 34]. В 2016 г. Российским обществом хирургов предложен термин «Программа ускоренного выздоровления» и опубликованы рекомендации по periоперационному ведению пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке [18].

Применение ПУВ в колоректальной хирургии позволило сократить продолжительность госпитализации до 2–4 дней без увеличения числа послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным ведением [2, 49, 50, 205]. Другим важным результатом успешного применения ПУВ в абдоминальной хирургии стало сокращение затрат на лечение [19, 205, 207].

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. [152, 219]. На начальных этапах выполнение ГЭ считалось противопоказанием для применения ПУВ в хирургии РЖ [129].

В 2014 г. Обществом ERAS представлены рекомендации по ведению пациентов после операций на желудке по поводу рака [170]. Рекомендации включают 25 пунктов, из которых 17 относятся к рекомендациям общего характера и 8 являются специфическими для хирургии РЖ. В 2018 г. рекомендации были пересмотрены и дополнены [171]. 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 тромбоэмболии 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 инфузционная терапия, раннее удаление мочевого катетера, стимуляция перистальтики кишечника (жевательная резинка и слабительные препараты), ранняя активизация с 1 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. Главным требованием ПУВ является хирургическая безопасность, которая обеспечивается оптимальной предоперационной подготовкой, качеством хирургического вмешательства, профилактикой и ранним выявлением послеоперационных осложнений.

С момента публикации рекомендаций по применению ПУВ в хирургии РЖ прошло семь лет, но сложно сказать, что программа в целом внедрена в клиническую практику. При сравнении протоколов ПУВ, представленных разными авторами, отмечается более полное соблюдение рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ [100]. 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 ПХТ (дисфагией, мальабсорбией, мальдигестией, мукозитом). Алиментарная недостаточность отмечается у 65–85% пациентов с РЖ [204]. Более половины онкологических пациентов находятся в состоянии астении или преастении, почти у 30% пациентов с раком желудка выявляется саркопения [169, 242]. 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 [206].

В 2009 году Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) предложено единое определение алиментарной недостаточности, которое позволяет выявить тех пациентов, которые нуждаются в предоперационной нутритивной поддержке [55]. С практической позиции об алиментарной недостаточности следует говорить, когда объём потребляемой пищи в течение 1–2 недель не обеспечивает калораж более 500 ккал/сутки или не покрывает 75% энергетической потребности [42, 54]. Для раннего выявления и лечения пациентов с алиментарной недостаточностью следует оценивать антропометрические и лабораторные показатели, а также использовать апробированные опросники и шкалы [204].

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 [33, 34, 99]. 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 3 мес. и тяжести заболевания [139]. Российские и международные рекомендации включают оценку алиментарной недостаточности по NRS-2002 [17, 21, 133, 164].

Цель нутритивной поддержки заключается в улучшении питательного статуса, метаболизма, соблюдении режима противоопухолевого лечения, улучшении качества жизни и течения болезни [43]. При выявлении алиментарной недостаточности необходимо отложить плановое хирургическое вмешательство на 7–10 дней для проведения нутритивной поддержки [24, 33]. При наличии умеренной или выраженной алиментарной недостаточности perioperационная нутритивная поддержка в течение 7 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 [72]. Предоперационная нутритивная поддержка у пациентов без исходной алиментарной недостаточности не показала преимуществ [55].

Одним из критериев риска развития алиментарной недостаточности в послеоперационном периоде является ожидаемый период голодания более 5 дней или потребление пищи менее 50% от рекомендованного объёма в течение 7 дней и более [223, 224]. 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 [151, 160].

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 [171]. Ряд 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 5–7 дней до операции и в течение послеоперационного периода [43, 148, 163, 228].

Скрининг алиментарной недостаточности необходимо проводить в динамике после операции для контроля эффективности и коррекции схемы нутритивной поддержки [29]. Скрининг алиментарной недостаточности должен быть основан на комплексной оценке клинических и лабораторных показателей [204].

Лапароскопический доступ и уменьшение операционной травмы в хирургии рака желудка

Одним из важных аспектов ПУВ является минимизация операционной травмы. Большой объём хирургический травмы сопровождается угнетением иммунной системы [193]. Объём операционной травмы зависит от типа доступа, объёма резекции, продолжительности операции и объёма кровопотери [2, 93].

Лапароскопия была впервые применена в хирургическом лечении РЖ в 1994 г. [132]. Международный опыт указывает на преимущества лапароскопического доступа в отношении качества жизни и скорости функционального восстановления [38, 124]. Общество ERAS с высокой степенью доказательности рекомендует лапароскопический доступ при ДРЖ при раннем РЖ. Однако рекомендация основана на оценке результатов 6 мета-анализов, включающих 40 исследований из стран Азии [71, 166, 180, 217, 232, 237]. При этом европейским авторам принадлежит только одно исследование, включающее 59 пациентов [102]. Рекомендации по применению лапароскопического доступа при местно-распространённом РЖ обладают низким уровнем доказательности.

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 [178]. При этом результаты ряда исследований указывают на некоторое повышение частоты несостоительности ЭЕА при ЛГЭ [103, 127]. Большинство исследований, сравнивающих результаты лапароскопических и открытых операций, включают пациентов после ДРЖ и ГЭ [222]. Мета-анализ 14 европейских исследований показал равнозначную хирургическую безопасность и онкологическую адекватность лапароскопического доступа, однако в исследованиях чаще выполнялась ДРЖ (61%) [64]. Неоднородные группы сравнения являются предпосылкой к смещению результатов исследований в пользу лапароскопического доступа.

Опубликованы 2 проспективных РКИ, оценивающих результаты ЛГЭ [155, 226]. 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 [155]. Исследование не выявило статистически значимых различий по времени активизации, срокам отхождения газов, началу питья жидкостей, продолжительности госпитализации. Европейское мультицентровое РКИ включало 96 пациентов после ПХТ [226]. 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 несостоительности ЭЕА 3,1–7,5% [3, 11, 32, 35, 87, 94].

Наиболее обсуждаемым в хирургии РЖ вопросом является адекватность лапароскопического доступа с точки зрения онкологических исходов лечения. Крупные исследования подтверждают безопасность и онкологическую адекватность лапароскопической хирургии раннего и местно-распространённого РЖ при выполнении ДРЖ и ГЭ, в том числе после ПХТ [53, 117, 131, 143, 184, 236]. ЛГЭ при местно-распространённом РЖ является трудным с технической точки зрения вмешательством, может сопровождаться большей частотой несостоительности ЭЕА и может безопасно выполняться только в высокоспециализированных центрах с большим опытом таких операций [127].

Стандартом хирургического лечения пациентов с РЖ после ПХТ является открытая операция. Небольшие исследования демонстрируют онкологическую адекватность и хирургическую безопасность лапароскопического доступа при местно-распространённом РЖ после ПХТ [80, 94, 146]. Европейское РКИ LOGICA (227 пациентов с ранним и местно-

распространённым РЖ, 72% пациентов после ПХТ), не выявило увеличения частоты послеоперационных осложнений, повторных госпитализаций и R1-резекций при лапароскопических операциях [215]. Проведение ПХТ 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 $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, в странах Юго-Восточной Азии ожирением считается ИМТ более $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [27]. Азиатские авторы сообщают, что у пациентов с ожирением лапароскопический доступ сопровождается большим числом технических трудностей, в 6 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 [61, 112]. 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 8 дней в 2 и 3 раза соответственно [93]. 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 [93]. 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 [122, 240], для ГЭ — до 100 операций [106, 113, 155].

Эффективность и безопасность ПУВ в лапароскопической хирургии РЖ показана в метаанализе M. Li et al. [147]. Однако только в 2 из 6 исследований в группы сравнения включены пациенты после ЛГЭ.

Отказ от установки зондов и дренажей

Рекомендации общества ERAS, основанные на анализе 9 РКИ и 2 метаанализов, однозначно указывают на необходимость отказа от рутинной назогастральной/назоинтестинальной декомпрессии после операций на желудке [170]. 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 [173]. Зонды увеличивают продолжительность послеоперационного пареза кишечника и замедляют сроки отхождения газов [234].

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 несостоительности анастомозов, повторных операций, установки дополнительного дренажа и повторных госпитализаций [225]. Профилактическая установка дренажа после ГЭ не способствует раннему выявлению осложнений, не влияет на частоту повторных операций или скорость функционального восстановления [150]. Тем не менее установка зондов и дренажей всё ещё является распространённой практикой после операций на желудке [79].

Раннее возобновление перорального питания

По данным разных авторов, сроки раннего возобновления питания варьируют от 6–8 часов до третьих суток после операции. В целом, под ранним началом перорального питания следует понимать употребление прозрачных жидкостей с 0–1 ПОД и постепенное расширение диеты на 2–3 ПОД [95, 101, 200]. Результаты мета-анализов и РКИ демонстрируют безопасность и клинические преимущества сокращения периода голодания после операций на желудке [138, 153, 227]. Рекомендации Общества ERAS предусматривают питьё жидкостей и приём жидкой пищи по желанию пациента с 1 ПОД с последующим постепенным увеличением объёма по переносимости [170]. Энтеральное питание может быть начато в течение 6–12 часов после операции до восстановления адекватной перистальтики [82]. Раннее энтеральное питание обеспечивает сохранность слизистой оболочки тонкой кишки [22].

Ряд исследователей отмечают снижение числа общих и хирургических осложнений, сокращение сроков функционального восстановления, продолжительности госпитализации при раннем возобновлении перорального питания [104, 200]. Раннее пероральное питание

характеризуется статистически значимым увеличением скорости восстановления моторной функции ЖКТ и снижением продолжительности госпитализации [153].

Исследователи из стран Азии отмечают удовлетворительную переносимость раннего ПП у 70–90% пациентов [62, 99, 105, 159, 210]. По данным европейских авторов, переносимость раннего перорального питания составляет в среднем около 60% [185, 188, 200]. Основными причинами прекращения перорального питания являются: проявления дисфункции ЖКТ (12,7%), гастростаз или парез кишечника (9,2%) [99, 105].

Раннее начало перорального питания предпочтительнее для пациентов. Проспективное РКИ в колоректальной хирургии показало более высокую степень удовлетворённости пациентов по визуальной аналоговой шкале при начале питья жидкостей с 1 ПОД с последующим переходом на стандартную диету, по сравнению с пациентами, которые начали пероральное питание только после восстановления перистальтики кишечника [174]. Н. Hur et al. показали, что при начале приёма жидкой пищи на 1 ПОД и мягкой пищи на 3 ПОД после резекций желудка пациенты отмечали улучшение качества жизни в ранние сроки после операции за счет снижения утомления, тошноты и рвоты [101].

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 1 ПОД после миниинвазивной эзофагэктомии не оказалось статистически значимого влияния на скорость функционального восстановления и характер осложнений, в том числе частоту несостоятельности анастомоза [52]. В то же время суточный калораж при пероральном питании, начатом с 1 ПОД, был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе пациентов, получавших энтеральное питание через юностому и начавших пероральное питание на 5 ПОД (1220 ккал и 1936 ккал соответственно, $p < 0,001$). В первые 2 ПОД пероральное питание является недостаточным, поэтому целесообразно рассмотреть назначение парентерального питания для достижения суточного калоража [76, 99].

Пациенты, не достигающие хотя бы 60% расчётного суточного калоража в течение недели после операции, должны получать нутритивную поддержку, предпочтительней путём назначения высокоэнергетических сипинговых смесей [160]. Установка НИЗ показана только при невозможности перорального питания, а парентеральное питание — при нарушении функций ЖКТ [158, 223, 224]. Рекомендации ESPEN предусматривают назначение парентерального питания при потребление пищи менее 60% от необходимого калоража в течение 10 дней и более [55]. Пациенты с выраженной алиментарной недостаточностью нуждаются в более интенсивной нутритивной поддержке как до, так и после операции [223, 224].

Таким образом, начатое на 1–3 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 [55, 224].

Доказательства преимуществ раннего перорального питания в хирургии РЖ получены из исследований, включающих в основном пациентов после ДРЖ [95, 101, 153]. 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. Мультимодальное 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) [59, 90, 176, 194]. Медиана развития несостоятельности ЭЕА составляет 7,5 дней (2–13 дней) [59, 167, 181, 194]. Концентрация лейкоцитов в крови до 4 ПОД не является специфичным маркёром в отношении развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА [73]. Абсолютное число лейкоцитов в крови нарастает в течение первых суток после операции и может достигать нормальных значений к 4–5 ПОД, но их уровень не всегда повышается одновременно с развитием инфекционных осложнений [73, 238]. Определение концентрации других маркёров воспаления (прокальцитонин, интерлейкин-6) требует дальнейшего уточнения и является более дорогим методом, чем определение концентрации С-РБ [83, 135, 214].

Наиболее простым, доступным и надёжным методом маркером инфекционных осложнений в послеоперационном периоде является С-РБ в плазме или сыворотке крови [6, 7, 8, 243]. 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 [6, 7, 213]. С-РБ выступает как защитный фактор против инфекций, способствуя связыванию системой комплемента инородных и повреждённых клеток и потенцируя их фагоцитоз макрофагами.

В послеоперационном периоде во всех случаях наиболее резкое нарастание концентрации С-РБ отмечается в течение первых шести часов после хирургического вмешательства, достигая пика ко 2 или 3 ПОД [168]. 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 [39, 66, 67, 81, 168]. Соответственно, нарастание концентраций С-РБ в динамике является предиктором инфекционных осложнений [142]. S. Lee et al. показали, что наиболее статистически значимыми предикторами осложнений >II степени по Клавье-Диндо являются снижение концентрации С-РБ менее чем на 38,1% между 3 и 5 ПОД или менее чем на 11,1% между 2 и 3 ПОД [142].

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 1 ПОД со средними значениями $13,8 \pm 4,6$ тыс./мл с последующим снижением до нормальных значений к 5 ПОД, а уровень С-РБ достигает пиковых значений $144,64 \pm 44,84$ мг/л к 3 ПОД, с последующим снижением, но не достигает нормальных значений к 5 ПОД [67].

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», «complications», «anastomotic leakage» и по базам данных eLibrary и Cyberleninka по ключевым словам «рак желудка», «гастрэктомия», «осложнения», «несостоятельность анастомоза», «С-реактивный белок» за период времени с 01 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. В анализ включены исследования, содержащие характеристики операций, послеоперационных осложнений и уровни С-РБ при развитии осложнений с показателями чувствительности и специфичности. Поиск выявил всего 14 исследований: 11 исследований, оценивающие прогностическую роль С-РБ при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА, и 3 исследования, оценивающие прогностическую роль С-РБ при развитии послеоперационной панкреатической фистулы (ПОПФ) после ГЭ. Результаты исследований обобщены в таблице 1 приложения А.

В представленных исследованиях пороговый уровень С-РБ как предиктора развития инфекционных осложнений или несостоительности 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 [45, 73, 96, 221]. 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. R. Warschkow et al. указывает на то, что показатели С-РБ необходимо интерпретировать в контексте целостной клинической картины [221].

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 [58, 99, 219]. 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 [99]. Другие исследователи не обнаружили статистически значимых различий в уровнях С-РБ при сравнении ПУВ и стандартной тактики периоперационного ведения [168]. 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 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 [210, 212]. Однако продолжительность госпитализации определяется социальными факторами или требованиями страховых компаний, поэтому она не позволяет достоверно сравнить эффективность ПУВ в разных стационарах [107, 115, 126, 183, 209, 210]. 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 [115]. Соответственно, критерием эффективности ПУВ следует считать сроки функционального восстановления.

Для классификации осложнений принята шкала Клавье-Диндо [65, 70, 241] Большинство исследований, оценивающих результаты лечения с применением классификации Клавье-Диндо, содержат информацию о степени тяжести наиболее серьёзного послеоперационного осложнения, при этом менее тяжёлые осложнения могут не учитываться в анализе [127, 130, 202]. Для суммарной оценки тяжести всех послеоперационных осложнений у каждого пациента с 2013 г. используется комплексный индекс осложнений (CCI — comprehensive complication index). Комплексный индекс осложнений представляет собой непрерывную шкалу для ранжирования степени тяжести любой комбинации осложнений от 0 до 100. Каждой степени тяжести осложнения по Клавье-Диндо присвоен определённый весовой коэффициент, рассчитанный как медиана референсных значений степени тяжести от 0 до 100, полученных при опросе врачей и пациентов [202]. Калькулятор для расчёта комплексного индекса осложнений представлен на сайте www.assesssurgery.com.

Комплексный индекс осложнений обладает более сильной корреляционной связью с продолжительностью госпитализации и повторными хирургическими вмешательствами, чем классификация осложнений по Клавье-Диндо [130, 201]. Кроме того, комплексный индекс осложнений является независимым предиктором прогноза: в группе пациентов с осложнениями II–IV степени по Клавье-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, $p = 0,0003$) [197]. Европейский регистр GASTRODATA включает комплексный индекс осложнений для оценки результатов лечения пациентов с РЖ [46]. Определение комплексного индекса осложнений наряду с классификацией Клавье-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 [34, 91, 114]. Протоколы и методика определения полноты соблюдения ПУВ различаются у разных исследователей. Ряд авторов определяют степень соблюдения ПУВ как долю выполненных пунктов программы от запланированных [84, 88, 92, 114, 190]. Другие авторы принимают за степень соблюдения ПУВ долю пациентов, у которых своевременно выполнены все заранее определённые пункты ПУВ [41, 129, 141]. В исследовании J. Hammond et al. степень соблюдения ПУВ определена как доля пациентов,

выписанных на целевой день в соответствии с проведённой операцией — на 7 ПОД после резекции пищевода и ГЭ [91].

В 2019 г. сообществами ERAS и ERAS-США разработан протокол для стандартизации представления результатов исследований по соблюдению ПУВ (RECOvER) [74]. Соблюдение ПУВ рекомендуется представлять как среднюю частоту соблюдения каждого компонента, а влияние степени соблюдения ПУВ на результаты лечения следует оценивать с помощью логистической регрессии [74].

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 [2]. 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 1 до 5 подпунктов, кроме того каждый пункт характеризуется уровнем значимости от 1 до 3. 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 4 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 [157]. Ожидается, что более полное соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ (предоперационная нутритивная поддержка, минимизация операционной травмы, ранее начало перорального питания, раннее удаление дренажей) улучшит результаты лечения после ГЭ. 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 [99]. Критериями выписки являются адекватная анальгезия пероральными препаратами, активность пациента и способность к самообслуживанию, усвоемость перорального питания и возможность съедать более половины порции при питании общим столом, отсутствие патологических отклонений в физическом статусе или лабораторных анализах как минимум в течение 2 дней, а также отсутствие потребности в дополнительной инфузционной 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 [57, 58, 76, 78, 95, 107, 168, 209, 210]. Преждевременная выписка без соответствующей проверки соответствия этим критериям может увеличивать риск повторных госпитализаций и летальных исходов [195]. По данным проспективного исследования O. 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 [107].

Одно из существующих опасений заключается в том, что ранние сроки выписки на 7–9 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 [230]. 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 [97]. 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 в результате развития осложнений, повторные операции, летальный исход, продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии более 24 часов, повторную госпитализацию в течение 30 дней после операции [63, 109, 183]. Частота несоблюдения ПУВ согласно данному определению составляет 18–40% [63, 109].

В качестве причин несоблюдения ПУВ авторы чаще всего указывают старческий возраст, ASA ≥ 3 , большой объём внутривенной инфузии, открытую операцию или конверсию, позднее удаление мочевого катетера, активизацию после 1 ПОД [63, 109, 159, 183]. В качестве независимых предикторов увеличения продолжительности госпитализации более 11 дней авторы отмечают выполнение ГЭ, продолжительность операции более 5 часов и кровопотерю более 50 мл [210]. 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 [93].

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% [89]. 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 [149]. 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 [159, 239].

1.4 Международный опыт применения программы ускоренного восстановления в хирургии рака желудка

Для изучения результатов применения ПУВ в мире проведён поиск полнотекстовых публикаций на английском языке с 01.01.2010 по 31.12.2020 гг. по базам данных PubMed, Elsevier, Embase, Cochrane по ключевым словам «gastric cancer», «gastrectomy», «enhanced recovery after surgery», «ERAS», «fast-track». При первичном поиске российских исследований ПУВ по электронным базам eLibrary, КиберЛенинка по ключевым словам «рак желудка», «гастрэктомия», «ускоренная реабилитация», «программа ускоренного восстановления» найдено только одно ретроспективное исследование В. Э. Хороненко и соавт. [34]. Поэтому поиск был расширен с использованием ключевых слов «рак пищевода» «эзофагэктомия», «резекция пищевода». 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 эффективности ПУВ в хирургии РЖ, опубликованных европейскими или американскими авторами, не обнаружено.

Всего проанализировано 27 исследований: 15 РКИ, проведённых в странах Азии (10 из Китая, 2 из Южной Кореи, 2 из Японии, 1 из Индии), и 12 исследований ПУВ после операций на желудке и пищеводе (7 из РФ, 2 из Польши, 1 из США, 1 из Канады и 1 из Италии). Соответствие исследований стандарту ПУВ представлено в таблицах 1 и 4

приложения Б. Характеристики исследований и результаты лечения представлены в таблицах 2, 3, 5, 6 приложения Б.

Представленные протоколы ПУВ отличаются друг от друга 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 (12/15 исследований), отказ от рутинного дренирования брюшной полости (10/15 исследований), лапароскопический доступ (10/15 исследований) и минимизация лапаротомного разреза (7/15 исследований). Протоколы ПУВ предусматривали питьё жидкостей с 0–1 ПОД, начало перорального питания с 1–2 ПОД.

В европейских исследованиях соблюдение специфических для хирургии РЖ рекомендаций имеет ограниченный характер. Сроки начала питания, по данным российских авторов, составили 5 ПОД после проведения рентгеноскопии пищевода, по данным европейских авторов питание возобновлялось до 3 ПОД. 6 групп европейских исследователей применяли лапароскопический доступ [29, 31, 69, 79, 188, 190]. Отказ от рутинной установки зондов входил в протокол ПУВ в 3 исследованиях [69, 79, 188]. Средняя частота отказа от установки зондов и дренирования брюшной полости составила около 50% [79].

Предоперационная коррекция питательного статуса является одним из немногих корригируемых факторов риска развития осложнений до операции. Тем не менее только в 2 исследованиях из Азии протоколы ПУВ включали проведение предоперационной коррекции алиментарной недостаточности [79, 99]. Среди европейских исследований предоперационная НП входила в протоколы ПУВ в 7 исследованиях [5, 10, 28, 29, 34, 69, 79]. Однако U. Romario et al. отметили, что нутритивная поддержка проводилась только у 5,6% пациентов при наличии исходной алиментарной недостаточности (NRS-2002 ≥ 3 баллов) у 24% пациентов [79]. Иммунное питание в периоперационном периоде входило в протокол ПУВ в исследованиях R. Tanaka et al. и F. Romario et al. [79, 210].

Парентеральное питание после операции входило в протокол ПУВ в 3 исследованиях из Азии и 4 исследованиях европейских авторов [5, 10, 29, 34, 76, 99, 210]. Энтеральное питание через еюностому проводили с 0–1 ПОД в исследованиях В.Э. Хороненко и И.А. Тарасовой [29, 34]. Локальное обезболивание раны, в том числе с применением ТАР-блока, отмечено в 5 исследованиях из Азии [58, 76, 126, 168, 219] и 3 европейских исследованиях [28, 188, 190]. Применение КПА отмечено только в 4 исследованиях [99, 115, 152, 229].

Сроки наблюдения пациентов после выписки в 11 из 15 исследований азиатских авторов составили 4 недели. Из европейских авторов только в исследовании M. Pisarska et al. контакт с пациентами осуществлялся на 1 и 3 день после выписки [190].

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.

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, мультивисцеральных резекций, состояние после химио- или лучевой терапии. Безопасность и эффективность ПУВ для пожилых пациентов изучена в 3 исследованиях [57, 58, 154]. Только в публикации S. Cao et al. отмечено, что пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями проходили предоперационную подготовку и была возможна индивидуализация плана лечения [58].

Кроме того, только в 5 исследованиях из Азии группы сравнения включали пациентов после равнозначных по объёму операций [58, 76, 99, 115, 126]. Из этих исследований только в 2 эффективность и безопасность ПУВ изучена у пациентов после ГЭ: в исследовании F. Feng et al. — после ОГЭ [76] и в исследовании S. Cao et al. — после ЛГЭ у пожилых пациентов [58]. 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 [78, 210]. Только 2 исследования включали преимущественно пациентов с местно-распространённым РЖ [36, 168]. 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 [126, 152, 168].

Российские авторы, напротив, отмечают большую распространённость сопутствующих заболеваний в изучаемых группах пациентов [5, 10, 29, 31]. 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.

Таким образом, по результатам РКИ, проведённых в странах Азии, возможная польза ПУВ для соматически отягощённых пациентов остаётся неясной. Ограничено 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 оценивалась 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 2 исследованиях европейских авторов M. Pisarska et al. и U. Romario et al. оценивалась полнота соблюдения ПУВ [79, 190].

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 [57, 99, 126, 210].

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 3 исследованиях [58, 76, 210]. При этом только в 4 исследованиях осложнения приведены в соответствии с классификацией Клавье-Диндо [58, 99, 209, 210].

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 [115]. 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 [99].

Применение ПУВ не приводило к повышению частоты повторных госпитализаций. Только в исследовании J. Bu 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 [57].

В 6 исследованиях продемонстрирован экономический эффект ПУВ, заключающийся в статистически значимом снижении стоимости лечения по сравнению с традиционным

подходом [57, 76, 99, 154, 210, 219]. 2 исследования не показали статистически значимой разницы в стоимости лечения: исследование J. Bu et al. для пациентов старческого возраста и J. Kim et al. для лапароскопической ДРЖ [57, 126]. J. Hu et al. показали, что лапароскопический доступ, даже в сочетании с ПУВ, увеличивает затраты на лечение [99]. В исследовании G. Liu et al. у пациентов пожилого возраста стоимость лечения при стандартном подходе и открытом доступе была в 1,2 раза выше, чем при ПУВ в сочетании с лапароскопическим доступом [154].

Влияние ПУВ на обмен веществ, питательный статус и состав тела продемонстрировано в 4 исследованиях [78, 152, 154, 210]. ПУВ способствовала сохранению массы тела и мышечной массы после операции [152, 210]. Другое исследование не показало преимуществ раннего начала ПП в отношении питательного статуса на основании показателей альбумина [78]. Влияние ПУВ и предоперационной углеводной нагрузки на инсулинорезистентность изучено в 3 исследованиях [29, 78, 152]. Показатель инсулинорезистентности (НОМА-индекс) в раннем послеоперационном периоде (на 1 и 4 ПОД) были ниже при ПУВ. Представленные результаты указывают на благоприятное влияние ПУВ на обмен веществ, инсулинорезистентность и сохранение массы тела.

Ряд авторов отмечают снижение воспалительных маркёров (лейкоцитоза, С-РБ, ИЛ-6) при соблюдении ПУВ [29, 58, 76, 99, 152, 154, 219]. В 3 других исследованиях авторы не выявили статистически значимой разницы в уровнях С-РБ, лейкоцитов, нейтрофилов при ПУВ и стандартном подходе [126, 168, 210]. В одном исследовании показано благоприятное влияние ПУВ на восстановление функции иммунной системы путём определения уровня экспрессии антигенов HLA-DR на моноцитах [58].

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.

В 2 исследованиях показано более высокое качество жизни при лечении в рамках ПУВ [126, 219]. В 3 исследованиях отмечено статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде в рамках ПУВ [76, 115, 219]. Напротив, в другом исследовании не выявлено статистически значимой разницы по показателям качества жизни, связанного со здоровьем [78]. Представленных результатов недостаточно для того, чтобы сделать выводы об улучшении качества жизни и уменьшении болевого синдрома при лечении в рамках ПУВ.

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 (www.who.int). 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%) [16]. 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%) [23].

Результаты применения ПУВ у пациентов пожилого и старческого возраста результаты неоднозначны [57, 58, 154]. Порог старческого возраста в разных исследованиях может составлять 70 или даже 65 лет [182]. Авторы 2 исследований указывают, что ПУВ может безопасно применяться у пожилых пациентов (старше 60 и 65 лет) [58, 154]. В этих исследованиях также 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 (16% и 3%), гастростаза (22% и 6%), динамической кишечной непроходимости (17% и 5%) и повторных госпитализаций (19% и 5%) [57]. 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 [182].

С возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, прямо пропорциональное риску послеоперационных осложнений [231, 242]. Однако при более высокой частоте послеоперационных осложнений пациенты старше 80 лет имеют сравнимую канцер-специфическую выживаемость [98]. У пациентов пожилого и старческого возраста постгастроэктомические нарушения на фоне сниженного резерва организма затрудняют адекватное восстановление и приводят к ухудшению качества жизни и функционального статуса в течение года после операции [23]. ПУВ для пациентов пожилого и старческого возраста должна включать дооперационную оценку сопутствующих заболеваний, операционного риска и возможность индивидуальной адаптации протокола [58]. 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 Медси (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 2 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 ЭEA. При оценке безопасности лапароскопического доступа и раннего начала перорального питания для адекватного сопоставления групп пациентов и устранения различий по исходным характеристикам 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. Изучено влияние каждого из применяемых элементов ПУВ и степени соблюдения ПУВ на развитие осложнений и на продолжительность госпитализации.

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 Клавье-Диндо, комплексный индекс осложнений) ПУВ проводилась

в 2 группах сравнения — при соблюдении ПУВ <62,5% и ≥62,5%. 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, определяли значения онкомаркёров СЕА, СА 19–9 и СА 72–4. Стадирование опухоли проводилось на основании данных компьютерной томографии (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 данным ЭГДС и КТ (cT1+N0M0 или cT1N+M0) в стандарт диагностики входила диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перitoneальных смывов. При отсутствии диссеминации опухоли по брюшине пациентам назначали три курса ПХТ по схемам ЕОХ, EOF или 4 курса 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 осматривались 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, велоэргометрия, 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 7-го издания (UICC TNM, 7th edition, 2009), с 2018 г. по классификации 8-го издания (UICC TNM, 8th edition, 2017). При анализе базы данных у всех пациентов стадирование опухолей проведено согласно 8-му изданию классификации TNM.

Оценка физического статуса

Оценка физического состояния пациентов перед операцией оценивалась с помощью классификации ASA (American society of anesthesiologists — Американское общество анестезиологов) (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – 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	Умирающий пациент. Операция по жизненным показаниям
ASA VI	Констатирована смерть мозга, органы удаляются для донорских целей

Оценка функционального статуса

Оценка функционального статуса пациентов проводилась с использованием шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Шкала ECOG оценивает уровень функционального состояния пациента в плане повседневной деятельности и физической активности (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Шкала оценки функционального статуса ECOG

Балл	Характеристика функционального статуса пациента
0	Полностью активен, способен выполнять всё, как и до заболевания
1	Неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять лёгкую или сидячую работу

Продолжение таблицы 2.2

Балл	Характеристика функционального статуса пациента
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

Оценка риска недостаточности питания

Исходная недостаточность питания оценивалась на амбулаторном этапе на основании оценки 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 2.3.

Таблица 2.3 – 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
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30–34,99	Ожирение первой степени
35–39,99	Ожирение второй степени
>40	Ожирение третьей степени (морбидное)

Скрининг NRS-2002 основан на двухэтапной оценке питательного статуса пациента. На первом этапе необходимо ответить «да» или «нет» на 4 вопроса:

1. ИМТ ниже $20,5 \text{ кг}/\text{м}^2$?
2. Была ли потеря массы тела в течение последних 3 месяцев?
3. Снизился 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 окончательный скрининг (таблица 2.4). Если ответ отрицательный на все вопросы, то необходима повторная оценка с недельным интервалом. Для пациентов перед большими операциями необходимо разработать индивидуальный план нутритивной поддержки. Скрининг NRS-2002 основан на степени и скорости потери массы тела и степени тяжести заболевания, отражающей повышенные потребности в питании.

Таблица 2.4 – Окончательный скрининг NRS-2002

Балл	Нарушения нутритивного статуса	Тяжесть заболевания
0	Нормальный нутритивный статус	Обычные потребности в питании
1 (лёгкая степень)	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, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гемодиализ, диабет, онкологические заболевания
2 (средняя степень)	Потеря более 5% массы тела за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + нарушение общего состояния или употребление 25–60% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Большие хирургические вмешательства на органах брюшной полости, инсульт, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания
3 (тяжёлая степень)	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

Индекс коморбидности Чарльсон

Для оценки сопутствующих заболеваний использовали индекс коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст (табл. 2.5). При вычислении индекса коморбидности Чарльсон суммируются баллы за возраст и сопутствующие заболевания. За каждые 10 лет жизни после 40 добавляется по 1 баллу: <50 лет — 0 баллов, 50–59 лет — 1 балл, 60–69 лет — 2 балла, 70–79 лет — 3 балла, ≥80 лет — 4 балла.

Таблица 2.5 – Расчет индекса коморбидности Чарльсон

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

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 9 пациентов при первичной диагностической лапароскопии были 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 в связи с рецидивом рака. 6 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 ПХТ. ПХТ реже проводилась у пациентов старческого возраста (46,7% у пациентов старше 75 лет и 64,4% у пациентов до 74 лет), с выраженным 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 2.6.

Таблица 2.6 – Характеристики исследуемой группы пациентов

Пол, абс. (%)	
М	64 (53,3)
Ж	56 (46,7)
Возраст (полных лет), M±SD	65,8±10,2
До 60 лет, абс. (%)	30 (25,0)
60–74 года, абс. (%)	60 (50,0)
75 лет и старше, абс. (%)	30 (25,0)

Продолжение таблицы 2.6

ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$	$26,1 \pm 4,5$
Дефицит массы тела (ИМТ $<18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$), абс. (%)	3 (2,5)
Норма (ИМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), абс. (%)	51 (42,5)
Избыточная масса тела (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), абс. (%)	50 (41,7)
Ожирение (ИМТ $>30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$), абс. (%)	16 (13,3)
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)	
0–1	95 (79,2)
2–3	25 (20,8)
Физический статус ASA (балл), абс. (%)	
2	66 (55,0)
3–4	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	46 (38,3)
Средняя треть тела	36 (30,0)
Нижняя треть тела	13 (10,8)
Тотальное поражение	6 (5,0)
Рак в культе желудка	2 (1,7)
Гистология, абс. (%)	
Высоко- и умереннодифференцированная аденоракцинома	58 (48,3)
Низко- и недифференцированная аденоракцинома	38 (31,7)
Перстневидноклеточный рак	16 (13,3)
Аденоракцинома без указания степени дифференцировки	8 (6,7)
ПХТ, абс. (%)	72 (60,0)
Стадия (cTNM, 8-е издание), абс. (%)	
I	22 (18,3)
II	18 (15,0)
III	69 (57,5)
IV	11 (9,2)

Продолжение таблицы 2.6

Стадия (рTNM, 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%) — 2 и более клинически значимых сопутствующих заболевания. Характер клинически значимых сопутствующих заболеваний представлен в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Характер клинически значимых сопутствующих заболеваний

Система органов	Абс.	%
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

Продолжение таблицы 2.7

Эндокринная		
Сахарный диабет	20	16,6
Ожирение	16	13,3
Патология 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 карбоксiperитонеума. 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 трансхилатальная резекция нижней трети пищевода. Расширенная лимфодиссекция с удалением парааортальных, аортокавальных и лимфоузлов нижнего средостения выполнена у 12 (10,0%) пациентов. Симультанные операции проведены у 5 (4,2%) пациентов, из них холецистэктомия у 2 пациентов (1,6%), пластика паховой грыжи у 2 пациентов (1,6%), пластика грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у 1 пациента (0,8%). У 1 пациента комбинированная операция выполнена лапароскопически с дистальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, атипичной резекцией 2 сегмента печени.

С целью стандартизации хирургической методики ЭEA в большинстве случаев (80,8%) формировали с помощью циркулярного шивающего аппарата EEA (Covidien-Medtronic). Технические сложности в процессе формирования ЭEA отмечены у 7 (7,2%) пациентов: неполные кольца анастомоза, разрыв стенки пищевода. Подробные характеристики проведённого лечения представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Характеристики проведённого хирургического лечения

Доступ, абс. (%)	
Открытый	110 (83,3)
Лапароскопический	20 (16,7)
Лимфодиссекция, абс. (%)	
D1+	8 (6,7)
D2	100 (83,3)
D2+	12 (10,0)
Расширенно-комбинированные операции, абс. (%)	
Сplenэктомия	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)
Симультанные операции, абс. (%)	
Холецистэктомия	2 (1,6)
Пластика вентральной грыжи	2 (1,6)
Пластика грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	1 (0,8)
Метод формирования анастомоза, абс. (%)	
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 [170]. Мероприятия, проводимые в рамках ПУВ, приведены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – 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 1 раз в день
Перед операцией	Отказ от предоперационного голодания и питьё прозрачного напитка за 2 часа до операции (при отсутствии нарушения эвакуаторной функции желудка) Отказ от механической подготовки кишечника Однократное внутривенное введение 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 назонональных зондов Дренирование зоны анастомоза 1 дренажом Установка эпидурального катетера (открытая операция) Экстубация в операционной по окончанию операции или в ближайшие часы в отделении реанимации Мультиodalная анальгезия с отказом от наркотических препаратов, контролируемая пациентом внутривенная анальгезия (аккупан) Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты Активизация и вертикализация с помощью медперсонала Питьё 200 мл прозрачной жидкости
1–2 ПОД	Мультиodalная анальгезия Активизация с инструктором лечебной физкультуры Цель-ориентированная инфузионная терапия Дробный приём 300–400 мл прозрачной жидкости и 200 мл изокалорических питательных смесей Удаление дренажей при объёме серозного отделяемого менее 200 мл Удаление мочевого катетера на 1 ПОД Контроль уровня С-РБ в плазме крови

Продолжение таблицы 2.9

3–5 ПОД	Мультиомодальная анальгезия, удаление эпидурального катетера Активизация с инструктором лечебной физкультуры Цель-ориентированная инфузационная терапия Контроль уровня С-РБ в плазме крови Дробный приём 600–1000 мл прозрачной жидкости и 200–400 мл изокалорических питательных смесей Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости Начало перорального питания хирургическим столом
6–8 ПОД	Переход на таблетированные обезболивающие препараты Прекращение инфузционной терапии, удаление внутривенного катетера Контроль уровня С-РБ в плазме крови Начало питания щадящим столом, расширение калоража до 1500–2000 ккал
6–9 ПОД	Планирование выписки при соответствии критериям выписки
После выписки	Контроль состояния пациентов регистратором отделения по телефону Аудит результатов

Критериями выписки являлись: адекватная анальгезия пероральными препаратами, активность пациента и способность к самообслуживанию, усвоемость перорального питания и возможность съедать более половины порции при питании общим столом, отсутствие патологических отклонений в физиологическом статусе или лабораторных анализах как минимум в течение 2 дней, отсутствие потребности в дополнительной инфузционной 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 4 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 ЭEA применялся циркулярный сшивающий аппарат EEA 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 субксифоидально 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. 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, пересекали пищевод и удаляли желудок через порт. В пищевод заводилась головка циркулярного сшивающего аппарата EEA 25 или 28 мм. Реконструктивный этап выполняли интракорпорально. Тощая кишка в 20 см от дуоденоюнального перехода пересекалась линейным сшивающим аппаратом. ЭEA формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата через минилапаротомию. При нарушении целостности колец ЭEA выполняли перитонизацию отдельными узловыми швами интракорпорально. Межкишечный анастомоз формировали вручную экстракорпорально. К ЭEA устанавливали один дренаж. Назоюнальные зонды устанавливались в начале освоения методики для проведения энтерального питания. При технических сложностях формирования ЭEA и опасениях хирурга формировали подвесную энтеростому по Витцелю для начала энтерального питания с 1 ПОД. В последующем от формирования энтеростомы отказались в связи с рядом осложнений (дислокации энтеростомической трубки, нагноение раны, случай неокклюзионного мезентериального некроза на 2 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 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 подвесная энтеростома по Витцелю на время проведения ПХТ.

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 1 дренаж к зоне анастомоза, который удаляли на 2–3 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 осуществлялась в первые часы после пробуждения с помощью инструктора лечебной физкультуры. Питьё прозрачных жидкостей начиналось либо в день операции, либо на следующий день. Сроки начала питания жидкой пищей или щадящим столом составляли от 3 до 6 дней.

Аналогично предложенной С. И. Ачкасовым методике разработана формула расчёта степени соблюдения ПУВ в зависимости от соблюдения каждого из специфических для хирургии РЖ элементов (табл. 2.10). Итоговая сумма баллов, соответствующая 100% степени соблюдения ПУВ, составила 8. Полнота соблюдения ПУВ у каждого пациента оценивалась в процентах от максимальной.

Таблица 2.10 – 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).

Соответствие количества выполненных элементов и степени (%) соблюдения ПУВ представлено в таблице 2.11

Таблица 2.11 – Соответствие количества выполненных элементов и степени (%) соблюдения программы ускоренного восстановления

Число выполненных элементов ПУВ	% 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 Клавье-Диндо (табл. 2.12). 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. За критерий выраженности хирургического стресса принят уровень С-РБ (мг/л) в группах пациентов без осложнений или с осложнениями I–II степени по Клавье-Диндо.

Таблица 2.12 – 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».

Продолжение таблицы 2.12

Степень	Критерии
II	Требуется лечение дополнительными препаратами, не указанными для I степени. Гемотрансфузия и полное парентеральное питание.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство
IIIa	Вмешательство без общей анестезии
IIIb	Вмешательство под общей анестезией
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС) *, требующие лечения в отделении интенсивной терапии
Iva	Недостаточность функции одного органа
Ivb	Полиорганская недостаточность
V	Смерть

Определение уровня С-реактивного белка в плазме крови

Определение уровня С-РБ в плазме крови проводилось на 2, 4 и 6 или на 1, 3 и 5 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 3–4 ПОД. Рутинная рентгеноскопия пищевода с водорастворимым контрастом не выполнялась, потому что данный метод обладает чувствительностью не более 50% в диагностике несостоятельности ЭЕА [40, 110]. Чувствительность КТ с глотком водорастворимого контраста при клиническом подозрении на несостоятельность анастомоза достигает 100% [40]. При подозрении на несостоятельность ЭЕА или другие осложнения выполняли КТ брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием 50 мл водорастворимого контраста Omnipack, 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 программе 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. 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% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [ИКР]. При сравнении средних величин в нормально распределенных 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 5). 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% доверительным интервалом (ОШ; 95% 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 подвержен влиянию факторов (конфаундеров), которые могут быть связаны как с воздействующим фактором, так и с исходом. Воздействие конфаундеров приводит к искажению результатов исследования. Метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching — PSM) рассчитывает с помощью бинарной логистической регрессии индекс соответствия (propensity score — PS), который определяет вероятность попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик [12]. В результате формируются 2 новые группы: основная группа и группа сравнения с равномерным распределением конфаундеров.

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% 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 (Se) и специфичности (Sp).

Дерево классификации

Дерево классификации, или дерево решений (CART — classification and regression tree, CHAID — chi-squared automatic interaction detection), является наглядным методом построения прогностической модели [56]. Метод позволяет предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к одному из двух 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 ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты. Корневой узел представляет собой всю исследованную выборку, терминальные узлы представляют собой лучшие окончательные решения.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты проведённого лечения

Медиана начала перорального питания составила 4 ПОД. Медиана продолжительности госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде составила 8 ПОД. Доля пациентов с осложнениями составила 58,3% (70 пациентов). Частота нехирургических осложнений (I и II степени) составила 27,5%, частота хирургических осложнений (Ша и Шб) — 20,5%, в том числе несостоятельности ЭЕА — 12,5% (15 пациентов). Частота развития осложнений и несостоятельности ЭЕА согласуется с результатами европейских авторов [46, 183]. 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 >III степени — у 3,1%, несостоятельность ЭЕА — у 0,72% при отсутствии летальных исходов [241].

Медиана степени осложнения по Клавье-Диндо была Ша 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 развились у 15 (12,5%) пациентов. Средние сроки развития несостоятельности составили 5 суток (3–8 суток). У 9 пациентов в связи с несостоятельностью ЭЕА и развитием перитонита выполнена релапаротомия. У 5 пациентов лечение заключалось в эндоскопическом стентировании зоны несостоятельности покрытым пищеводным стентом и установке назоинтестинального зонда для питания. У 1 пациента несостоятельность была клинически незначимой и потребовала прекращения перорального питания на 4 дня. 5 пациентов после релапаротомии при несостоятельности ЭЕА погибли в результате развития сепсиса и полиорганной недостаточности. У одной пациентки на 8 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% (8 пациентов). В то же время в исследовании из Японии этот показатель составил 2,7%, а в исследовании американских авторов — 14,2% [37, 44]. Обе группы исследователей отмечают среди факторов риска повторной госпитализации выполнение ГЭ и развитие послеоперационных осложнений.

В изученной группе пациентов причинами повторных госпитализаций были:

- абсцесс брюшной полости, потребовавший миниинвазивного дренирования;
- остшая спаечная кишечная непроходимость, разрешившаяся консервативно;

- состоявшееся кровотечение из ЭЕА на 2 день после выписки (9 ПОД);
- стриктура ЭЕА у 3 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 полиорганская недостаточность на фоне поздней несостоятельности культи ДПК и желчного перитонита.

Подробные результаты лечения пациентов представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – 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]
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	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	4 (3,3)
Летальные исходы	9 (7,5)
Несостоятельность ЭЕА	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)

В изученной группе пациентов частота несостоятельности ЭEA была выше при ЛГЭ (25,0%), чем при ОГЭ (10,0%), но различие было статистически незначимым ($p = 0,129$). У 97 (80,8%) пациентов в изученной группе для формирования ЭEA использовался циркулярный сшивающий аппарат. Статистически значимых различий частоты несостоятельности ЭEA в зависимости от способа формирования (ручной или аппаратный) не выявлено ($p = 0,484$). Частота несостоятельности ЭEA в зависимости от хирургического доступа и способа формирования представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Частота несостоятельности эзофагоэюноанастомоза в зависимости от доступа и способа формирования

Факторы		Несостоятельность ЭEA, абс. (%)		p
		Есть	Нет	
Доступ	Открытый	10 (10,0)	90 (90,0)	0,129
	Лапароскопический	5 (25,0)	15 (75,0)	
Способ формирования	Ручной	4 (17,4)	19 (82,6)	0,484
	Аппаратный	11 (11,3)	86 (88,7)	

Ряд исследователей из стран Азии также указывают на повышение частоты несостоятельности ЭEA при миниинвазивном доступе, но в этих исследованиях частота составляла около 2% [103, 127]. Низкая частота несостоятельности ЭEA после ЛГЭ объясняется большим опытом хирургов в высокопоточных центрах, преобладанием ранних форм РЖ, возрастом и антропологическими особенностями азиатской популяции пациентов с низкой распространённостью ожирения и тяжёлых сопутствующих заболеваний.

Применение циркулярных сшивающих аппаратов для формирования ЭEA оценивается неоднозначно. Исследование, проведённое в Национальном онкологическом центре Японии, показало, что при увеличении частоты формирования механических степлерных анастомозов 8% в 1985 г. до 100% в 1997 г. частота несостоятельности ЭEA снизилась с 20% до 0,8% в тот же период [175]. Результаты другого ретроспективного исследования указывают на то, что фактором риска несостоятельности анастомоза после ЭЭ и ПРЖ является ручное формирование [194].

Аппаратное формирование ЭEA повышает воспроизводимость методики и делает её доступной для хирургов на начальных этапах обучения. В то же время, возможные технические недостатки циркулярных сшивающих аппаратов, нарушение кровоснабжения краёв анастомозируемых органов увеличивают частоту несостоятельности ЭEA [47]. K. Migita

et al. Показали, что технические сложности при формировании циркулярного степлерного ЭEA отмечены у 6,1% пациентов, несостоятельность ЭEA развилась у 30% из этой группы [167].

В отечественной литературе большой опыт использования циркулярных сшивающих аппаратов ПКС-25 и СПТУ обобщён в статье С. В. Волкова (245 из 747 пациентов). Несостоятельность ЭEA отмечена у 13 пациентов (5,3%), что обусловлено, по выводам автора, техническими неполадками аппарата в начале освоения данной методики, низкой реактивностью организма у пациентов пожилого и старческого возраста, осложнённым характером опухоли [9]. В исследованной группе пациентов высокая частота несостоятельности ЭEA при использовании циркулярных сшивающих аппаратов также могла быть обусловлена начальными этапами прохождения кривой обучения и возможными техническими недостатками циркулярных сшивающих аппаратов.

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

При сравнении групп пациентов в зависимости от выбора 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. При этом не выявлено статистически значимых различий по тяжести осложнений по Клавье-Диндо, комплексному индексу осложнений. Различия в скорости функционального восстановления обусловлены продолжительностью операции и объёмом резекции органов. Также не выявлено различий в уровне С-РБ при неосложнённом течении послеоперационного периода. Отсутствие статистически значимой разницы в частоте осложнений после ОГЭ (42,9% и 34,0% соответственно, $p = 0,408$) также показано в европейском исследовании, включившем 96 пациентов после ПХТ [226].

Уменьшение сроков функционального восстановления и госпитализации у пациентов после ЛГЭ по сравнению с ОГЭ могло быть обусловлено тем, что при ОГЭ чаще выполнялись расширенно-комбинированные операции ($p = 0,003$). Большой объём операционной травмы при ОГЭ с мультивисцеральной резекцией замедлял сроки послеоперационного восстановления. 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 ИМТ, индекса коморбидности Чарльсон, ASA, исходной алиментарной недостаточности, проведения ПХТ не выявлено. Статистически значимого

влияния клинической стадии, локализации опухоли на выбор хирургом лапароскопического доступа не отмечено.

Онкологическая адекватность лапароскопического доступа подтверждается количеством удалённых лимфоузлов >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, кровопотеря) на результаты лечения проведено формирование сравнимых групп пациентов с помощью метода псевдорандомизации. В программе SPSS v. 23.0 с помощью метода логистической регрессии были рассчитаны значения коэффициента псевдорандомизации PS (propensity score). Распределение значений коэффициента псевдорандомизации статистически значимо различалось в исследуемой группе пациентов в зависимости от вида доступа ($p = 0,001$), что было обусловлено влиянием конфаундеров. Среднее значение коэффициента PS составило $0,1538 \pm 0,0636$. При формировании групп сравнения 80 наблюдений удалены из группы пациентов, оперированных лапаротомным доступом. С помощью метода подбора пары 1:1 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1 были сформированы две группы сравнения по 20 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устранены исходные различия между группами.

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, $p = 0,047$). Статистически значимых различий между группами ЛГЭ и ОГЭ по частоте и тяжести послеоперационных осложнений не выявлено. Выявлены статистически значимые различия по уменьшению продолжительности госпитализации в пользу лапароскопического доступа ($p = 0,047$). Статистически значимых различий по максимальной степени тяжести осложнений по Клавье-Диндо и значению комплексного индекса осложнений между группами не выявлено. Частота внутрибрюшных абсцессов после открытых и лапароскопических операций не различалась. При ЛГЭ чаще, чем при ОГЭ, отмечался панкреатит (20% и 6,0% соответственно, $p = 0,047$). Частота летальных исходов и повторных госпитализаций статистически значимо не различалась в зависимости от типа доступа. После ОГЭ было 5 повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки, в группе ЛГЭ — 3 ($p = 0,105$). Причины повторных госпитализаций после ЛГЭ: ранняя спаечная кишечная непроходимость, состоявшееся кровотечение из ЭEA, структура ЭEA.

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) [187, 188]. Хирурги из высокопоточных центров в Азии отмечают меньшую продолжительность лапароскопических операций по сравнению с открытыми [154]. В исследованиях из Китая среднее время лапароскопических операций на желудке около 140 мин. [36, 154].

Уровень С-РБ как показателя хирургического стресса при неосложнённом течении послеоперационного периода был статически значимо ниже на 4 ПОД после ЛГЭ, чем после ОГЭ (медиана 102,0 и 118,0 мг/л соответственно, $p = 0,044$).

Подробные результаты сравнения групп по исходным характеристикам и результаты лечения до и после выполнения псевдорандомизации представлены в таблицах 3.3 и 3.4.

Таблица 3.3 – 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 = 20)	p
Пол, абс. (%)						
М	12 (60,0)	52 (52,0)	0,454	12 (60,0)	11 (55,0)	0,751
Ж	8 (40,0)	48 (48,0)		8 (40,0)	9 (45,0)	
Возраст (полных лет), Me [ИКР]	66,0 [60,0; 74,0]	64,5 [55,5; 73,5]	0,480	66,0 [60,0; 74,0]	66,0 [60,5; 71,5]	0,157
ИМТ (кг/м ²), Me [ИКР]	26,0 [24,0; 29,0]	26,0 [22,0; 29,0]	0,831	26,0 [24,0; 29,0]	26,5 [23,5; 30,0]	0,968
Функциональный статус ECOG (балл), абс. (%)						
0–1	17 (85,0)	78 (78,0)	0,763	17 (85,0)	17 (85,0)	1,000
2–3	3 (15,0)	22 (22,0)		3 (15,0)	3 (15,0)	
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)	14 (70,0)	1,000
>3 (высокий риск)	7 (35,0)	27 (27,0)		7 (35,0)	6 (30,0)	
ASA, абс. (%)						
2	10 (50,0)	56 (56,0)	0,632	10 (50,0)	9 (45,0)	0,752
3–4	10 (50,0)	44 (44,0)		10 (50,0)	11 (55,0)	
ПХТ, абс. (%)	12 (60,0)	60 (60,0)	0,805	12 (60,0)	9 (45,0)	0,527
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]	0,076
R1 резекция, абс. (%)	0 (0,0)	4 (3,3)	1,000	0 (0,0)	1 (5,0)	1,000

Продолжение таблицы 3.3

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 100)	p	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 20)	p
Стадия (cTNM), абс. (%)						
I	6 (30,3)	16 (16,0)	0,221	6 (30,0)	5 (25,0)	0,325
II	2 (10,0)	16 (16,0)		2 (10,0)	3 (15,0)	
III	12 (60,0)	57 (57,0)		12 (60,0)	10 (50,0)	
IV	0 (0,0)	11 (11,0)		0 (0,0)	2 (10,0)	
Локализация опухоли, абс. (%)						
КЭП+ верхняя треть тела	10 (50,0)	53 (53,0)	0,187	10 (50,0)	11 (55,0)	0,379
Средняя треть тела	10 (50,0)	26 (26,0)		10 (50,0)	5 (25,0)	
Нижняя треть тела	0 (0,0)	13 (13,0)		0 (0,0)	4 (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)	1 (5,0)	1,000
Метод формирования анастомоза, абс. (%)						
Аппаратный	19 (95,0)	78 (78,0)	0,118	19 (95,0)	17 (85,0)	0,605
Ручной	1 (5,0)	22 (22,0)		1 (5,0)	3 (15,0)	
Продолжительность операции (мин), Me [ИКР]	300,0 [247,5; 335,0]	247,5 [218,0; 300,0]	0,008*	300,0 [247,5; 335,0]	257,5[207,5; 320,0]	0,165
Кровопотеря (мл), Me [ИКР]	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0;200,0]	0,021*	50,0 [50,0; 100,0]	100,0 [50,0;100,0]	0,959

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

Таблица 3.4 – Результаты лечения 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 = 20)	p
Сроки удаления дренажей (сут.), Me [ИКР]	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,5; 4,0]	0,034*	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,919
Сроки начала питания (сут.), Me [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,696	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,04*
Сроки появления перистальтики (сут.), Me [ИКР]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,012*	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,303
Сроки отхождения газов (сут.), Me [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,001*	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,762
Сроки отхождения стула (сут.), Me [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,013*	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,346
Продолжительность госпитализации в ОРИТ (сут.), Me [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,544	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 [1,0; 1,0]	0,015*	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]	10,0 [9,0; 14,0]	0,001*	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; 8,0]	0,722	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,012*

Продолжение таблицы 3.4

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 100)	p	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 20)	p
Осложнения по Клавье-Диндо (все осложнения), абс. (%)						
I	0 (0,0)	12 (12,0)	0,214	0 (0,0)	2 (10,0)	0,487
II	4 (20,0)	17 (17,0)	0,751	4 (20,0)	2 (10,0)	0,661
IIIa	2 (10,0)	8 (8,0)	0,672	2 (10,0)	1 (5,0)	1,000
IIIb	2 (10,0)	13 (13,0)	1,000	2 (10,0)	4 (20,0)	0,661
IV	1 (5,0)	3 (3,0)	0,732	1 (5,0)	0 (0,0)	1,000
Летальные исходы, абс. (%)	3 (15,0)	6 (6,0)	0,171	3 (15,0)	2 (10,0)	1,000
Несостоятельность ЭEA, абс. (%)	5 (25,0)	10 (10,0)	0,129	5 (25,0)	4 (20,0)	1,000
Инфекционные осложнения (абсцесс, нагноение раны), абс. (%)	4 (20,0)	20 (20,0)	0,764	4 (20,0)	2 (10,0)	0,661
Пневмония, абс. (%)	0 (0,0)	7 (7,0)	0,594	0 (0,0)	3 (15,0)	0,231
Панкреатит, абс. (%)	4 (20,0)	6 (6,0)	0,011*	4 (20,0)	1 (5,0)	0,182
Комплексный индекс осложнений, Me [ИКР]	10,5 [0,0; 27,6]	8,7 [0,0; 30,8]	0,405	10,5 [0,0; 27,6]	4,3 [0,0; 23,5]	0,341
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (15,0)	5 (5,0)	0,128	3 (15,0)	1 (5,0)	0,640
Летальность (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,492	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Уровень С-РБ (мг/л) Me [ИКР] (неосложнённый послеоперационный период)						
2 ПОД	90,0 [75,0; 113,5]	102,0 [67,5; 129,0]	0,232	90,0 [75,0; 113,5]	106,5 [97,0; 127,0]	0,070
4 ПОД	108,0 [96,0; 127,0]	67,0 [45,0; 85,0]	0,475	102,0 [96,0; 127,0]	118,0 [65,0; 142,0]	0,044*

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

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

При сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала перорального питания (до 4 ПОД и после 5 ПОД) выявлено, что у пациентов при раннем начале перорального 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). Этот факт указывает на то, что развитие несостоятельности ЭЕА является специфическим осложнением после ГЭ, которое существенно увеличивает сроки начала ПП, а раннее начало перорального питания не приводит к увеличению частоты несостоятельности ЭЕА.

При сравнении групп пациентов в зависимости от сроков начала перорального питания по исходным характеристикам выявлены статистически значимые различия по индексу коморбидности Чарльсон ($p < 0,001$), 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. Среди пациентов, начавших пероральное питание до 4 ПОД, преобладали пациенты без выраженной исходной алиментарной недостаточности (NRS-2002 ≤ 3) (90,3%). 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 псевдоворандомизации. При использовании синтаксиса команд в программе SPSS v. 23.0 был создан случайный порядок наблюдений. С помощью метода логистической регрессии были рассчитаны значения коэффициента псевдорандомизации PS (propensity score). В изучаемой группе пациентов распределение значений коэффициента псевдорандомизации статистически значимо различалось в зависимости от сроков начала питания ($p < 0,001$), что было обусловлено влиянием конфаундеров (индекс коморбидности Чарльсон, наличие исходной алиментарной недостаточности, функциональный статус 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 были сформированы две группы сравнения по 35 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устраниены исходные различия между группами по исходным характеристикам пациентов.

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). Частота развития пневмонии, в том числе у пациентов старческого возраста с возможным нарушением глотания, статистически значимо не различалась в зависимости от сроков начала питания. При неосложнённом послеоперационном периоде выявлено статистически значимое снижение уровня С-РБ на 6 ПОД при раннем начале перорального питания ($p = 0,030$).

Результаты сравнения групп по исходным характеристикам и результаты лечения до и после выполнения псевдорандомизации представлены в таблицах 3.5 и 3.6.

Таблица 3.5 – 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. (%)						
2	39 (62,9)	27 (46,6)	0,098	18 (51,4)	22 (62,9)	0,469
3–4	23 (37,1)	31 (53,4)		17 (48,6)	13 (37,1)	
ПХТ, абс. (%)	37 (59,7)	35 (60,3)	0,941	20 (57,1)	22 (62,9)	0,808

Продолжение таблицы 3.5

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
Стадия (cTNM), 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), Me [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), Me [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 3.6 – Результаты лечения 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
Сроки появления перистальтики (сут.), Ме [ИКР]	2,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,016*	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,194
Сроки отхождения газов (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,001*	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,030*
Сроки отхождения стула (сут.), Ме [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,5; 6,0]	0,022*	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,030*
Продолжительность госпитализации (сут.), Ме [ИКР]	9,0 [8,0; 10,0]	12,0 [9,5; 15,5]	<0,001*	9,0 [8,0; 12,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,044*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]	0,558	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]	0,824
Осложнения по Клавье-Диндо (все осложнения), абс. (%)						
I	4 (6,5)	8 (13,8)	0,230	2 (5,7)	7 (20,0)	0,151
II	10 (16,1)	11 (19,0)	0,683	7 (20,0)	8 (22,9)	1,000
IIIa	2 (3,2)	8 (13,8)	0,048*	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356
IIIb	2 (3,2)	13 (22,4)	0,014*	3 (8,6)	7 (20,0)	0,306
IV	0 (0,0)	4 (6,9)	0,047*	0 (0,0)	2 (5,7)	0,493
Летальные исходы, абс. (%)	1 (1,6)	8 (13,8)	0,014*	1 (2,9)	1 (2,9)	1,000
Несостойчивость ЭЕА, абс. (%)	1 (1,6)	14 (24,1)	0,001*	2 (5,7)	4 (11,4)	0,428
Абсцессы, нагноения раны, абс. (%)	6 (9,6)	18 (31,0)	0,001*	3 (8,6)	8 (22,9)	0,188

Продолжение таблицы 3.6

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
Пневмония, абс. (%)	3 (4,8)	4 (6,9)	1,000	2 (5,7)	0 (0,0)	0,493
Пневмония у пациентов старческого возраста (n = 30), абс. (%)	1/10 (10,0)	1/20 (5,0)	0,764	1 (14,3)	0 (0,0)	0,438
Панкреатит, абс. (%)	3 (4,8)	7 (12,1)	0,195	1 (2,9)	2 (5,7)	0,643
Комплексный индекс осложнений, Me [ИКР]	0,0 [0,0; 20,9]	26,0 [8,7; 37,5]	<0,001*	0,0 [0,0–20,9]	20,9 [8,7; 33,7]	0,003*
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (4,8)	5 (8,6)	0,481	3 (8,6)	3 (8,6)	1,000
Летальные исходы (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	2 (3,2)	0,341	0 (0,0)	1 (2,9)	1,000
Уровень С-РБ (мг/л) Me [ИКР] (неосложнённый послеоперационный период)						
2 ПОД	98,0 [69,0; 119,0]	104,0 [69,5; 139,5]	0,115	102,0 [79,5; 119,0]	101,5 [89,0; 139,0]	0,428
4 ПОД	80,0 [49,0; 107,0]	115,0 [95,0; 158,0]	0,250	82,0 [62,0; 99,0]	107,0 [58,0; 128,0]	0,180
6 ПОД	76,0 [46,0; 100,0]	109,0 [77,5; 132,5]	0,167	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 2–3 ПОД с последующим снижением. При развитии осложнений происходило нарастание уровня С-РБ.

При сравнении уровней С-РБ в послеоперационном периоде уже с 1 ПОД отмечалась статистически значимая разница при неосложнённом послеоперационном периоде и развитии осложнений I–II степени по сравнению с осложнениями III–V степени. С 4 ПОД отмечалась статистически значимая разница при развитии осложнений I–II степени по сравнению с неосложнённым послеоперационным периодом. Статистически значимых различий в уровнях С-РБ при осложнениях I–II степени по сравнению с осложнениями IIIa–V степени не выявлено, что может быть обусловлено малым количеством пациентов в сравниваемых группах.

С-РБ является статистически значимым предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений. Уровень С-РБ коррелирует со степенью тяжести осложнения. Средние сроки развития осложнений составили 5 ПОД (2–10 ПОД). Таким образом, повышение уровня С-РБ в динамике позволило заподозрить развитие послеоперационных осложнений до развития клинических проявлений и принять соответствующие меры.

Результаты сравнения уровней С-РБ при разной степени тяжести осложнений представлены в таблице 3.7. Диаграммы распределения уровней С-РБ на 2, 4 и 6 ПОД в зависимости от степени тяжести осложнений представлены на рисунке 3.1.

С-РБ является чувствительным маркёром развития инфекционных осложнений. Его концентрация нарастает в зависимости от тяжести осложнения. В нашем исследовании уже с 1 ПОД отмечалась статистически значимая разница в уровнях С-РБ при развитии инфекционных осложнений и без них.

При развитии инфекционных хирургических осложнений (абсцессы, несостоятельность ЭЕА) уровень С-РБ был статистически значимо выше, чем при развитии инфекционных нехирургических осложнений (пневмония, динамическая кишечная непроходимость с синдромом системного воспалительного ответа, ПОПФ). Уровни С-РБ в зависимости от характера инфекционных осложнений представлены в таблице 3.8 и рисунке 3.2.

Таблица 3.7 – Сравнение уровней С-РБ (мг/л) в зависимости от степени тяжести осложнений по Клавье-Диндо

ПОД	Показатель С-РБ (мг/л), Мe [ИКР]						
	n	Нет осложнений (1)	n	Осложнения I-II ст. (2)	n	Осложнения III-V ст. (3)	p
1	13	48,0 [33,0; 67,0]	8	31,0 [25,5; 39,5]	9	104 [80,0; 114,0]	p = 0,005* p ₁₋₃ = 0,023* p ₂₋₃ = 0,003*
2	47	96,0 [67,5; 120,5]	29	103,00 [88,0; 127,0]	35	120,0 [109,0; 148,5]	p = 0,002* p ₁₋₃ = 0,003* p ₂₋₃ = 0,024*
3	14	95 [87,0; 111,0]	9	110 [98,0; 130,0]	20	136,5 [116,0; 207,5]	p = 0,019* p ₁₋₃ = 0,005* p ₂₋₃ = 0,040*
4	44	65,0 [43,5; 84,5]	28	109,5 [96,5; 133,5]	35	128,0 [103,5; 158,5]	p <0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ = 0,002*
5	16	49,0 [39,0; 66,5]	11	108,0 [92,5; 127,0]	22	172,0 [78,0; 212,0]	p <0,001* p ₁₋₂ = 0,001* p ₁₋₃ < 0,001*
6	13	50,0 [24,0; 67,0]	19	90,0 [62,0; 151,0]	25	145,0 [85,0; 167,0]	p <0,001* p ₁₋₂ = 0,005* p ₁₋₃ < 0,001*
7	5	29,0 [21,0; 36,5]	8	78,5 [69,5; 131,0]	16	153,5 [104,5; 204,0]	p = 0,010* p ₁₋₂ = 0,064 p ₁₋₃ = 0,027*
8	3	54,0 [37,0; 54,0]	10	89,5 [56,0; 115,0]	8	118,5 [102,0; 156,0]	p = 0,010* p ₁₋₂ = 0,071 p ₁₋₃ = 0,032*

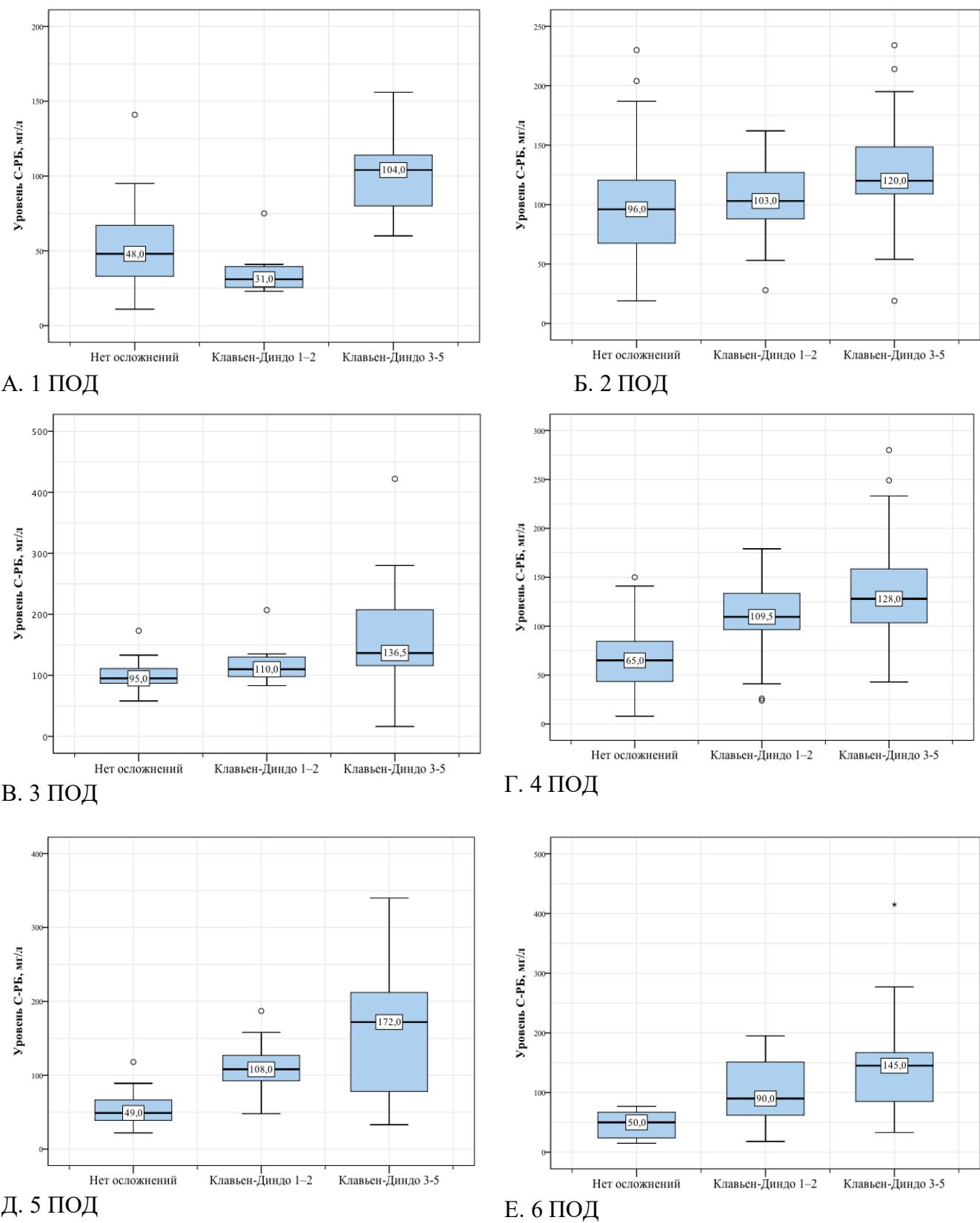


Рисунок 3.1 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести осложнения на 1–6 послеоперационный день

Таблица 3.8 – Сравнение уровней С-реактивного белка (мг/л) в зависимости от характера инфекционного осложнения

ПОД	Показатель С-РБ (мг/л), Ме [ИКР]								
	n	Нет инфекционных осложнений (1)	n	Нехирургические (2)	n	Хирургические (3)	n	Несостоятельность ЭЕА (4)	p
1	15	43,0 [32,0; 64,5]	6	33,5 [23,0; 41,0]	6	83,0 [66,0; 11,0]	3	109,0 [106,5; 132,5]	p = 0,005*, p ₂₋₃ = 0,005*
2	63	98,0 [70,5; 119,0]	19	119,0 [103,0; 139,0]	15	120,0 [109,0; 143,0]	13	123,0 [110,0; 149,0]	p = 0,002* p ₁₋₃ = 0,017*, p ₁₋₄ = 0,032*
3	20	105,5 [87,0; 126,5]	5	108,0 [98,0; 151,0]	8	149,5 [120,5; 207,5]	10	126,0 [112,0; 216,0]	p = 0,019*, p ₁₋₃ = 0,021*
4	60	69,5 [45,0; 99,5]	18	112,0 [103,0; 142,0]	16	143,5 [107,0; 165,0]	13	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	22	56,5 [41,0; 78,0]	8	107,5 [76,5; 141,5]	10	133,5 [106,0; 209,0]	9	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	23	60,0 [28,5; 76,0]	13	100,0 [86,0; 149,0]	8	150,5 [83,5; 183,5]	13	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	4	36,5 [21,0; 57,0]	7	81,0 [72,0; 105,5]	7	134,0 [100,0; 153,0]	9	203,0 [168,0; 221,0]	p = 0,01*, p ₁₋₄ = 0,043*, p ₂₋₄ = 0,047*
8	7	56,0 [54,0; 68,0]	8	102,5 [84,0; 114,5]	8	125,0 [102,0; 130,5]	8	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)

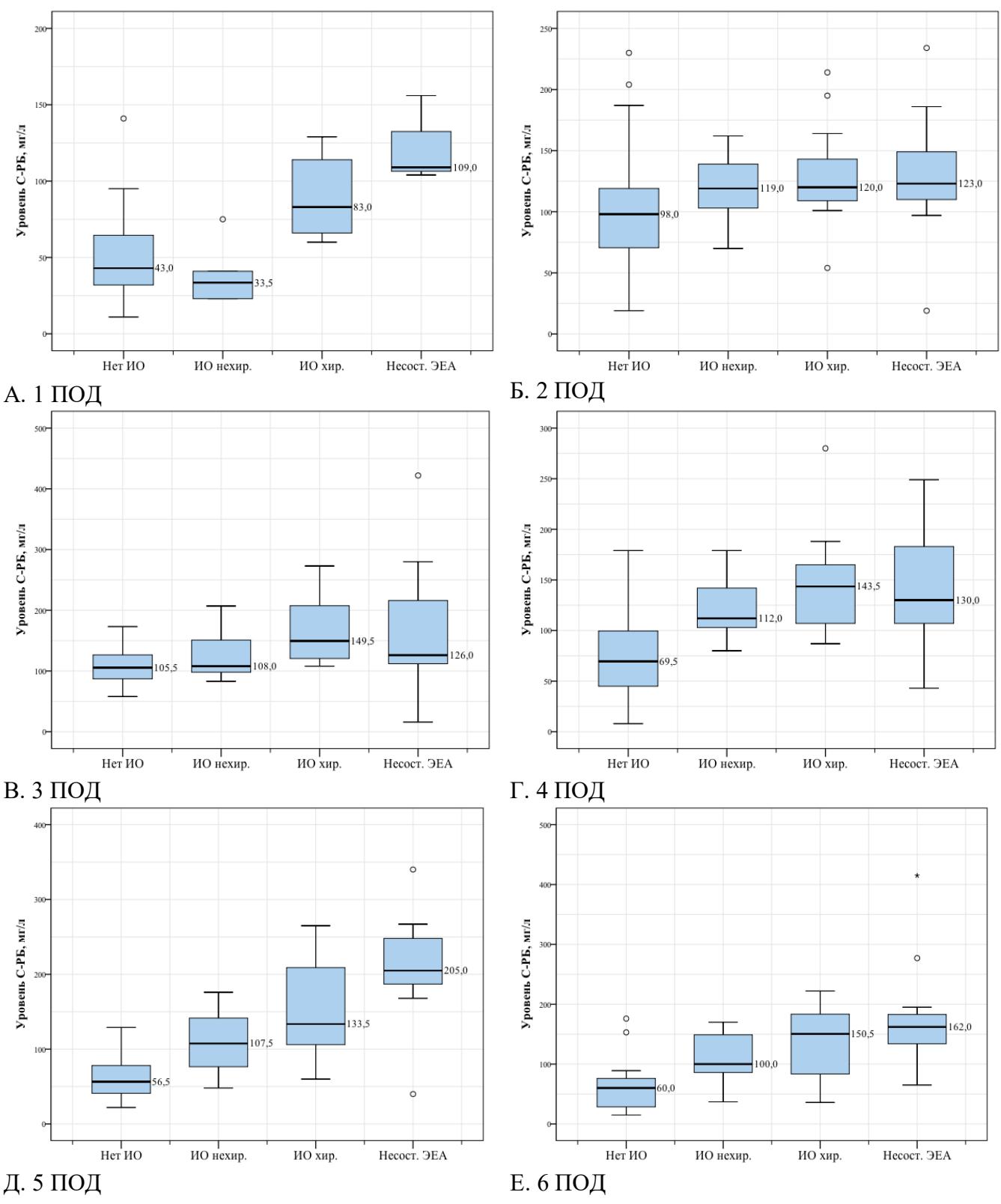


Рисунок 3.2 – Диаграммы распределения уровней С-реактивного белка при отсутствии инфекционных осложнений, при инфекционных нехирургических осложнениях, инфекционных хирургических осложнениях, несостоятельности эзофагоанастомоза на 1–6 послеоперационный день

В послеоперационном периоде отмечалось нарастание уровня С-РБ на 1–3 ПОД. При неосложнённом послеоперационном периоде с 3 ПОД происходило равномерное снижение уровня С-РБ. При развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА уже с 1 ПОД выявляли более высокий средний уровень С-РБ выше, чем при неосложнённом течении послеоперационного периода. При развитии осложнений уровень С-РБ нарастал с максимальными значениями на 4–6 ПОД. Определение уровня С-РБ в динамике имеет значение в выявлении послеоперационных 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 3.3.

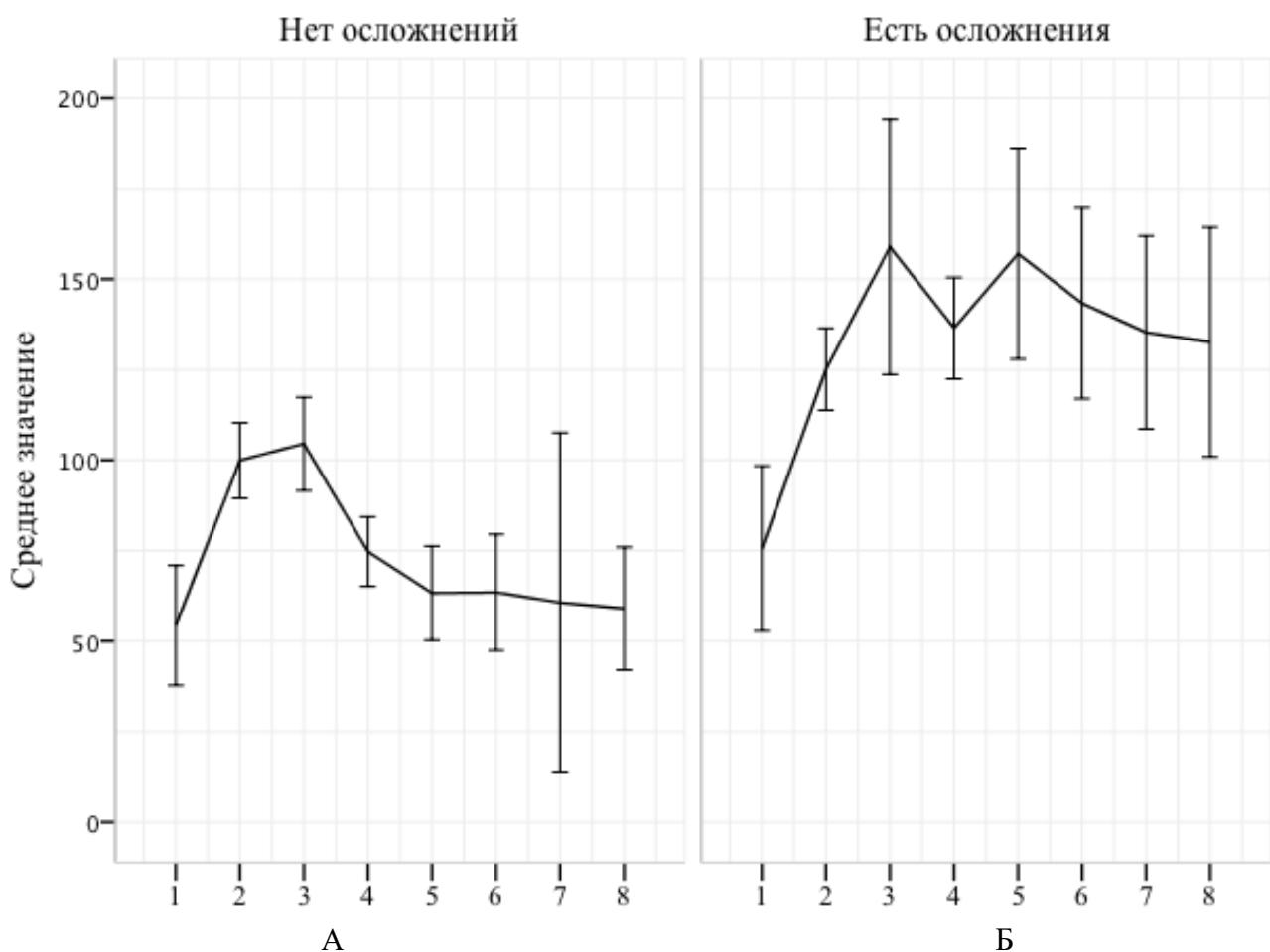


Рисунок 3.3 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при неосложнённом послеоперационном периоде (А) и при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоэноанастомоза (Б) (представлены средние значения и 95% ДИ)

Для поиска пороговых значений уровня С-РБ при инфекционных осложнениях проведён ROC-анализ (рис. 3.4).

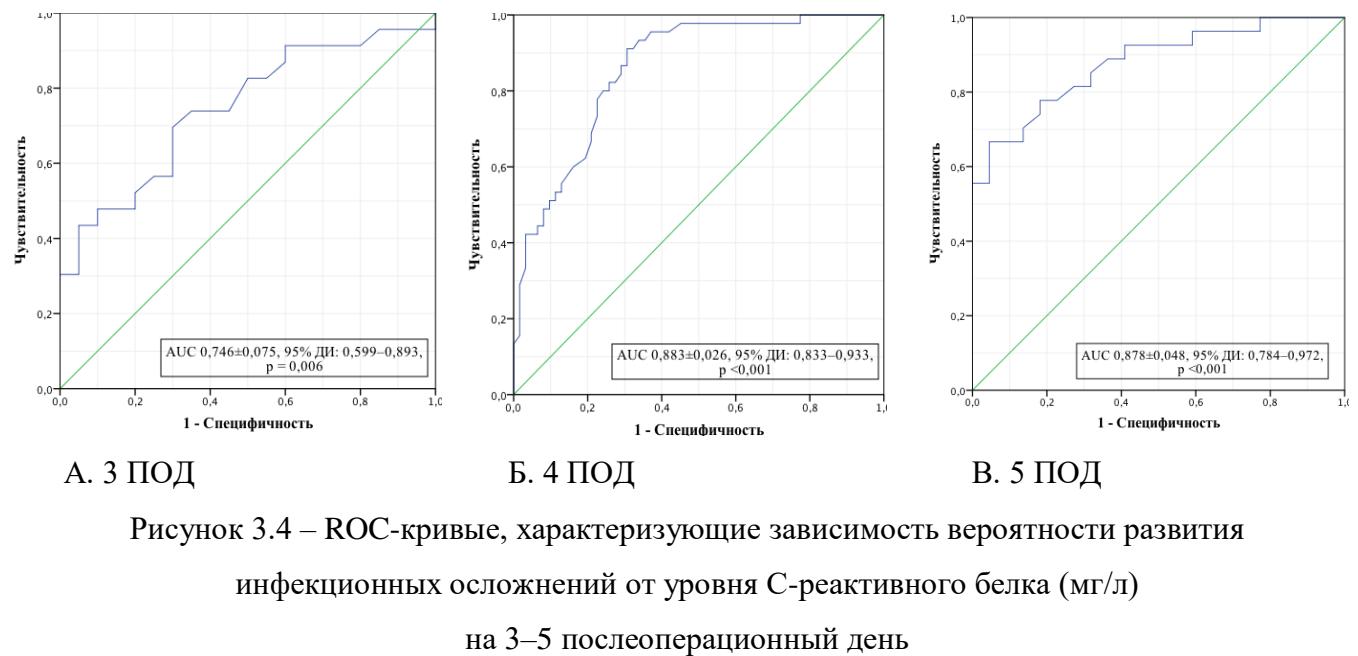


Рисунок 3.4 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-реактивного белка (мг/л) на 3–5 послеоперационный день

Наибольшей площадью под кривой (AUC) обладала ROC-кривая зависимости вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-РБ на 4 ПОД. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития инфекционных осложнений и уровня С-РБ на 4 ПОД составила $0,883 \pm 0,026$ с 95% 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.

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% 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 5 дней [4; 6], диапазон от 3 до 8 дней. Для поиска пороговых значений С-РБ на 4–6 ПОД при развитии несостоятельности ЭЕА проведён ROC-анализ (рис. 3.5).

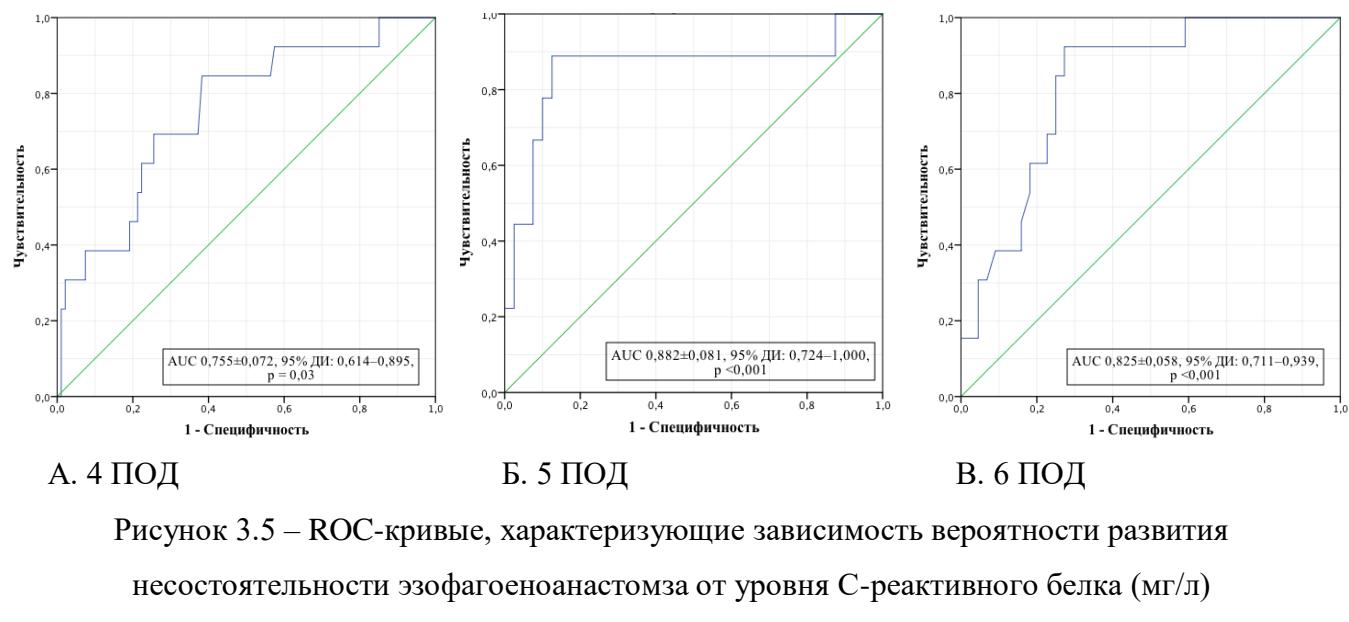


Рисунок 3.5 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития несостоятельности эзофагоеноанастомоза от уровня С-реактивного белка (мг/л) на 4–6 послеоперационный день

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития несостоятельности ЭЕА и уровня С-РБ на 5 ПОД, составила $0,882 \pm 0,081$ с 95% 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. 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 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, $p < 0,001$).

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

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

Высокой степенью соблюдения характеризовались: отказ от установки НИЗ (96,7%) и питьё жидкостей с 0–1 ПОД (91,7%). Для остальных элементов отмечена средняя степень соблюдения. Раннее начало перорального питания отмечено у 51,7% пациентов, предоперационная нутритивная поддержка проводилась у 51,7% пациентов. При наличии исходной алиментарной недостаточности (67 пациентов) у 51 (76,1 %) пациентов проводилась нутритивная поддержка. Удаление дренажей до 2 ПОД было отмечено только у 38 (31,7%) пациентов. 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 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)
Раннее питьё 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:	
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]

Примечание:

**Продолжительность: ОГЭ: ≤ 250 мин / >250 мин; ЛГЭ: ≤ 300 мин / >300 мин

*** Кровопотеря: ОГЭ: ≤150 мл / >150 мл; ЛГЭ: ≤100 мл / >100 мл

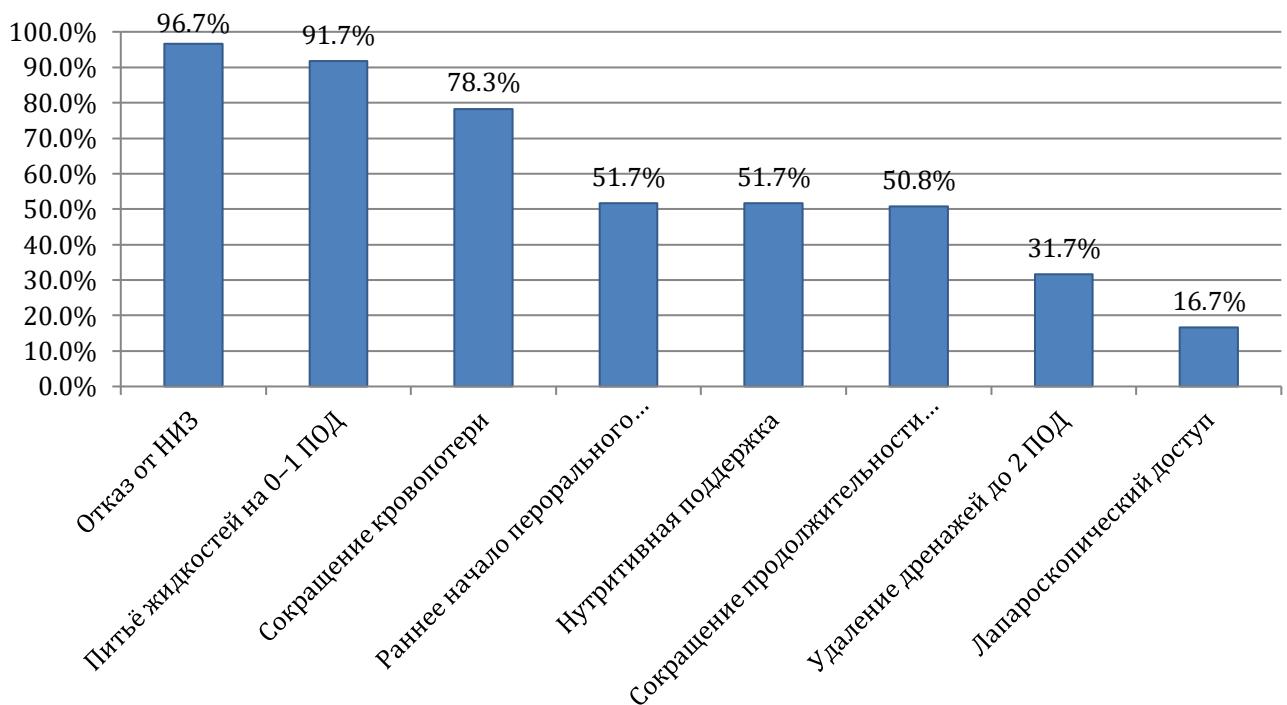


Рисунок 4.1 – Частота соблюдения отдельных элементов программы ускоренного восстановления

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

Элементы ПУВ	Соблюдение ПУВ $\geq 62,5\%$ 71 (59,2%)	Соблюдение ПУВ $< 62,5\%$ 49 (40,8%)	p
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

Продолжение таблицы 4.2

Элементы ПУВ	Соблюдение ПУВ $\geq 62,5\%$ 71 (59,2%)	Соблюдение ПУВ $< 62,5\%$ 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*

Примечание: * 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

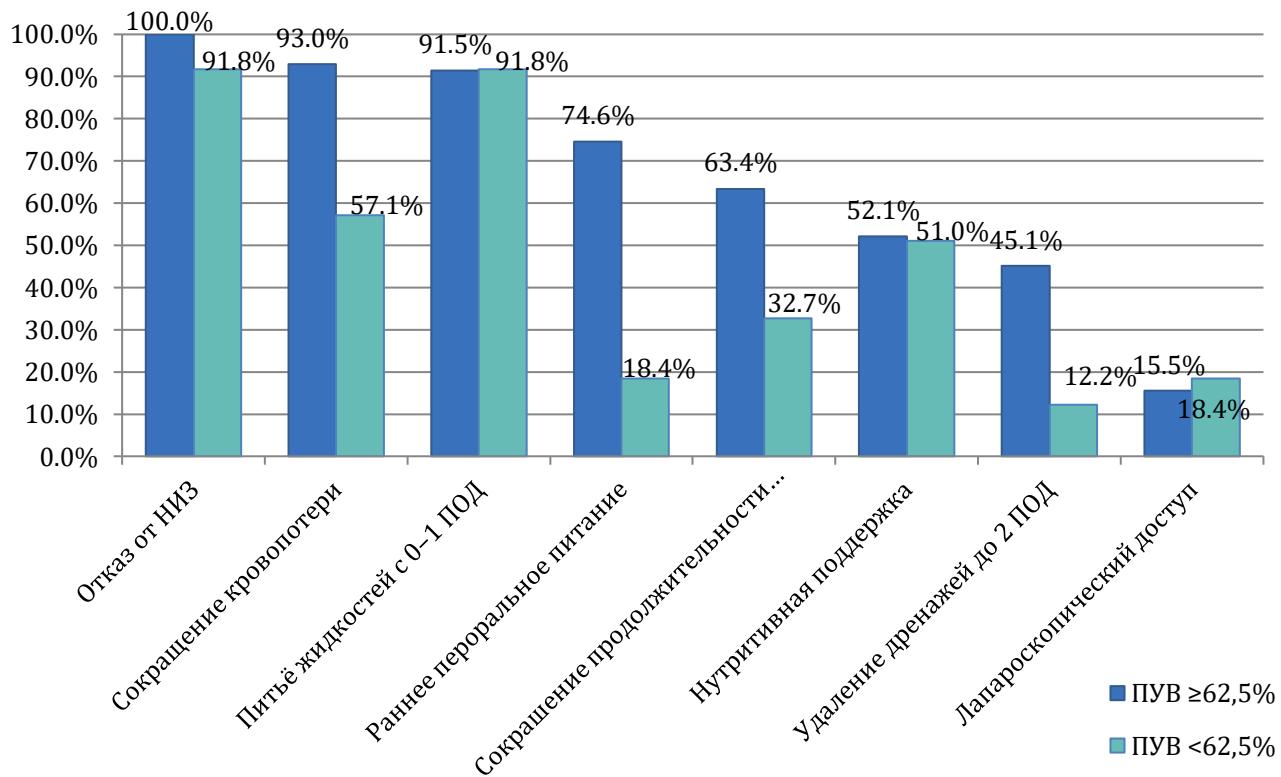


Рисунок 4.2 – Частота соблюдения элементов программы ускоренного восстановления

На начальном этапе освоения соблюдение ПУВ на 62,5% и более было отмечено только у 38,0% пациентов. В последующие годы доля пациентов со степенью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ достигла 68%. Одновременно отмечено снижение частоты осложнений с 66,7% до 52,6% и

тяжёлых осложнений (Шв степени по Клавье-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±SD	Доля пациентов с соблюдением ПУВ ≥62,5%, абс. (%)	Доля пациентов с осложнениями, абс. (%)	Доля пациентов с осложнениями ≥3b, абс. (%)
2014	51,9±13,3	8 (38,1)	14 (66,7)	6 (28,6)
2015	59,2±12,1	16 (53,3)	18 (60)	7 (23,3)
2016	59,6±10,2	34 (68,0)	28 (56)	11 (22,0)
2017–2019	61,9±12,1	13 (68,4)	10 (52,6)	4 (21,1)

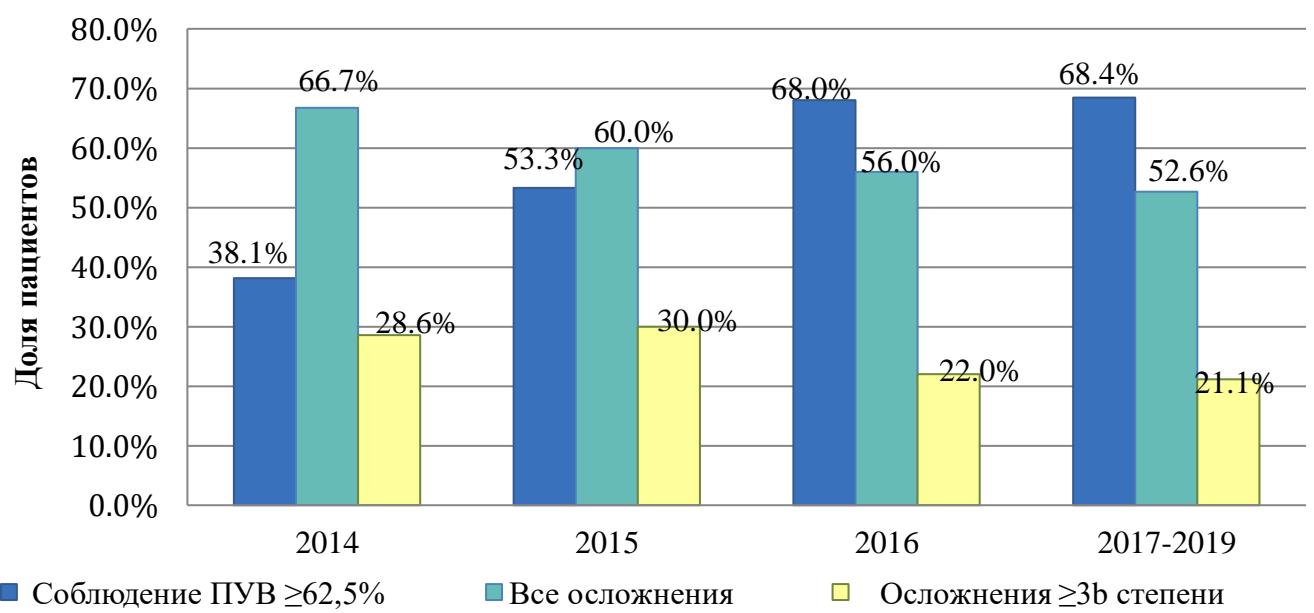


Рисунок 4.3 – Динамика степени соблюдения программы ускоренного восстановления и доли пациентов с осложнениями

Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей: внедрение ПУВ — это равномерный процесс. 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 [114]. 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 [88, 186].

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

Изначальный оптимизм, что ПУВ снижает частоту и степень тяжести послеоперационных осложнений, по мере появления большого количества публикаций с результатами ПУВ сменился сомнениями, что именно осложнения являются причиной отклонения от ПУВ. Например, длительное стояние дренажа в зоне операции без клинической необходимости увеличивает риск локальных осложнений. С другой стороны, длительное стояние дренажа может быть обусловлено лимфореей или ПОПФ. Раннее начало перорального питания стимулирует восстановление функции кишечника, но при развитии лимфореи или послеоперационного пареза кишечника начало перорального питания откладывается на несколько дней. С учётом неоднозначной причинно-следственной связи между степенью соблюдения ПУВ и осложнениями целесообразно оценивать как влияние степени соблюдения ПУВ на степень тяжести осложнений, так и влияние степени тяжести осложнений на степень соблюдения ПУВ.

Оценка влияния степени соблюдения ПУВ на осложнения проведена 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 ($\geq \text{IIIb}$ 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). 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 в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% 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*

Продолжение таблицы 4.3

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
Соблюдение ПУВ ≥62,5%	-2,120	0,120 (0,046–0,314)	<0,001*	-0,002	0,998 (0,222–4,478)	0,998
Осложнения ≥3b степени по Клавьеен-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 ≥62,5%	-2,931	0,053 (0,019–0,149)	<0,001*	-2,931	0,053 (0,019–0,149)	<0,001*

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

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

Влияние отдельных компонентов ПУВ на осложнения оценено в однофакторной и многофакторной логистической регрессионных моделях. Выявлено, что независимыми предикторами уменьшения всех осложнений являлись уменьшение продолжительности операции (ОШ = 0,224, 95% ДИ 0,080–0,624) и раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95% 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. Независимыми предикторами уменьшения числа тяжёлых осложнений ($\geq 3b$ по Клавьеен-Диндо) являлись уменьшение кровопотери (ОШ = 0,259, 95% ДИ 0,083–0,806) и раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95% ДИ 0,018–0,189). Уменьшение кровопотери снижало шансы развития тяжёлых осложнений в 4 раза, раннее начало питания — в 6,5 раза.

Лапароскопический доступ, раннее удаление дренажей, отказ от установки НИЗ не оказывали статистически значимого влияния на шансы развития осложнений. 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 соблюдения компонентов программы ускоренного восстановления

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% 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
Питьё 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

Продолжение таблицы 4.4

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
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
Питьё 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*

Примечание: * 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

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 (4.1):

$$Y_{\text{под}} = 25,079 - 2,644 * X_{\text{пув}}, \quad (4.1)$$

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

Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , полученная модель (4.1) 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 4.4.

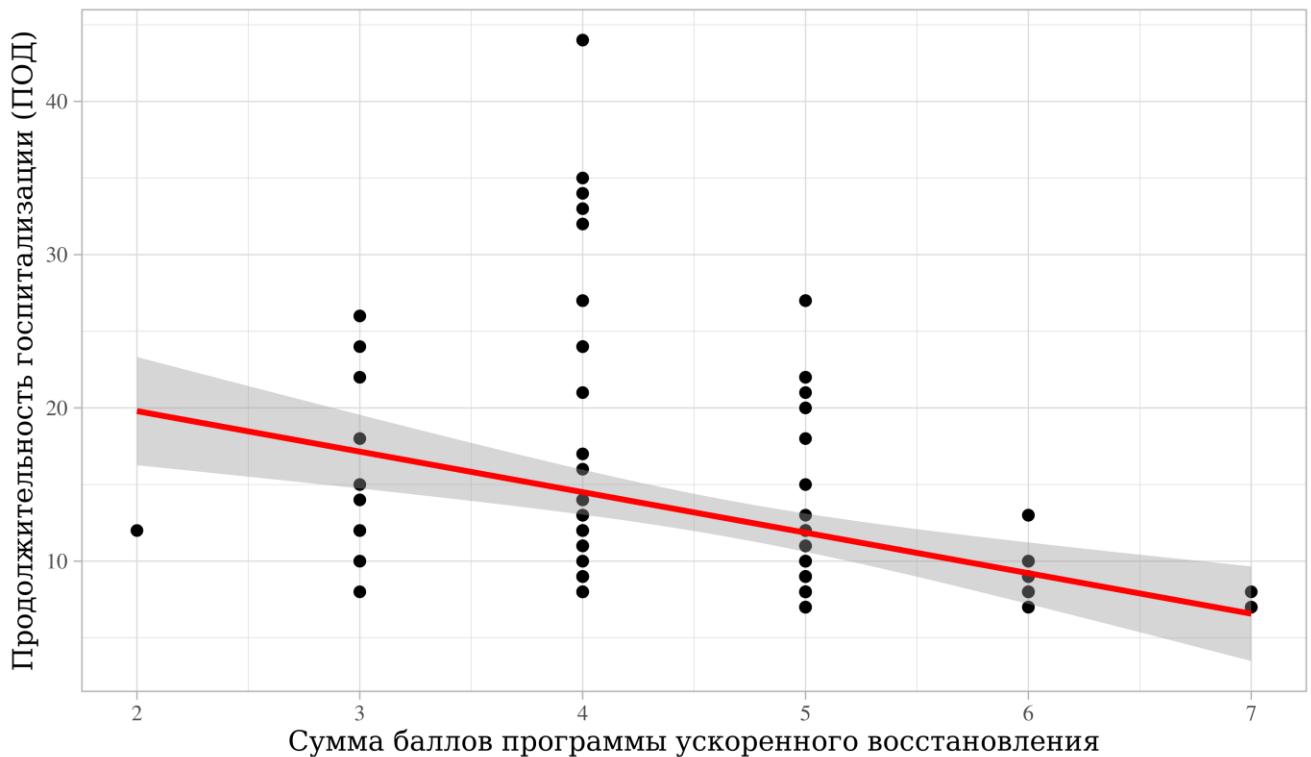


Рисунок 4.4 – График регрессионной функции зависимости продолжительности госпитализации от суммы баллов программы ускоренного восстановления

Для оценки уровня хирургического стресса проведено сравнение уровней С-РБ на 2, 4 и 6 ПОД при неосложнённом течении послеоперационного периода при высокой и низкой степени соблюдения ПУВ. На 2 и 4 ПОД отмечались статистически значимые различия

в уровнях С-РБ при высокой и низкой степени соблюдения ПУВ. На 6 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), Me [ИКР]				
	N	Соблюдение ПУВ <62,5%	N	Соблюдение ПУВ ≥62,5%	p
2	24	101,0 [80,0; 134,50]	23	85,0 [51,0; 112,0]	0,041*
4	22	88,5 [59,0; 109,0]	22	63,0 [37,0; 80,0]	0,029*
6	12	58,5 [35,5; 81,5]	14	50,0 [21,5; 76,5]	0,923

* 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 с высокой степенью соблюдения ПУВ преобладали пациенты с низкой степенью риска. Для таких пациентов характерна низкая частота осложнений. 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.

В исходных группах пациентов статистически значимо различались сроки 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^б степени, и несостоятельности ЭЕА ($p = 0,001$). Комплексный индекс осложнений был ниже при высокой степени соблюдения ПУВ (0,0 и 40,6, $p < 0,001$).

Для устранения влияния конфаундеров и формирования сопоставимых групп был использован метод псевдорандомизации. С помощью метода логистической регрессии были рассчитаны значения коэффициента псевдорандомизации (PS — «propensity score»). 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. Среднее значение коэффициента PS составило $0,6692 \pm 0,2310$. К пациентам из основной группы (соблюдение ПУВ $\geq 62,5\%$) были подобраны пациенты из группы сравнения (соблюдение ПУВ $< 62,5\%$) 1:1, соответствующие по исходным характеристикам без замены наблюдений. При формировании групп сравнения из основной группы были удалены 36 наблюдений, из контрольной группы — 14 наблюдений. Были сформированы 2 новые группы сравнения по 35 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устраниены исходные различия в характеристиках между группами.

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 по Клавье-Диндо, в том числе несостоятельности ЭЕА, не выявлено. Результаты сравнения групп по исходным характеристикам и ближайшие результаты лечения представлены в таблицах 4.6 и 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 ≥62,5% (n = 71, 59,2%)	Соблюдение ПУВ <62,5% (n = 49, 40,8%)	p	Соблюдение ПУВ ≥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), Ме [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), Ме [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, Ме [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. (%)						
≤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. (%)						
2	45 (63,4)	21 (42,9)	0,026*	17 (48,6)	15 (42,9)	0,811
3–4	26 (36,6)	28 (57,1)		18 (51,4)	20 (57,1)	
ПХТ, абс. (%)	42 (59,2)	30 (61,2)	0,820	16 (45,7)	16 (45,7)	1,000

Продолжение таблицы 4.6

Показатель	До псевдорандомизации			После псевдорандомизации		
	Соблюдение ПУВ ≥62,5% (n = 71, 59,2%)	Соблюдение ПУВ <62,5% (n = 49, 40,8%)	p	Соблюдение ПУВ ≥62,5% (n = 35)	Соблюдение ПУВ <62,5% (n = 35)	p
Расширенно-комбинированная операция, абс. (%)	24 (33,8)	22 (44,9)	0,219	12 (34,3)	17 (48,6)	0,33210
Стадия (cTNM), 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)	

* Различия статистически значимы (p <0,05)

Таблица 4.7 – Сравнение результатов лечения 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
Сроки начала питания (сут.), Me [ИКР]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,5]	<0,001*	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,001*
Сроки появления перистальтики (сут.), Me [ИКР]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<0,001*	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,014*
Сроки отхождения газов (сут.), Me [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,048*	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,382
Сроки отхождения стула (сут.), Me [ИКР]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,045*	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,403
Продолжительность госпитализации в ОРИТ (сут.), Me [ИКР]	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001*	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,002*
Продолжительность госпитализации (сут.), Me [ИКР]	9,0 [8,0; 11,0]	13,0 [10,0; 23,0]	<0,001*	10,0 [8,0; 12,5]	13,0 [10,5; 21,0]	0,008*
Продолжительность госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде (сут.), Me [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	8,5 [8,0; 9,0]	0,727	8,0 [8,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	0,687
Осложнения по Клавье-Диндо (все осложнения), абс. (%)						
I	6 (8,5)	6 (12,2)	0,546	4 (11,4)	5 (14,3)	1,000
II	13 (18,3)	8 (16,3)	0,813	8 (22,9)	3 (8,6)	0,188
IIIa	4 (5,6)	6 (12,2)	0,314	4 (11,4)	4 (11,4)	1,000
IIIb	3 (4,2)	12 (24,5)	<0,001*	8 (8,6)	8 (22,9)	0,188
IV	1 (1,4)	3 (6,1)	0,015*	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356

Продолжение таблицы 4.7

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
Летальные исходы, абс. (%)	1 (1,4)	8 (16,3)	0,001*	1 (2,9)	7 (20,0)	0,055
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	2 (2,8)	13 (26,2)	<0,001*	1 (2,9)	2 (5,7)	0,280
Абсцессы, нагноения раны, абс. (%)	8 (11,3)	16 (32,6)	0,016*	8 (22,9)	11 (31,4)	0,592
Пневмония, абс. (%)	4 (5,6)	3 (6,1)	0,684	3 (8,6)	2 (5,7)	1,000
Панкреатит, абс. (%)	3 (4,2)	7 (14,3)	0,015*	1 (2,9)	7 (20,0)	0,055
Комплексный индекс осложнений, Me [ИКР]	0,0 [0,0; 20,9]	40,6 [20,9; 67,6]	<0,001*	8,7 [0,0; 26,1]	20,9 [8,7; 33,7]	0,091
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	4 (5,6)	4 (8,1)	0,438	2 (5,7)	4 (11,4)	0,673
Летальные исходы (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	2 (4,7)	0,108	0 (0,0)	2 (5,7)	0,493

* Различия статистически значимы (p <0,05)

4.5 Анализ причин невыполнения 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% 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). 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 (бинарный показатель) в зависимости от характеристик пациентов

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	Параметры			Параметры		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% 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 2 / 3 / 4	-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 0–3 / 4–5	-0,432	0,649 (0,522–0,807)	<0,001*	-0,327	0,721 (0,550–0,945)	0,018*
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

Для предсказания вероятности соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ или $< 62,5\%$ (бинарный исход) 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 выраженная алиментарной недостаточности имели обратную связь с вероятностью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$. 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 (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 (рисунок 4.5).

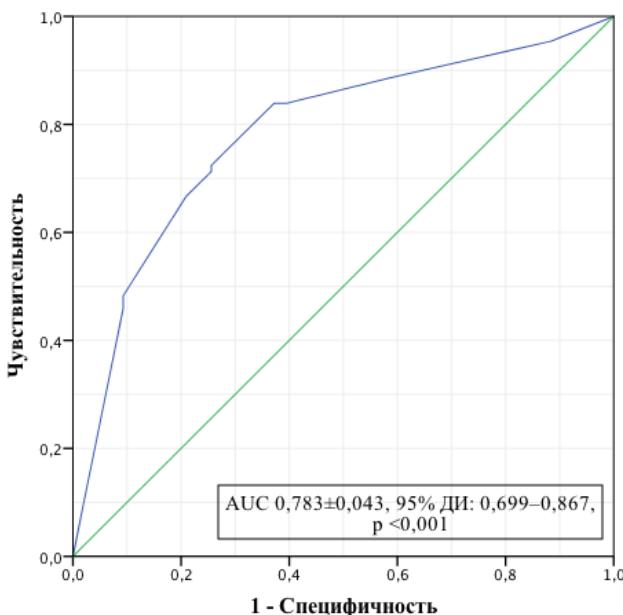


Рисунок 4.5 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления на $62,5\%$ и более в зависимости от индекса коморбидности Чарльсон и нутритивной недостаточности

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% 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.

Влияние степени тяжести осложнения на полноту соблюдения программы ускоренного восстановления

Проведена оценка влияния степени тяжести осложнений на степень соблюдения ПУВ (бинарный исход — менее 62,5% и 62,5% и более). Независимыми предикторами низкой степени соблюдения ПУВ по данным однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии стали осложнения III и IV степени тяжести по Клавье-Диндо. При развитии осложнений III степени тяжести шансы соблюдения ПУВ на 62,5% и более уменьшались в 11,7 раз ($\text{ОШ} = 0,085$, 95% 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 ($\text{ОШ} = 0,051$, 95% 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 4.9.

Таблица 4.9 – Переменные в составе однофакторной и многофакторной прогностических моделей степени соблюдения программы ускоренного восстановления $\geq 62,5\%$ в зависимости от степени тяжести послеоперационных осложнений

Степень тяжести осложнения	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	Параметры			Параметры		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	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
IIIa	-0,325	0,722 (0,193–2,708)	0,629	-0,961	0,382 (0,094–1,557)	0,180
IIIb	-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 соблюдения высокой степени соблюдения ПУВ, выполнено с помощью построения ROC-кривой (рис. 4.6).

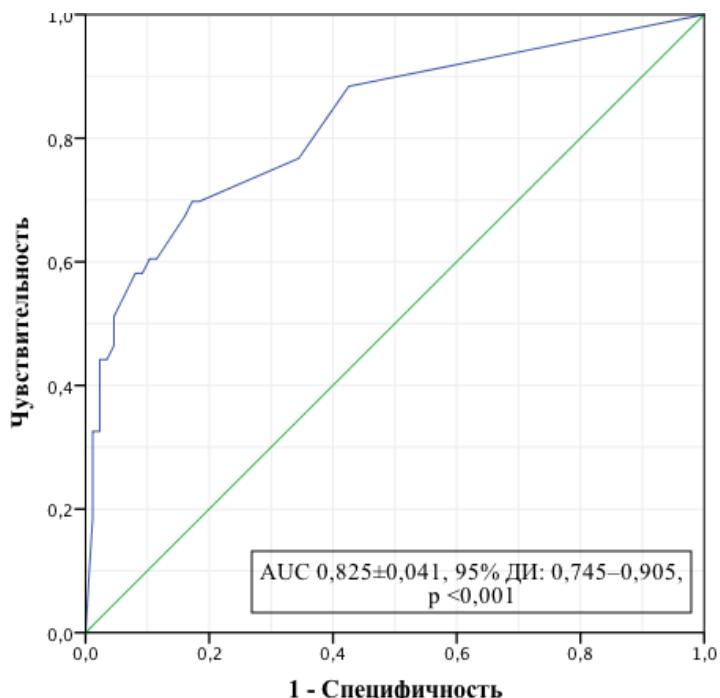


Рисунок 4.6 – ROC-кривая, описывающая изменения вероятности соблюдения программы ускоренного восстановления менее 62,5% в зависимости от комплексного индекса осложнений

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи степени соблюдения ПУВ и комплексного индекса осложнений, составила $0,825 \pm 0,041$ с 95% 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 1 осложнения Ша или 2 осложнений I степени и 1 осложнения II степени тяжести по Клавье-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 $\geq 24,3$ 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).

Факторы риска длительного пребывания в отделении реанимации и стационаре

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. В многофакторной модели бинарной логистической регрессии 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).

Независимыми предикторами продолжительности лечения более 10 дней стали: 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. 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).

В исследовании R. Tanaka et al. В качестве независимых факторов риска длительности госпитализации более 11 дней отмечены ГЭ, продолжительность операции более 5 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].

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.

Таблица 4.10 – Факторы риска пребывания в отделении реанимации более 1 сут.
и продолжительности госпитализации более 10 сут.

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
Пребывание в ОРИТ более 1 сут.						
Пол	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—5)	1,775	5,898 (1,605–21,672)	0,008*	1,948	7,017 (0,811–60,700)	0,077
97 ASA (2 / 3–4)	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 / ≥ 6	2,786	16,222 (2,009–131,014)	0,009*	2,221	9,219 (1,029–82,594)	0,047*
ПХТ	-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

Продолжение таблицы 4.10

Фактор	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	β	ОШ (95% ДИ)	p	β	ОШ (95% ДИ)	p
Пребывание в стационаре более 10 сут.						
Пол	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 (2 / 3—4)	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*
ПХТ	-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

Примечание: * 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

Прогностическая модель развития осложнений ≥За степени по Клавье-Диндо

Шансы соблюдения ПУВ на 62,5% и более уменьшались в 11 раз при развитии осложнений IIIа степени, в 11,7 раза при развитии осложнений IIIб степени и в 19,6 раза при развитии осложнений IV степени. В результате оценки влияния исходных характеристик пациентов на риск развития послеоперационных осложнений IIIа степени и выше с помощью метода CHAID было получено следующее дерево классификации (рис. 4.7). Чувствительность полученной модели составила 81,6%, специфичность 82,9%. Общая диагностическая значимость модели составила $82,5 \pm 3,5\%$.

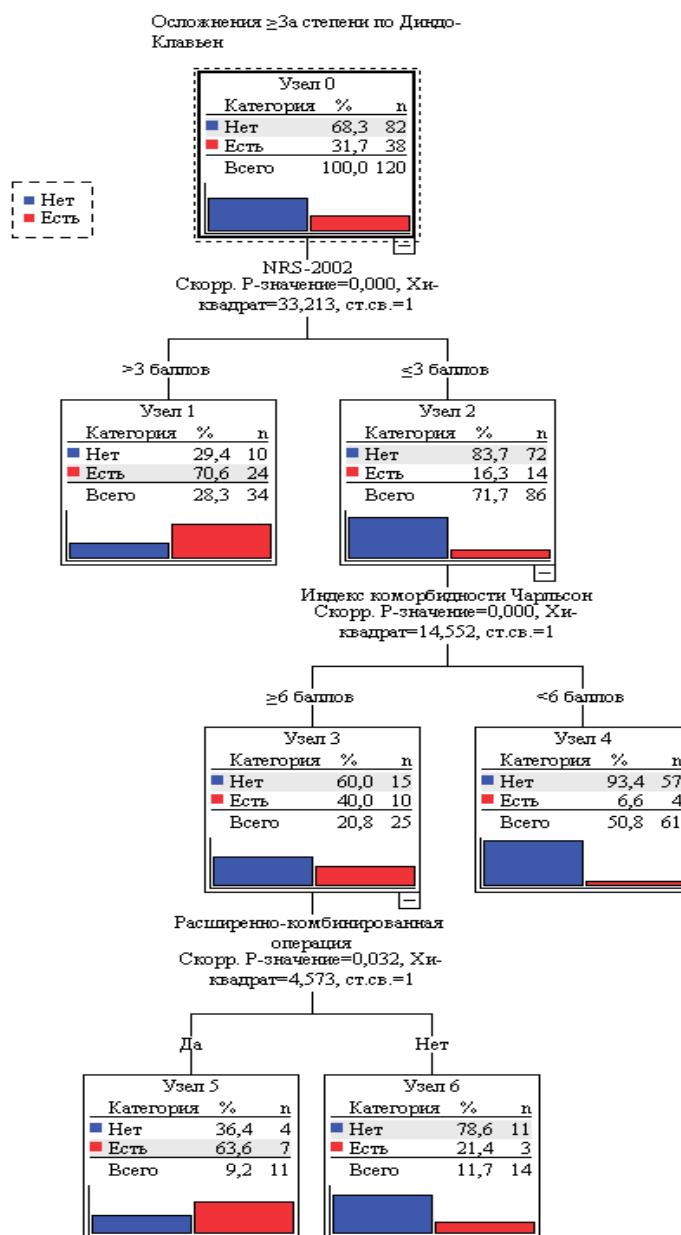


Рисунок 4.7 – Дерево классификации исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений IIIа степени и выше по Клавье-Диндо в зависимости от исходных характеристик

В результате проведённого анализа выделены 4 терминальных узла, характеристики представлены в таблице 4.11. Узлы 1 и 5 содержат пациентов с повышенным риском развития послеоперационных осложнений IIIа степени и выше по Клавье-Диндо.

Таблица 4.11 – Характеристика терминальных узлов, полученных в результате классификации пациентов по методу CHAID

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Осложнения IIIа 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 выявлены 2 группы риска развития послеоперационных осложнений IIIа 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 выраженным 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 IIIb степени и выше с помощью метода CHAID было получено следующее дерево классификации (рис. 4.8). Чувствительность полученной модели составила 78,6%, специфичность 89,1%. Общая диагностическая значимость модели составила $86,7 \pm 3,1\%$.

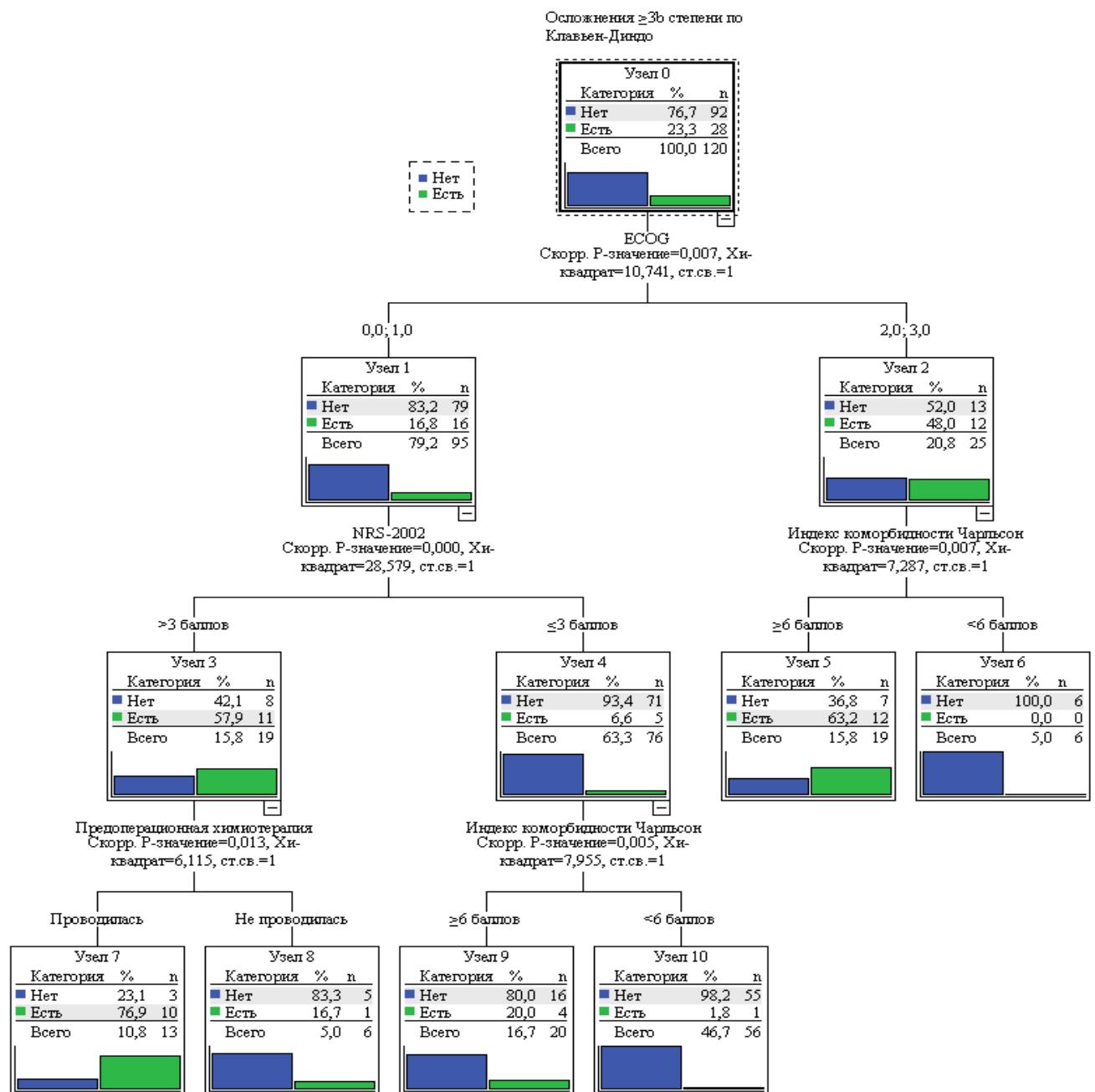


Рисунок 4.8 – Дерево классификации исследуемых пациентов по риску развития послеоперационных осложнений III_b степени и выше в зависимости от исходных характеристик

В результате проведённого анализа выделены 6 терминальных узлов, характеристики представлены в таблице 4.12. Узлы 7, 9 и 5 содержат пациентов с повышенным риском развития тяжёлых послеоперационных осложнений.

Таблица 4.12 – 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 ПХТ	13 (10,8)	10 (76,9)
8	ECOG 0–1 балла, NRS-2002 >3 баллов, ПХТ 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 3 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 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.

Выявление клинически значимых прогностических факторов риска развития послеоперационных осложнений и несоблюдения ПУВ на догоспитальном этапе позволяет адаптировать ПУВ для каждого конкретного пациента. 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 [136, 179, 203, 216, 239, 241]. 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.

Представленная модель указывает на необходимость комплексного анализа всех характеристик пациентов в периоперационном периоде. Исходная алиментарная недостаточность, являясь корrigируемым фактором риска, тем не менее 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 ПХТ в сочетании с исходной алиментарной недостаточностью значимо увеличивало риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений III степени и выше по Клавье-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, 15, 16, 85, 189]. При этом частота послеоперационных осложнений достигает 30%, а частота повторных операций — 10% [46, 191, 192, 208, 235]. Несостоятельность ЭEA сопровождается летальностью более 60% [48, 137].

Ряд исследований патофизиологических процессов в периоперационном периоде определил основные точки воздействия для снижения послеоперационных осложнений: уменьшение операционной травмы, адекватное обезболивание, предотвращение метаболических нарушений [49, 118, 119]. 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, ПХТ чаще выполняется ГЭ [46, 183]. 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 ПХТ. 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 (55,0%), с исходной алиментарной недостаточностью высокого риска (NRS-2002 >3 баллов) (28,3%), у 49,1% пациентов отмечалось более 2 сопутствующих клинически-значимых заболеваний. При послеоперационном стадировании опухоли III–IV стадии составили 41,7%. У 60,0% пациентов проводилась ПХТ. 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 2), без выраженной алиментарной недостаточности (NRS-2002 ≤ 3) 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 ≤ 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 5 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 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 5 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. [104, 220].

В хирургии РЖ своевременная диагностика инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА является основой принятия клинического решения о раннем начале перорального питания. С-РБ является чувствительным маркёром 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 2–3 ПОД, что согласуется с результатами метаанализа M. Adamina et al. [39]. При развитии осложнений уровень С-РБ уже с 1 ПОД был выше. Со 2–3 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. Сроки выявления осложнений составили 5 дней (со 2 по 10 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 2 ПОД пациенты начинали питание хирургическим столом. При снижении уровня С-РБ к 6–7 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 4 ПОД 100 мг/л (82,6% и 79,7% соответственно), а в отношении развития несостоятельности ЭЕА – 163 мг/л на 5 ПОД (90% и 91,1% соответственно). Медиана развития несостоятельности ЭЕА составила 5 ПОД. При повышении С-РБ выше 100 мг/л на 4 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 питья жидкостей (91,7%). Наименьшая частота отмечалась для раннего начала перорального питания (51,7%) и удаления дренажей до 2 ПОД (31,7%), что согласуется с результатами европейских авторов [183].

Определена полнота соблюдения ПУВ у каждого пациента. Полнота соблюдения ПУВ определялась в зависимости от полноты соблюдения специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ, 2 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 [2, 186]. 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, в том числе

в колоректальной хирургии [88, 114, 186]. Внедрение ПУВ — это постепенный процесс, улучшение приверженности программе происходит в течение времени.

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 [74]. В проведённом исследовании повышение степени соблюдения ПУВ на каждые 12,5% 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 ($\geq \text{IIIb}$ степени) в 19 раз (ОШ = 0,053, 95% ДИ 0,019–0,149). Полученные результаты коррелируют с данными L. Gianotti et al. [84].

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. [84].

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% ДИ 0,083–0,806), раннее начало питания (ОШ = 0,155, 95% 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 инфузционную терапию, раннее начало питания, отказ от опиоидов [84]. 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 IIIb (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 ЭEA (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 г. ($p = 0,017$), индекс коморбидности Чарльсон < 6 баллов ($p <0,001$), NRS-2002 ≤ 3 ($p = 0,012$), ECOG 1–2 ($p = 0,028$), ASA 2 ($p = 0,026$) .

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 ПУВ $\geq 62,5\%$ по сравнению с ПУВ $< 62,5\%$ 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 несостоительности ЭЕА. Аналогичные результаты представлены ранее A. Karran et al. И J. Desiderio et al. [69, 116].

Высокая степень соблюдения ПУВ характеризуется более низким уровнем С-РБ на 2 и 4 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 [58, 99, 219].

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 1 суток отмечены: повышение ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение) (ОШ = 4,781, 95% ДИ 1,332–17,157) и индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 9,219, 95% ДИ 1,029–82,594). Независимыми предикторами продолжительности лечения более 10 дней стали: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 3,886, 95% ДИ 1,432–12,738) и исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов (ОШ = 7,375, 95% ДИ 2,530–21,496). При лапароскопическом доступе шансы продолжительности лечения более 10 дней снижались в 6,25 раза (ОШ = 0,159, 95% ДИ 0,037–0,783). Независимыми предикторами низкой степени соблюдения ПУВ стали исходная алиментарная недостаточность (NRS-2002 > 3 баллов) и индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов. Исходная алиментарная недостаточность снижала шансы соблюдения ПУВ в 1,4 раза (ОШ = 0,721, 95% ДИ: 0,550–0,945), индекс коморбидности Чарльсон > 6 баллов — в 5 раз (ОШ = 0,202, 95% 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 3 группы риска развития послеоперационных осложнений >Ша степени по Клавье-Диндо: пациенты с исходной алиментарной недостаточностью NRS-2002 >3 баллов; пациенты с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон ≥6 баллов; пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, NRS-2002 ≤3 баллов и индексом коморбидности Чарльсон ≥6 баллов. Пациенты с исходной алиментарной недостаточностью NRS-2002 >3 баллов после ПХТ, с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон ≥6 баллов составляли группу риска развития осложнений IIIb степени и выше по Клавье-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 periоперационного ведения с учётом исходных факторов риска.

Таким образом, соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ безопасно при выполнении ГЭ. Безопасность ПУВ обеспечивается ранним выявлением послеперационных 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 ($\text{ОШ} = 17,3$, 95% ДИ: 7,352–40,583). Вероятность развития несостоительности эзофагоэзоноанастомоза существенно повышается при уровне С-реактивного белка выше 163 мг/л на 5 сутки после операции ($\text{ОШ} = 61,2$, 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, питьё 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 Клавье-Диндо ($\text{ОШ} = 0,053$, 95% ДИ: 0,019–0,149). Вероятность развития послеоперационных осложнений уменьшается при соблюдении каждого дополнительного специфического элемента программы ускоренного восстановления ($\text{ОШ} = 0,321$, 95% ДИ: 0,204–0,506). Факторами риска развития послеоперационных осложнений IIIa и IIIb степени и выше по Клавье-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 эзофагоэзоноанастомоза.
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 несоблюдения программы ускоренного восстановления и развития послеоперационных осложнений, диагностикой осложнений до развития клинических проявлений и изменением тактики лечения. Для пациентов из групп риска целесообразно разработать индивидуализированный подход в периоперационном периоде.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ	95% доверительный интервал
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЭ	Гастрэктомия
ДРЖ	Дистальная резекция желудка
ИМТ	Индекс массы тела
КТ	Компьютерная томография
ЛГЭ	Лапароскопическая гастрэктомия
НИЗ	Назоинтестинальный зонд
ОГЭ	Открытая гастрэктомия
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПОД	Послеоперационный день
ПОПФ	Послеоперационная панкреатическая фистула
ПОТР	Послеоперационная тошнота и рвота
ПУВ	Программа ускоренного восстановления
ПХТ	Предоперационная химиотерапия
РЖ	Рак желудка
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ТЭЛА	Тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДС (БЦА)	Ультразвуковое дуплексное сканирование (брахиоцефальных артерий)
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЭEA	Эзофагоэюноанастомоз
ЭКГ	Электрокардиография
Эхо-КГ	Эхокардиография
С-РБ	С-реактивный белок

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. 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. Суровегин // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6 – № 2 – С. 29-34. – doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-29-34.
3. Байдо, С.В. 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.
4. Букарев, А.Е. Анестезиологические аспекты протокола ускоренной реабилитации в хирургии брюшного отдела аорты / А.Е. Букарев, В.В. Субботин, С.А. Ильин, В.А. Сизов, С.А. Камнев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15 – № 3 – С. 5-13. – doi:10.21292/2078-5658-2018-15-3-5-13.
5. 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.
6. Вельков, В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В.В. Вельков // Лабораторная Медицина. – 2006. – № 8 – С.1-7.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Волкова, Е.Э. 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.

11. Галлямов, Э.А. Сравнение безопасности и эффективности применения методики ручного интракорпорального эзофагоэнteroанастомоза и аппаратного эзофагоэнteroанастомоза с использованием линейных шивающих аппаратов после лапароскопической гастрэктомии по поводу рака желудка / Э.А. Галлямов, М.А. Агапов, К.А. Донченко, Э.Э. Галлямов, В.В. Какоткин // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 4 – С. 11-17. – doi: 10.17116/hirurgia202004111.
12. Гржибовский, А.М. 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.
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 – doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
14. Губайдуллин, Р.Р. Периоперационная реабилитация: ERAS или профилактика PICS? / Р.Р. Губайдуллин, Е.В. Гусакова, В.В. Черемисов, Р.А. Рымарчук, В.В. Кулаков, О.Н. Черепанова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16 – № 2 – С. 67-74. – doi:10.21292/2078-5658-2019-16-2-67-74.
15. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с. – ISBN: 5-95340-183-3 р.
16. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2019. – 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3.
17. Клинические рекомендации “Периоперационная нутритивная поддержка.” / Общероссийская общественная организация “Федерация анестезиологов и реаниматологов,” 2017. – 1–41 с.
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, Р.Р. Губайдуллин, К.В. Лядов, Д.Н. Проценко, Ю.А. Шелыгин, М.Ш. Цициашвили. – Российское общество хирургов. Междисциплинарное научное хирургическое общество “Фаст Трак,” 2016. – 48 с. – doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
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 // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – Т. 2 – С. 50–55.
 21. Лейдерман, И.Н. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации / И.Н. Лейдерман, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских, С.В. Ломидзе, В.А. Мазурок, И.В. Нехаев, Э.М. Николаенко, А.В. Николенко, И.В. Поляков, А.В. Сытов, А.И. Ярошецкий // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – Т. 3 – С. 5-21. – doi:10.21320/1818-474x-2018-3-5-21.
 22. 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.
 23. Неред, С.Н. Качество жизни больных старческого возраста после хирургического лечения по поводу рака желудка / С.Н. Неред, И.С. Стилиди, Г.А. Рохов // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22 – № 6 – С. 313–315 – doi:10.18821/1028-9984-2017-22-6-313–315.
 24. Потапов, А.Л. Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса / А.Л. Потапов, А.Д. Дорожкин, С.В. Гамаюнов, В.Ю. Скоропад, И.И. Костюк, Д.Д. Кудрявцев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18 – № 6 – С. 114-121. – doi:10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121.
 25. Раевская, М.Б. Протокол улучшенной реабилитации в хирургии / М.Б. Раевская, Ю.С. Есаков, В.А. Сизов, Д.В. Ручкин, В.В. Казеннов // Высокотехнологичная медицина. – 2017. – Т. 2 – С. 37–44.
 26. Ручкин, Д.В. Эзофагэктомия в рамках протокола ускоренной реабилитации: проспективное одноцентровое исследование / Д.В. Ручкин, М.Б. Раевская, В.А. Сизов, М.Н. Ян // Высокотехнологичная медицина. – 2017. – Т. 3 – С. 63-64. – doi:10.1016/j.clnesp.2017.04.063.
 27. 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.
 28. Сизов, В.А. 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, С.А. Камнев, Д.В. Ручкин, В.В. Субботин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12 – № 6 – С. 16-23. doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-16–23.
29. Тарасова, И.А. Программа ускоренного выздоровления при реконструктивных операциях у пациентов с заболеваниями пищевода: дис. ... канд. мед. наук: 14.17.01 / Тарасова Ирина Александровна. М., 2017. – 129 с.
 30. Хасанов, А.Ф. Возможности применения концепции ускоренного восстановления после операции (Fast Track Surgery) в онкохирургии пищевода / А.Ф. Хасанов, Е.И. Сигал, В.Р. Трифонов, Н.А. Хасанова, Н.А. Баишева, Ш.Р. Габдулганиев // Поволжский онкологический вестник. – 2014. – Т. 4 – С 29–37.
 31. Хасанов, А.Ф. Программы ускоренной реабилитации после эзофагопластики при опухолях пищевода / А.Ф. Хасанов, Е.И. Сигал, В.Р. Трифонов, Н.А. Хасанова, Н.А. Баишева, И.М. Шаймуратов, Ш.Р. Губайдуллин, А.М. Сигал // Хирургия. – 2015. – Т. 2 – С. 37-43. – doi:10.17116/hirurgia2015237-43.
 32. Хатьков, И.Е. Лапароскопическая гастрэктомия при местно-распространенном раке желудка / И.Е. Хатьков, Р.Е. Израилов, О.С. Васнев, Б.А. Поморцев, Н.Е. Семенов, Е.В. Быстровская, В.В. Шадрова // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 2 – С. 8-12. – doi:10.17116/endoskop20182428.
 33. 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.
 34. Хороненко, В.Э. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургической практике / В.Э. Хороненко, В.М. Хомяков, Д.С. Баскаков, А.Б. Рябов, Ю.С. Донскова, А.А. Алексин // Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. – 2016. – Т. 12–1 – № 129 – С. 53-58. ISSN: 1727-2378.
 35. Черноусов, А.Ф. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при местно-распространенном и генерализованном раке желудка / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев, Н.М. Абдулхакимов, С.В. Осминин, А.В. Дулова // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 10 – С. 25-30. – doi:10.17116/hirurgia20171025-30.
 36. Abdikarim, I. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas / I. Abdikarim, X.-Y. Cao, S.-Z. Li, Y.-Q. Zhao, Y. Taupyk, Q. Wang // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21 – № 47 – Р. 13339-13344. – doi:10.3748/wjg.v21.i47.13339.
 37. Acher, A.W. Readmission Following Gastric Cancer Resection: Risk Factors and Survival /

- A.W. Acher, M.H. Squires, R.C. Fields, G.A. Poultides, C. Schmidt, K.I. Votanopoulos, T.M. Pawlik, L.X. Jin, A. Ejaz, D.A. Kooby, M. Bloomston, D. Worhunsky, E.A. Levine, N. Saunders, E. Winslow, C.S. Cho, G. Leverson, S.K. Maithel, S.M. Weber // Journal of Gastrointestinal Surgery. – Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016. – Vol. 20 – № 7 – P. 1284-1294. – doi:10.1007/s11605-015-3070-2.
38. Adachi, Y. Quality of life after laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. / Y. Adachi, T. Suematsu, N. Shiraishi, T. Katsuta, A. Morimoto, S. Kitano, K. Akazawa // Annals of surgery. – Lippincott, Williams, and Wilkins, 1999. – Vol. 229 – № 1 – P. 49-54. – doi: 10.1097/00000658-199901000-00006.
39. Adamina, M. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery / M. Adamina, T. Steffen, I. Tarantino, U. Beutner, B.M. Schmied, R. Warschcow // British Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 102 – № 6 – P. 590-598. – doi:10.1002/bjs.9756.
40. Aday, U. Examination of anastomotic leak with aqueous contrast swallow after total gastrectomy: Should it be carried out routinely? / U. Aday, E. Gündes, H. Çiyiltepe, D.A. Çetin, S. Gülmekz, A.S. Senger, K.C. Değer, M. Duman // Contemporary oncology (Poznan, Poland). – Termedia Publishing, 2017. – Vol. 21 – № 3 – P. 224-227. – doi:10.5114/wo.2017.70112.
41. Aoyama, T. 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, T. Hayashi, T. Yamada, T. Ogata, H. Cho // Gastric Cancer. – Springer Japan, 2019. – Vol. 22 – № 3 – P. 617-623. – doi:10.1007/s10120-018-0873-3.
42. Arends, J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology / J. Arends, G. Bodoky, F. Bozzetti, K. Fearon, M. Muscaritoli, G. Selga, M.A.E.A.E. van Bokhorst-de van der Schueren, M. von Meyenfeldt, G. Zürcher, R. Fietkau, E. Aulbert, B. Frick, M. Holm, M. Kneba, H.J.J. Mestrom, A. Zander, A. Zander, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) // Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 25 – № 2 – P. 245-259. – doi:10.1016/j.clnu.2006.01.020.
43. Arends, J. S3-Leitline 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 Sozialmedizin“ / J. Arends, H. Bertz, S. Bischoff, R. Fietkau, H. Herrmann, E. Holm, M. Horneber, E. Hüttnerer, J. Körber, I. Schmid, und das D.S. Committee // Aktuelle Ernährungsmedizin. – Vol. 40 – № 05 – P. e1-e74. – doi:10.1055/s-0035-1552741.
44. Asaoka, R. Risk factors for 30-day hospital readmission after radical gastrectomy: a single-

- center retrospective study / R. Asaoka, T. Kawamura, R. Makuuchi, T. Irino, Y. Tanizawa, E. Bando, M. Terashima // *Gastric Cancer*. – Springer Japan, 2019. – Vol. 22 – № 2 – P. 413-420. – doi:10.1007/s10120-018-0856-4.
45. Asti, E. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy / E. Asti, G. Bonitta, M. Melloni, S. Tornese, P. Milito, A. Sironi, E. Costa, L. Bonavina // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2018. – Vol. 403 – № 2 – P. 235-244. – doi:10.1007/s00423-018-1663-4.
46. Baiocchi, G.L. 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, G. Piessen, P.M. da Costa, J. V. Reynolds, H.J. Meyer, P. Morgagni, I. Gockel, L.L. Santos, L.S. Jensen, T. Murphy, D. D'Ugo, R. Rosati, U. Fumagalli Romario, M. Degiuli, W. Kielan, S. Mönig, P. Kołodziejczyk, W. Polkowski, M. Pera, P.M. Schneider, B. Wijnhoven, W.O. de Steur, S.S. Gisbertz, H. Hartgrink, J.W. van Sandick, M. Botticini, A.H. Hölscher, W. Allum, G. De Manzoni // *Annals of surgery*. – 2020. – Vol. 272 – № 5 – P. 807-813. – doi:10.1097/SLA.0000000000004341.
47. Baker, R.S. The Science of Stapling and Leaks / R.S. Baker, J. Foote, P. Kemmeter, R. Brady, T. Vroegop, M. Serveld // *Obesity Surgery*. – 2004. – Vol. 14 – P. 1290-1298. – doi:10.1381/0960892042583888.
48. Barchi, L.C. Esophagojejunal anastomotic fistula: a major issue after radical total gastrectomy / L.C. Barchi, M.F.K.P. Ramos, M.A. Pereira, A.R. Dias, U. Ribeiro-Júnior, B. Zilberstein, I. Cecconello // *Updates in Surgery*. – Springer International Publishing, 2019. – Vol. 71 – № 3 – P. 429-438. – doi:10.1007/s13304-019-00659-8.
49. Bardram, L. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition ad mobilisation / L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen, M. Crawford, H. Kehlet // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345 – P. 763-764. – doi:10.1016/s0140-6736(95)90643-6.
50. Basse, L. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care / L. Basse, J.E. Thorbøl, K. Løssl, H. Kehlet // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2004. – Vol. 47 – № 3 – P. 271-278. – doi:10.1007/s10350-003-0055-0.
51. Beamish, A.J. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery / A.J. Beamish, D.S.Y. Chan, P.A. Blake, A. Karran, W.G. Lewis // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 19 – P. 46-54. – doi:10.1016/j.ijsu.2015.05.021.
52. Berkelmans, G.H.K. 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, E.A. Kouwenhoven, M.J. Van Det, M. Nilsson, G.A.P. Nieuwenhuijzen, M.D.P. Luyer // *Annals of Surgery*. – 2020. –

Vol. 271 – № 1 – P. 41-47. – doi:10.1097/SLA.0000000000003278.

53. Beyer, K. 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, H. Seeliger, C.D. Heidecke, M.E. Kreis, M. Patrzyk // World Journal of Surgical Oncology. – World Journal of Surgical Oncology, 2019. – Vol. 17 – № 1 – P. 1-19. – doi:10.1186/s12957-019-1600-1.
54. Bozzetti, F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology / F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm, A. Micklewright, G. Zurcher, M. Muscaritoli, ESPEN // Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 28 – № 4 – P. 445-454. – doi:10.1016/j.clnu.2009.04.011.
55. Braga, M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery / M. Braga, O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon, A. Weimann, F. Bozzetti, ESPEN // Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 28 – № 4 – P. 378-386. – doi:10.1016/j.clnu.2009.04.002.
56. Brims, F.J.H. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis / F.J.H. Brims, T.M. Meniawy, I. Duffus, D. De Fonseka, A. Segal, J. Creaney, N. Maskell, R.A. Lake, N. De Clerk, A.K. Nowak // Journal of Thoracic Oncology. – 2016. – Vol. 11 – № 4 – P. 573-582. – doi:10.1016/j.jtho.2015.12.108.
57. Bu, J. Feasibility of Fast-Track Surgery in Elderly Patients with Gastric Cancer / J. Bu, N. Li, X. Huang, S. He, J. Wen, X. Wu // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Vol. 19 – № 8 – P. 1391-1398. DOI: 10.1007/s11605-015-2839-7 – doi:10.1007/s11605-015-2839-7.
58. Cao, S. Enhanced Recovery after Surgery in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Total Gastrectomy / S. Cao, T. Zheng, H. Wang, Z. Niu, D. Chen, J. Zhang, L. Lv, Y. Zhou // Journal of Surgical Research. – Elsevier Inc, 2021. – Vol. 257 – № 16 – P. 579-586. – doi:10.1016/j.jss.2020.07.037.
59. Carboni, F. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: Options of treatment / F. Carboni, M. Valle, O. Federici, G.B. Levi Sandri, I. Camperchioli, R. Lapenta, D. Assisi, A. Garofalo // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2016. – Vol. 7 – № 4 – P. 515-522. – doi:10.21037/jgo.2016.06.02.
60. Çetin, D.A. Risk factors and laboratory markers used to predict leakage in esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy / D.A. Çetin, E. Gündes, H. Çiyiltepe, U. Aday, O. Uzun, K.C. Değer, M. Duman // Turkish Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 35 – № 1 – P. 006-012. – doi:10.5578/turkjsurg.4117.
61. Chen, K. 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, J. Cai, Q. Chen, D. Chen, Y. Zhu, Y. Zhang, Y. Zhang, H. Maher, X. Wang // BMC Gastroenterology. – 2017. – Vol. 17 – № 78 – P. 1-9. – doi:10.1186/s12876-017-0638-1.

62. Chen, J. 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, C. Gao, P. Sun // *Scientific Reports.* – Springer US, 2019. – Vol. 9 – № 1 – P. 1-9. – doi:10.1038/s41598-019-52629-0.
63. Chen, J.S. The factors related to failure of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) in colon cancer surgery / J.S. Chen, S. Da Sun, Z.S. Wang, T.H. Cai, L.K. Huang, W.X. Sun, C.Q. Lin, J.F. Zhou, J.X. Wang, Q.L. He // *Langenbeck's Archives of Surgery.* – *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2020. – Vol. 405 – № 7 – P. 1025-1030. – doi:10.1007/s00423-020-01975-z.
64. Chevallay, M. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View / M. Chevallay, M. Jung, F. Berlth, C. Seung-Hun, P. Morel, S. Möning // *Journal of Oncology.* – 2019. – 8738502 – doi:10.1155/2019/8738502.
65. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. De Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. De Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J.L. Cameron, M. Makuuchi // *Annals of Surgery.* – 2009. – Vol. 250 – № 2 – P. 187-196. – doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
66. Csendes, A. 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, C. Garay, P. Bezama // *Obesity Surgery.* – 2009. – Vol. 19 – № 7 – P. 890-893. – doi:10.1007/s11695-008-9702-9.
67. 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.* – Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, 2014. – Vol. 27 – № 4 – P. 234-236. – doi:10.1590/S0102-67202014000400002.
68. Cui, M. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer / M. Cui, Z. Li, J. Xing, Z. Yao, M. Liu, L. Chen, C. Zhang, H. Yang, N. Zhang, F. Tan, B. Jiang, J. Di, Z. Wang, J. Ji, X. Su // *Medical Oncology.* – Springer US, 2015. – Vol. 32 – № 10 – P. 241. – doi:10.1007/s12032-015-0680-1.
69. Desiderio, J. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer patients improves clinical outcomes at a US cancer center / J. Desiderio, C.L. Stewart, V. Sun, L. Melstrom, S. Warner, B. Lee, H.F. Schoellhammer, V. Trisal, B. Paz, Y. Fong, Y. Woo // *Journal of Gastric Cancer.* – 2018. – Vol. 18 – № 3 – P. 230-241. – doi:10.5230/jgc.2018.18.e24.
70. 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. – Vol. 240 – № 2 – P. 205-213. – doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
71. Ding, J. 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, S. Liu, J. Tang // Journal of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 105 – № 3 – P. 297-303. – doi:10.1002/jso.22098.
 72. Ding, D. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients / D. Ding, Y. Feng, B. Song, S. Gao, J. Zhao // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 26 – № 2 – P. 181-185. – doi:10.5152/tjg.2015.3993.
 73. Dutta, S. 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, P.G. Horgan, D.C. McMillan // World Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 35 – № 5 – P. 1017-1025. – doi:10.1007/s00268-011-1002-1.
 74. Elias, K.M. 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. McGinigle, J.A.I. Tankou, M.J. Scott, W.J. Fawcett, N. Demartines, D.N. Lobo, O. Ljungqvist, R.D. Urman, K.M. Elias, M. Adamian, F. Bushnell, A. Dagal, C. Engan, J. Marcotte, K. McGinigle, N. Pauksta, V. Pillarisetty, J.A.I. Tankou // World Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 43 – № 1 – P. 1-8. – doi:10.1007/s00268-018-4753-0.
 75. Etemadi, A. 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, P. Sajadi // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 5 – № 1 – P. 42-54. – doi:10.1016/S2468-1253(19)30328-0.
 76. Feng, F. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. / F. Feng, G. Ji, J.-P. Li, X.-H. Li, H. Shi, Z.-W. Zhao, G.-S. Wu, X.-N. Liu, Q.-C. Zhao, Q.-C. Zhao Fan Feng, Q.-C. Zhao // World journal of gastroenterology. – Baishideng Publishing Group Inc, 2013. – Vol. 19 – № 23 – P. 3642-3648. – doi:10.3748/wjg.v19.i23.3642.
 77. Findlay, J.M. 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, B. Sgromo, R.E.K. Marshall, N.D. Maynard, R.S. Gillies, M.R. Middleton // Diseases of the Esophagus. – 2015. – Vol. 28 – № 7 – P. 626-633. – doi:10.1111/dote.12244.
 78. Fujikuni, N. Enhanced recovery program is safe and improves postoperative insulin resistance in gastrectomy / N. Fujikuni, K. Tanabe, N. Tokumoto, T. Suzuki, M. Hattori, T. Misumi, H. Ohdan // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2016. – Vol. 8 – № 5 – P. 382-388. – doi:10.4240/wjgs.v8.i5.382.
 79. Fumagalli Romario, U. Enhanced recovery after surgery in gastric cancer: which are the main

- achievements from the Italian experience? / U. Fumagalli Romario, J. Weindelmayer, A. Coratti, A. Cossu, L. Gianotti, S. Rausei, A. Sansonetti, S. De Pascale // *Updates in Surgery*. – 2018. – Vol. 70 – № 2 – P. 257-264. – doi:10.1007/s13304-018-0522-8.
80. Furuta, S. Laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma with neoadjuvant chemotherapy / S. Furuta, S. Shibasaki, K. Kikuchi, T. Nakamura, S. Kadoya, Y. Ishida, K. Inaba, I. Uyama // *Fujita Medical Journal*. – Fujita Medical Society, 2017. – Vol. 3 – № 4 – P. 91-96. – doi:10.20407/fmj.3.4_91.
81. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340 – P. 448–454.
82. Gabor, S. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. / S. Gabor, H. Renner, V. Matzi, B. Ratzenhofer, J. Lindenmann, O. Sankin, H. Pinter, A. Maier, J. Smolle, F.M. Smolle-Jüttner // *The British journal of nutrition*. – 2005. – Vol. 93 – № 4 – P. 509-513. – doi:10.1079/BJN20041383.
83. Garcia-Granero, A. 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, F. Blanco, R. Puga, A. Carratala, E. Garcia-Granero // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2013. – Vol. 56 – № 4 – P. 475-483. – doi:10.1097/DCR.0b013e31826ce825.
84. Gianotti, L. 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, J. Weindelmayer, V. Mengardo, M. Sandini, A. Cossu, P. Parise, R. Rosati, L. Bencini, A. Coratti, G. Colombo, F. Galli, S. Rausei, F. Casella, A. Sansonetti, D. Maggioni, A. Costanzi, D.P. Bernasconi, G. De Manzoni // *World Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 43 – № 10 – P. 2490-2498. – doi:10.1007/s00268-019-05068-x.
85. Gong, Y. Benefits of Surgery After NIPS for GC Patients With Peritoneal Metastasis: A Meta-Analysis / Y. Gong, P. Wang, Z. Zhu, J. Zhang, J. Huang, T. Wang, J. Chen, H. Xu // *Journal of Surgical Research*. – Elsevier Inc, 2020. – Vol. 245 – P. 234-243. – doi:10.1016/j.jss.2019.07.044.
86. Gordon, A.C. 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. – Vol. 88 – № 3 – P. 223-227. – doi:10.1111/ans.13681.
87. Grantcharov, T.P. Laparoscopic gastric surgery in an enhanced recovery programme / T.P. Grantcharov, H. Kehlet // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 97 – № 10 – P. 1547-1551. – doi:10.1002/bjs.7184.

88. Gustafsson, U.O. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery / U.O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell, O. Ljungqvist, M. Soop, J. Nygren // Archives of Surgery. – 2011. – Vol. 146 – № 5 – P. 571-577. – doi:10.1001/archsurg.2010.309.
89. Gustafsson, U.O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study / U.O. Gustafsson, H. Oppelstrup, A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // World Journal of Surgery. – Springer International Publishing, 2016. – Vol. 40 – № 7 – P. 1741-1747. – doi:10.1007/s00268-016-3460-y.
90. Haga, Y. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. / Y. Haga, T. Beppu, K. Doi, F. Nozawa, N. Mugita, S. Ikeno, M. Ogawa // Critical care medicine. – 1997. – Vol. 25 – № 12 – P. 1994-2000. – doi: 10.1097/00003246-199712000-00016.
91. Hammond, J.S. Adherence to enhanced recovery after surgery protocols across a high-volume gastrointestinal surgical service / J.S. Hammond, S. Humphries, N. Simson, H. Scrimshaw, J. Catton, C. Gornall, C. Maxwell-Armstrong // Digestive Surgery. – 2014. – Vol. 31 – № 2 – P. 117-122. – doi:10.1159/000362097.
92. Hampton, J.P. 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, S.Y. Chen, S. Sateri, T. Magnuson, S.L. Gearhart // Surgery (United States). – 2019. – Vol. 166 – № 1 – P. 75-81. – doi:10.1016/j.surg.2019.01.027.
93. Harrison, O.J. Operative time and outcome of enhanced recovery after surgery after laparoscopic colorectal surgery / O.J. Harrison, N.J. Smart, P. White, A. Brigitte, E.R. Carlisle, A.S. Allison, J.B. Ockrim, N.K. Francis // Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. – 2014. – Vol. 18 – № 2 – P. 265-272. – doi:10.4293/108680813X13753907291918.
94. Haverkamp, L. Laparoscopic gastrectomy in Western European patients with advanced gastric cancer / L. Haverkamp, J.P. Ruurda, G.J.A. Offerhaus, T.J. Weijns, P.C. Van Der Sluis, R. Van Hillegersberg // European Journal of Surgical Oncology. – Elsevier Ltd, 2016. – Vol. 42 – № 1 – P. 110-115. – doi:10.1016/j.ejso.2015.09.018.
95. Hirao, M. Patient-controlled Dietary Schedule Improves Clinical Outcome after Gastrectomy for Gastric Cancer / M. Hirao, T. Tsujinaka, A. Takeno, K. Fujitani, M. Kurata // World Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 29 – № 7 – P. 853-857. – doi:10.1007/s00268-005-7760-x.
96. Hoeboer, S.H. Rising C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels Precede Early Complications After Esophagectomy / S.H. Hoeboer, A.B.J. Groeneveld, N. Engels, M. van Genderen, B.P.L. Wijnhoven, J. van Bommel // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Vol. 19 – № 4 – P. 613-624. – doi:10.1007/s11605-015-2745-z.

97. Honda, M. Unplanned admission after gastrectomy as a consequence of fast-track surgery: a comparative risk analysis / M. Honda, N. Hiki, S. Nunobe, M. Ohashi, S. Mine, M. Watanabe, S. Kamiya, T. Irino, T. Sano, T. Yamaguchi // Gastric Cancer. – Springer Japan, 2016. – Vol. 19 – № 3 – P. 1002–1007 – doi:10.1007/s10120-015-0553-5.
98. Hsu, J.-T. 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, C.-J. Chang, T.-L. Hwang, Y.-Y. Jan, T.-S. Yeh // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – Vol. 16 – № 4 – P. 728-737. DOI: 10.1007/s11605-012-1835-4 – doi:10.1007/s11605-012-1835-4.
99. Hu, J. chen Preliminary Experience of Fast-Track Surgery Combined with Laparoscopy-Assisted Radical Distal Gastrectomy for Gastric Cancer / J. chen Hu, L. xin Jiang, L. Cai, H. tao Zheng, S. yuan H, H. bing Chen, G. chang Wu, Y. fei Zhang, Z. chuan Lv // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – Vol. 16 – № 10 – P. 1830-1839. – doi:10.1007/s11605-012-1969-4.
100. Huang, Z.D. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis / Z.D. Huang, H.Y. Gu, J. Zhu, J. Luo, X.F. Shen, Q.F. Deng, C. Zhang, Y.B. Li // BMC surgery. – BMC Surgery, 2020. – Vol. 20 – № 3 – P. 1–16. – doi:10.1186/s12893-019-0669-3.
101. Hur, H. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: A result of randomized clinical trial / H. Hur, S.G. Kim, J.H. Shim, K.Y. Song, W. Kim, C.H. Park, H.M. Jeon // Surgery. – Mosby, Inc., 2011. – Vol. 149 – № 4 – P. 561-568. – doi:10.1016/j.surg.2010.10.003.
102. Huscher, C.G.S. 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, A. Sansonetti, M. Di Paola, A. Recher, C. Ponzano // Annals of Surgery. – 2005. – Vol. 241 – № 2 – P. 232-237. DOI: 10.1097/01.sla.0000151892.35922.f2 – doi:10.1097/01.sla.0000151892.35922.f2.
103. Inokuchi, M. 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, T. Tanioka, K. Okuno, K. Gokita, T. Kawano, K. Kojima // Gastroenterology Research and Practice. – 2016. – P. 2016:2617903. – doi:10.1155/2016/2617903.
104. 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. – Vol. 43 – № 5 – P. 649-657. – doi:10.1002/jpen.1438.

105. Jang, A. Tolerability of early oral nutrition and factors predicting early oral nutrition failure after gastrectomy / A. Jang, O. Jeong // Clinical Nutrition. – Elsevier Ltd, 2020. – № February – P. 1-6. – doi:10.1016/j.clnu.2020.02.019.
106. Jeong, O. Risk factors and learning curve associated with postoperative morbidity of laparoscopic total gastrectomy for gastric carcinoma / O. Jeong, S.Y. Ryu, W.Y. Choi, Z. Piao, Y.K. Park // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21 – № 9 – P. 2994-3001. – doi:10.1245/s10434-014-3666-x.
107. 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. – Vol. 95 – № 14 – P. 1-6. – doi:10.1097/MD.0000000000003140.
108. Ji, L. 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. – Elsevier Ltd, 2016. – Vol. 27 – P. 182-186. – doi:10.1016/j.ijsu.2016.02.021.
109. Jian, C. Failure of enhanced recovery programs after laparoscopic radical gastrectomy: a single-center retrospective study / C. Jian, J. Fang, L. Wu, Z. Zheng, Y. Song, W. Liu, X. Lin, C. Yang // Surgical Endoscopy. – Springer US, 2020. – doi:10.1007/s00464-020-07683-5.
110. Jones, C.M. 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. – Vol. 20 – P. 158-162. – doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.076.
111. Jung, M.R. 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, K.Y. Kim, O. Cheong, S.Y. Ryu // World Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 36 – № 10 – P. 2400-2411. – doi:10.1007/s00268-012-1693-y.
112. Jung, J.H. Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer in morbidly obese patients in South Korea. / J.H. Jung, S.Y. Ryu, M.R. Jung, Y.K. Park, O. Jeong // Journal of gastric cancer. – Korean Gastric Cancer Association, 2014. – Vol. 14 – № 3 – P. 187-195. – doi:10.5230/jgc.2014.14.3.187.
113. Jung, D.H. The learning curve associated with laparoscopic total gastrectomy / D.H. Jung, S.-Y.Y. Son, Y.S. Park, D.J. Shin, H.S. Ahn, S.-H.H. Ahn, D.J. Park, H.-H.H. Kim // Gastric Cancer. – Springer Japan, 2016. – Vol. 19 – № 1 – P. 264-272. – doi:10.1007/s10120-014-0447-y.
114. Jung, M.R. 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. – Vol. 25 – № 8 – P. 2366-73. – doi:10.1245/s10434-018-6524-4.
115. Kang, S.H. 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, Y.S. Park, S.H. Ahn, D.J. Park, H.H. Kim // Annals of Surgical Oncology. – Springer International Publishing, 2018. – Vol. 25 – № 11 – P. 3231-3238. – doi:10.1245/s10434-018-6625-0.
 116. Karran, A. Propensity Score Analysis of an Enhanced Recovery Programme in Upper Gastrointestinal Cancer Surgery / A. Karran, J. Wheat, D. Chan, P. Blake, R. Barlow, W.G. Lewis // World Journal of Surgery. – Springer International Publishing, 2016. – Vol. 40 – № 7 – P. 1645-1654. – doi:10.1007/s00268-016-3473-6.
 117. Katai, H. 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, S. Morita, T. Yamada, E. Bando, K. Misawa, M. Takagi, A. Takagane, S. Teshima, K. Koeda, S. Nunobe, T. Yoshikawa, M. Terashima, M. Sasako // Journal of Clinical Oncology. – American Society of Clinical Oncology, 2019. – Vol. 37 – № 15_suppl – P. 4020. – doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4020.
 118. Kehlet, H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice / H. Kehlet // World Journal of Surgery. – 2000. – Vol. 24 – № 6 – P. 690-695. – doi:10.1007/s002689910111.
 119. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D.W. Wilmore // The American Journal of Surgery. – 2002. – Vol. 183 – № 6 – P. 630-641. – doi:10.1016/S0002-9610(02)00866-8.
 120. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J.B. Dahl // Lancet. – 2003. – Vol. 362 – № 9399 – P. 1921-1928. – doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5.
 121. Kehlet, H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery / H. Kehlet, D.W. Wilmore // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248 – № 2 – P. 189-198. – doi:10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
 122. 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. – Vol. 11 – № 47 – P. 7508–11. – doi:10.3748/WJG.V11.I47.7508.
 123. Kim, M.C. 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, S.W. Ryu, S.Y. Ryu, K.Y. Song, H.J. Lee, G.S. Cho, S.U. Han, W.J. Hyung // Annals of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 15 – № 10 – P. 2692-2700. – doi:10.1245/s10434-008-0075-z.

124. Kim, Y.-W. Improved Quality of Life Outcomes After Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy for Early Gastric Cancer / Y.-W. Kim, Y.H. Baik, Y.H. Yun, B.H. Nam, D.H. Kim, I.J. Choi, J.-M. Bae // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248 – № 5 – P. 721-727. – doi:10.1097/SLA.0b013e318185e62e.
125. Kim, H.H. 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, M.C. Kim, S.U. Han, W. Kim, S.W. Ryu, H.J. Lee, K.Y. Song // Annals of Surgery. – 2010. – Vol. 251 – № 3 – P. 417-420. – doi:10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.
126. Kim, J.W. 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, W.J. Hyung, S.H. Choi, S.H. Noh // World Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 36 – № 12 – P. 2879-2887. – doi:10.1007/s00268-012-1741-7.
127. Kim, K.M. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy / K.M. Kim, J.Y. An, H.I. Kim, J.H. Cheong, W.J. Hyung, S.H. Noh // British Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 99 – № 12 – P. 1681-1687. – doi:10.1002/bjs.8924.
128. Kim, S.H. Risk factors for anastomotic leakage: A retrospective cohort study in a single gastric surgical unit / S.H. Kim, S.Y. Son, Y.S. Park, S.H. Ahn, D.J. Park, H.H. Kim // Journal of Gastric Cancer. – 2015. – Vol. 15 – № 3 – P. 167-175. – doi:10.5230/jgc.2015.15.3.167.
129. Kim, S. 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. – Vol. 88 – № 6 – P. 311-317. – doi:10.4174/astr.2015.88.6.311.
130. Kim, T.H. 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, Y.G. Son, J.H. Park, J.Y. Yang, S.H. Kong, H.S. Ahn, H.J. Lee, K. Slankamenac, P.A. Clavien, H.K. Yang // Gastric Cancer. – Springer Japan, 2018. – Vol. 21 – № 1 – P. 171-181. – doi:10.1007/s10120-017-0728-3.
131. Kim, H.H. 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, W. Kim, H.J. Lee, S.W. Ryu, G.S. Cho, C.Y. Kim, H.K. Yang, D.J. Park, K.Y. Song, S. Il Lee, S.Y. Ryu, J.H. Lee, W.J. Hyung // JAMA Oncology. – 2019. – Vol. 5 – № 4 – P. 506-513. – doi:10.1001/jamaoncol.2018.6727.
132. Kitano, S. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy / S. Kitano, Y. Iso, M. Moriyama, K. Sugimachi // Surgical laparoscopy & endoscopy. – 1994. – Vol. 4 – № 2 – P. 146-148. ISSN: 1051-7200.

133. Kondrup, J. ESPEN guidelines for Nutrition Screening 2002 / J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia, B. Vellas, M. Plauth // Clinical Nutrition. – 2003. – Vol. 22 – № 4 – P. 415-421. – doi:10.1016/S0261-5614(03)00098-0.
134. Kubota, T. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer / T. Kubota, N. Hiki, T. Sano, S. Nomura, S. Nunobe, K. Kumagai, S. Aikou, R. Watanabe, T. Kosuga, T. Yamaguchi // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21 – № 3 – P. 891-898. – doi:10.1245/s10434-013-3384-9.
135. Lagoutte, N. 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, C. Chalumeau, L. Jonval, P. Rat, P. Ortega-Deballon // Journal of Visceral Surgery. – Elsevier Masson SAS, 2012. – Vol. 149 – № 5 – P. e345-e349. – doi:10.1016/j.jviscsurg.2012.09.003.
136. Lane, J.C. Early prediction of adverse events in enhanced recovery based upon the host systemic inflammatory response / J.C. Lane, S. Wright, J. Burch, R.H. Kennedy, J.T. Jenkins // Colorectal Disease. – 2013. – Vol. 15 – № 2 – P. 224-230. – doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03125.x.
137. Lang, H. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma / H. Lang, P. Piso, C. Stukenborg, R. Raab, J. Jähne // European Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol. 26 – № 2 – P. 168-171. – doi:10.1053/ejso.1999.0764.
138. Lassen, K. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: A randomized multicenter trial / K. Lassen, J. Kjæve, T. Fetveit, G. Tranø, H.K. Sigurdsson, A. Horn, A. Revhaug // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 247 – № 5 – P. 721-729. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815cca68 – doi:10.1097/SLA.0b013e31815cca68.
139. Lawson, C.M. Factors That Impact Patient Outcome / C.M. Lawson, B.J. Daley, V.G. Sams, R. Martindale, K.A. Kudsk, K.R. Miller // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013. – Vol. 37 – № 5_suppl – P. 30S-38S – doi:10.1177/0148607113499372.
140. Lee, J.H. 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, H.J. Lee, H.K. Yang // Surgical Endoscopy. – 2012. – Vol. 26 – № 5 – P. 1287-1295. – doi:10.1007/s00464-011-2027-0.
141. 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. – Vol. 31 – № 4–5 – P. 318-323. – doi:10.1159/000368091.
142. Lee, S.H. 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, S.J. Kim, D.H. Kim, C.I. Choi, S.H. Hwang // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2019. – Vol. 97 – № 2 – P. 65-73. – doi:10.4174/asr.2019.97.2.65.
143. Lee, H.-J. 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, S.U. Han, Y.-K. Park, J.Y. An, W. Kim, H.-I. Kim, H.-H. Kim, S.W. Ryu, H. Hur, S.-H. Kong, G.S. Cho, J.-J. Kim, D.J. Park, K.W. Ryu, Y.W. Kim, J.W. Kim, J.-H. Lee, M.-C. Kim, the K.L.G.S.S. (KLASS) Group // Ann Surg. – 2019. – Vol. 270 – P. 983-991. – doi:10.1097/SLA.0000000000003217.
144. Lee, Y. 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, J. Li, D. Hong // Surgical Oncology. – Elsevier Ltd, 2020. – Vol. 32 – P. 75-87. – doi:10.1016/j.suronc.2019.11.004.
145. Li, Y. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Fast-Track Surgery in Gastrectomy for Gastric Cancer / Y. Li, T. Huo, J. Xing, J. An, Z. Han, X. Liu, Q. Zhao // World Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 38 – № 12 – P. 3142-3151. – doi:10.1007/s00268-014-2690-0.
146. Li, Z. 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, S. Li, Y. Jia, L. Zhang, D. Yin, J. Ji // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. – Springer US, 2016. – Vol. 30 – № 10 – P. 4265-4271. – doi:10.1007/s00464-015-4739-z.
147. Li, M.-Z. Is ERAS effective and safe in laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma? A meta-analysis. / M.-Z. Li, W.-H. Wu, L. Li, X.-F. Zhou, H.-L. Zhu, J.-F. Li, Y.-L. He // World journal of surgical oncology. – BioMed Central, 2018. – Vol. 16 – № 1 – P. 17 – doi:10.1186/s12957-018-1309-6.
148. Li, K. 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, Y. Liu, X. Chen, Y. Zhou // Journal of Investigative Surgery. – 2020. – Vol. 33 – № 10 – P. 950-959. – doi:10.1080/08941939.2019.1569736.
149. Li, J. 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, T.P. Gong, R. Xu, J. Gao // Asian Journal of Surgery. – Elsevier Taiwan LLC, 2020. – Vol. 43 – № 7 – P. 719-729. – doi:10.1016/j.asjsur.2019.10.007.
150. Lim, S.Y. 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, S.Y. Ryu, O. Jeong, S.Y. Ruy, O. Jeong // Journal of Gastric Cancer. – 2020. – Vol. 20 – № 4 –

P. 376–384 – doi:10.5230/jgc.2020.20.e32.

151. 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. – Vol. 22 – № 3 – P. 167-182. – doi:10.1177/0148607198022003167.
152. Liu, X.X. 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. – SAGE Publications Inc., 2010. – Vol. 34 – № 3 – P. 313-321. – doi:10.1177/0148607110362583.
153. Liu, X. 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, T. Mou, H. Liu, G. Li // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 – № 11 – e112062. – doi:10.1371/journal.pone.0112062.
154. Liu, G. 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. – Vol. 9 – P. 3345-3351. – doi:10.2147/OTT.S107443.
155. Liu, F. 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, X. Su, G. Zhao, J. Ye, X. Du, H. Huang, J. Hu, G. Li, P. Yu, Y. Li, J. Suo, N. Zhao, W. Zhang, H. Li, H. He, Y. Sun // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6 – № 10 – P. 1590-1597. – doi:10.1001/jamaoncol.2020.3152.
156. 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. – Vol. 27 – № 9 – P. 860-862. – doi:10.1089/lap.2017.0350.
157. Lloyd, G.M. The RAPID protocol enhances patient recovery after both laparoscopic and open colorectal resections / G.M. Lloyd, R. Kirby, D.M. Hemingway, F.B. Keane, A.S. Miller, P. Neary // Surgical Endoscopy. – 2010. – Vol. 24 – № 6 – P. 1434-1439. – doi:10.1007/s00464-009-0795-6.
158. Löser, C. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) / C. Löser, G. Aschl, X. Hébuterne, E.M.H. Mathus-Vliegen, M. Muscaritoli, Y. Niv, H. Rollins, P. Singer, R.H. Skelly // Clinical Nutrition. – 2005. – Vol. 24 – № 5 – P. 848-861. – doi:10.1016/j.clnu.2005.06.013.
159. Lu, Y.X. Effects of early oral feeding after radical total gastrectomy in gastric cancer patients / Y.X. Lu, Y.J. Wang, T.Y. Xie, S. Li, D. Wu, X.G. Li, Q.Y. Song, L.P. Wang, D. Guan, X.X. Wang // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26 – № 36 – P. 5508-5519. – doi:10.3748/wjg.v26.i36.5508.

160. 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. – Vol. 19 – № 7 – P. 2128-2134. – doi:10.1245/s10434-012-2225-6.
161. Martínez-Ramos, D. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: A meta-analysis / D. Martínez-Ramos, J.M. Miralles-Tena, M.A. Cuesta, J. Escrig-Sos, D. van der Peet, J.S. Hoashi, J.L. Salvador-Sanchis // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2011. – Vol. 103 – № 3 – P. 133–141 – doi:10.4321/s1130-01082011000300005.
162. Matsunaga, T. Serum level of C-reactive protein on postoperative day 3 is a predictive indicator of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer / T. Matsunaga, H. Saito, Y. Murakami, H. Kuroda, Y. Fukumoto, T. Osaki // Asian journal of endoscopic surgery. – 2017. – Vol. 10 – № 4 – P. 382-3877. – doi:10.1111/ases.12374.
163. McClave, S.A. Summary Points and Consensus Recommendations From the North American Surgical Nutrition Summit / S.A. McClave, R. Kozar, R.G. Martindale, D.K. Heyland, M. Braga, F. Carli, J.W. Drover, D. Flum, L. Gramlich, D.N. Herndon, C. Ko, K.A. Kudsk, C.M. Lawson, K.R. Miller, B. Taylor, P.E. Wischmeyer // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013. – Vol. 37 – № 5_suppl – P. 99S-105S. – doi:10.1177/0148607113495892.
164. McClave, S.A. 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, M.M. Warren, D.R. Johnson, C. Braunschweig, M.S. McCarthy, E. Davanos, T.W. Rice, G.A. Cresci, J.M. Gervasio, G.S. Sacks, P.R. Roberts, C. Compher // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2016. – Vol. 40 – № 2 – P. 159-211. – doi:10.1177/0148607115621863.
165. Meillat, H. 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, C. de Chaisemartin, O. Turrini, M. Faucher, B. Lelong // Surgical Endoscopy. – Springer US, 2020. – Vol. 34 – № 5 – P. 2067-2075. – doi:10.1007/s00464-019-06987-5.
166. Memon, M.A. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma / M.A. Memon, S. Khan, R.M. Yunus, R. Barr, B. Memon // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. – 2008. – Vol. 22 – № 8 – P. 1781-1789. – doi:10.1007/s00464-008-9925-9.
167. Migita, K. Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage After Elective Gastrectomy for Gastric Cancer / K. Migita, T. Takayama, S. Matsumoto, K. Wakatsuki, K. Enomoto, T. Tanaka, M. Ito, Y. Nakajima // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – Vol. 16 – № 9 – P. 1659-1665. – doi:10.1007/s11605-012-1932-4.
168. Mingjie, X. Laparoscopic Radical Gastrectomy for Resectable Advanced Gastric Cancer Within

- Enhanced Recovery Programs: A Prospective Randomized Controlled Trial / X. Mingjie, Z. Luyao, T. Ze, Z. Yinquan, W. Quan // Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. – 2017. – Vol. 27 – № 9 – P. 959-964. – doi:10.1089/lap.2016.0057.
169. Mohile, S.G. Association of a Cancer Diagnosis With Vulnerability and Frailty in Older Medicare Beneficiaries / S.G. Mohile, Y. Xian, W. Dale, S.G. Fisher, M. Rodin, G.R. Morrow, A. Neugut, W. Hall // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101 – № 17 – P. 1206-1215. – doi:10.1093/jnci/djp239.
 170. Mortensen, K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Mortensen, M. Nilsson, K. Slim, M. Schäfer, C. Mariette, M. Braga, F. Carli, N. Demartines, S.M. Griffin, K. Lassen, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group // British Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 101 – № 10 – P. 1209-1229. – doi:10.1002/bjs.9582.
 171. Mortensen, K.E. Enhanced Recovery After Gastrectomy / K.E. Mortensen // Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). A Complete Guide to Optimizing Outcomes / ed. by O. Ljungqvist, N.K. Francis, R.D. Urman. – 2018. – P. 395-408. – doi:10.1007/978-981-10-6796-9.
 172. National Oesophago-gastric Cancer Audit - 2010, Annual report - NHS Digital [Электронный ресурс] . – <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-oesophago-gastric-cancer-audit/national-oesophago-gastric-cancer-audit-2010-annual-report>.
 173. Nelson, R. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery / R. Nelson, S. Edwards, B. Tse // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – № 3 – P. Art. No.: CD004929. – doi:10.1002/14651858.CD004929.pub3.
 174. Nematihonar, B. Early Versus Delayed (Traditional) Postoperative Oral Feeding in Patients Undergoing Colorectal Anastomosis / B. Nematihonar, S. Salimi, V. Noorian, M. Samsami // Advanced Biomedical Research. – 2019. – Vol. 6 – № 105 – P. 1-13. – doi:10.4103/abr.abr.
 175. Nomura, S. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve / S. Nomura, M. Sasako, H. Katai, T. Sano, K. Maruyama // Gastric Cancer. – 2000. – Vol. 3 – № 2 – P. 97-101. – doi:10.1007/PL00011703.
 176. Norwood, M.G.A. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair / M.G.A. Norwood, M.J. Bown, G. Lloyd, P.R.F. Bell, R.D. Sayers // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 27 – № 3 – P. 292-298. – doi:10.1016/j.ejvs.2003.12.007.
 177. Obama, K. Clinical significance of c-reactive protein level after laparoscopic gastrectomy: From a viewpoint of intra-abdominal complications / K. Obama, H. Okabe, S. Tsunoda, S. Hisamori, E. Tanaka, Y. Sakai // International Surgery. – 2015. – Vol. 100 – № 9–10 – P. 1332-1339. –

- doi:10.9738/INTSURG-D-15-00007.1.
178. Oh, Y. 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, C.M. Lee, J.H. Kim, S. Park // European Journal of Surgical Oncology. – Elsevier Ltd, 2020. – Vol. 46 – № 1 – P. 33-43. – doi:10.1016/j.ejso.2019.08.018.
 179. Ohkura, Y. A New Scoring System Using Preoperative Factors and Contour Mapping for Predicting Postoperative Complications of Laparoscopic Gastrectomy / Y. Ohkura, H. Shinohara, J. Shindoh, S. Haruta, M. Ueno, Y. Sakai, H. Udagawa // Digestive Surgery. – 2016. – Vol. 33 – № 1 – P. 74-81. – doi:10.1159/000442028.
 180. Ohtani, H. 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, T. Azuma, S. Fujimoto, H. Oba, T. Aoki, M. Minami, K. Hirakawa // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2010. – Vol. 14 – № 6 – P. 958-964. – doi:10.1007/s11605-010-1195-x.
 181. Oshi, M. Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer / M. Oshi, C. Kunisaki, H. Miyamoto, T. Kosaka, H. Akiyama, I. Endo // Dig. Surg,. – 2018. – Vol. 35 – № 1 – P. 28-34. – doi:10.1159/000464357.
 182. Pan, Y. Laparoscopic gastrectomy for elderly patients with gastric cancer / Y. Pan, K. Chen, W.H. Yu, H. Maher, S.H. Wang, H.F. Zhao, X.Y. Zheng // Medicine (United States). – 2018. – Vol. 97 – № 8 – P. 1-9. – doi:10.1097/MD.00000000000010007.
 183. Parise, P. 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, A. Cossu, F. Puccetti, L. Garutti, U. Elmore, R. Rosati // World Journal of Surgery. – Springer International Publishing, 2020. – Vol. 44 – № 1 – P. 223-231. – doi:10.1007/s00268-019-05223-4.
 184. Park, D.J. 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, M.C. Kim, W. Kim, S.Y. Ryu, S.W. Ryu, K.Y. Song, H.J. Lee, G.S. Cho, H.H. Kim // Surgical Endoscopy. – 2012. – Vol. 26 – № 6 – P. 1548-1553. – doi:10.1007/s00464-011-2065-7.
 185. Pedziwiatr, M. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol in patients undergoing laparoscopic resection for stage IV colorectal cancer / M. Pedziwiatr, M. Pisarska, M. Kisielewski, P. Major, M. Matłok, M. Wierdak, M. Natkaniec, A. Budzyński // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 13 – № 1 – P. 1-6. – doi:10.1186/s12957-015-0745-9.
 186. Pedziwiatr, M. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol -

- Compliance improves outcomes: A prospective cohort study / M. Pedziwiatr, M. Kisialeuski, M. Wierdak, M. Stanek, M. Natkaniec, M. Matłok, P. Major, P. Małczak, A. Budzyński // International Journal of Surgery. – 2015. – Vol. 21 – P. 75-81. – doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.087.
187. Pędziwiatr, M. Enhanced recovery (ERAS) protocol in patients undergoing laparoscopic total gastrectomy / M. Pędziwiatr, M. Matłok, M. Kisialeuski, P. Major, M. Migaczewski, P. Budzyński, S. Ochenduszko, K. Rembiasz, A. Budzyński // Videochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne. – 2014. – Vol. 9 – № 2 – P. 252-257. – doi:10.5114/wiitm.2014.43076.
188. Pędziwiatr, M. 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. Kisialeuski, M. Migaczewski, P. Major, M. Winiarski, P. Budzyński, A. Zub-Pokrowiecka, A. Budzyński // European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. – 2014. – Vol. 46 – № 3 – P. 128-132. – doi:10.1007/s10353-014-0264-x.
189. Picado, O. The role of surgical resection for stage IV gastric cancer with synchronous hepatic metastasis / O. Picado, L. Dygert, F.I. Macedo, D. Franceschi, D. Sleeman, A.S. Livingstone, N. Merchant, D. Yakoub // Journal of Surgical Research. – Elsevier Inc, 2018. – Vol. 232 – P. 422-429. – doi:10.1016/j.jss.2018.06.067.
190. Pisarska, M. Laparoscopic gastrectomy with enhanced recovery after surgery protocol: Single-center experience / M. Pisarska, M. Pędziwiatr, P. Major, M. Kisielewski, M. Migaczewski, M. Rubinkiewicz, P. Budzyński, K. Przeczek, A. Zub-Pokrowiecka, A. Budzyński // Medical Science Monitor. – 2017. – Vol. 23 – P. 1421-1427. – doi:10.12659/MSM.898848.
191. Robb, W.B. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection / W.B. Robb, M. Messager, D. Goere, V. Pichot-Delahaye, J.H. Lefevre, D. Louis, J. Guiramand, K. Kraft, C. Mariette, J.P. Arnaud, D. Brachet, J.M. Balon, S. Fabre, F. Borie, M. Prudhomme, C. Brigand, M. Fernandez, N. Carrere, X.B. D'Journo, P.A. Thomas, P. Dechelotte, J.R. Delpero, A. Dhari, J.M. Regimbeau, R. Flamein, B. Gillet, B. Mathieu, D. Pezet, A. Glaise, B. Millat, O. Glehen, D. Goéré, A. Souadka, M. Guilbert, A. Poisson, F. Vandois, N. Huten, F. Paye, E. Leteurtre, J.Y. Mabrut, B. Meunier, T. Thiébot, S. Michalak, F. Michot, B. Tsilividis, F. Peschaud, M. Pocard // JAMA Surgery. – 2013. – Vol. 148 – № 7 – P. 624-631. – doi:10.1001/jamasurg.2013.63.
192. Sah, B.K. 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. – Vol. 16 – № 1 – P. 98-103. – doi: 10.3748/wjg.v16.i1.98.
193. Sandick, J.W. van 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, M.A. Boermeester, T.C.T.M. van der Pouw Kraan, T.A. Out, H. Obertop, J.J.B. van

- Lanschot // Annals of surgery. – Lippincott, Williams, and Wilkins, 2003. – Vol. 237 – № 1 – P. 35-43. – doi:10.1097/01.SLA.0000041257.47785.CE.
194. Sauvanet, A. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Predictive factors / A. Sauvanet, C. Mariette, P. Thomas, P. Lozac'h, P. Segol, E. Tiret, J.R. Delpero, D. Collet, J. Leborgne, B. Pradère, A. Bourgeon, J.P. Triboulet // Journal of the American College of Surgeons. – 2005. – Vol. 201 – № 2 – P. 253-262. – doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002.
 195. Schneider, E.B. 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, J. Efron, J.L. Cameron, B.H. Edil, R.D. Schulick, M.A. Choti, C.L. Wolfgang, T.M. Pawlik // Journal of the American College of Surgeons. – 2012. – Vol. 214 – № 4 – P. 390-398. – doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.025.
 196. Shi, J. Clinical predictive efficacy of C-reactive protein for diagnosing infectious complications after gastric surgery / J. Shi, Z. Wu, Q. Wang, Y. Zhang, F. Shan, S. Hou, X. Ying, L. Huangfu, Z. Li, J. Ji // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2020. – Vol. 13 – P. 1-14. – doi: 10.1177/1756284820936542.
 197. Shimizu, S. The prognostic significance of the comprehensive complication index in patients with gastric cancer / S. Shimizu, H. Saito, Y. Kono, Y. Murakami, Y. Shishido, K. Miyatani, T. Matsunaga, Y. Fukumoto, Y. Fujiwara // Surgery Today. – Springer Singapore, 2019. – Vol. 49 – № 11 – P. 913-920. – doi:10.1007/s00595-019-01828-3.
 198. Shishido, Y. C-reactive protein on postoperative day 3 as a predictor of infectious complications following gastric cancer resection / Y. Shishido, K. Fujitani, K. Yamamoto, M. Hirao, T. Tsujinaka, M. Sekimoto // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19 – № 1 – P. 293-301. – doi:10.1007/s10120-014-0455-y.
 199. 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. – Vol. 97 – № 7 – P. 1035-1042. – doi:10.1002/bjs.7038.
 200. Sierzega, M. Feasibility and Outcomes of Early Oral Feeding After Total Gastrectomy for Cancer / M. Sierzega, R. Choruz, S. Pietruszka, P. Kulig, P. Kolodziejczyk, J. Kulig // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2015. – Vol. 19 – № 3 – P. 473-479. – doi:10.1007/s11605-014-2720-0.
 201. Slaman, A.E. 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. – Vol. 32 – № 5 – P. 361-366. – doi:10.1159/000433608.

202. Slankamenac, K. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity / K. Slankamenac, R. Graf, J. Barkun, M.A. Puhan, P.A. Clavien // Annals of Surgery. – 2013. – Vol. 258 – № 1 – P. 1-7. – doi:10.1097/SLA.0b013e318296c732.
203. Smart, N.J. Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: Early prediction model / N.J. Smart, P. White, A.S. Allison, J.B. Ockrim, R.H. Kennedy, N.K. Francis // Colorectal Disease. – 2012. – Vol. 14 – № 10 – P. 727-734. – doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03096.x.
204. 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. – Vol. 2 – P. 85. – doi:10.21037/tgh.2017.09.08.
205. 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. – Vol. 133 – № 3 – P. 277-282. – doi:10.1067/msy.2003.19.
206. Stijn, M.F.M. Van 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, T. Van Der Ploeg, P.A.M. Van Leeuwen, A.P.J. Houdijk // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2013. – Vol. 37 – № 1 – P. 37-43. – doi:10.1177/0148607112445900.
207. Stone, A.B. 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, D. Hobson, T. Pawlik, C.L. Wu, E.C. Wick // Journal of the American College of Surgeons. – American College of Surgeons, 2016. – Vol. 222 – № 3 – P. 219-225. – doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.021.
208. Sun, F. 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, S. Du, S. Ai, W. Guan // World journal of surgical oncology. – World Journal of Surgical Oncology, 2017. – Vol. 15 – № 1 – P. 191. – doi:10.1186/s12957-017-1258-5.
209. Swaminathan, N. 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. – Elsevier, 2020. – Vol. 81 – № June – P. 149-157. – doi:10.1016/j.ijsu.2020.07.027.
210. Tanaka, R. 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, K. Tashiro, S. Kawashima, S. Kagota, K. Honda, K. Uchiyama // Gastric Cancer. – Springer Japan, 2017. – Vol. 20 – № 5 – P. 861-871. – doi:10.1007/s10120-016-0686-1.
211. Tanaka, H. 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, K. Muguruma, N. Kubo, K. Sakurai, M. Ohira // BMC Surgery. – BMC Surgery, 2019. – Vol. 19 – № 1 – P. 1-7. – doi:10.1186/s12893-019-0582-9.
212. Tang, J. 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, N.T. Welch, S.L. Parsons, J.A. Catton // Annals of the Royal College of Surgeons of England. – 2013. – Vol. 95 – № 5 – P. 323-328. – doi:10.1308/003588413X13629960046039.
213. Thijs, L.G. Time course of cytokine levels in sepsis. / L.G. Thijs, C.E. Hack // Intensive care medicine. – 1995. – Vol. 21 Suppl 2 – P. S258-263.
214. Tschaikowsky, K. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis / K. Tschaikowsky, M. Hedwig-Geissling, G.G. Braun, M. Radespiel-Troeger // Journal of Critical Care. – 2011. – Vol. 26 – № 1 – P. 54-64. – doi:10.1016/j.jcrc.2010.04.011.
215. Veen, A. van der 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, L. Haverkamp, M.D.P. Luyer, G.A.P. Nieuwenhuijzen, J.H.M.B. Stoot, J.J.W. Tegels, B.P.L. Wijnhoven, S.M. Lagarde, W.O. de Steur, H.H. Hartgrink, E.A. Kouwenhoven, E.B. Wassenaar, W.A. Draisma, S.S. Gisbertz, D.L. van der Peet, A.M. May, J.P. Ruurda, R. van Hillegersberg, A.M. Eligh, J.E.H. Ponten, F.F.B.M. Heesakkers, K.W.E. Hulsewe, T.T.T. Tweed, J.J.B. van Lanschot, M.J. van Det, P. van Duijvendijk, E.S. van der Zaag, I.A.M.J. Broeders, M.I. van Berge Henegouwen, W.J. Eshuis, F. Daams, D.J. Heineman, H.W.M. van Laarhoven // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – doi: 10.1200/JCO.20.01540.
216. Vignali, A. 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, V. De Ruvo, P. Parise, R. Rosati // Updates in Surgery. – Springer International Publishing, 2021. – Vol. 73 – № 1 – P. 111-121. – doi:10.1007/s13304-020-00848-w.
217. Viñuela, E.F. Laparoscopic Versus Open Distal Gastrectomy for Gastric Cancer / E.F. Viñuela, M. Gonen, M.F. Brennan, D.G. Coit, V.E. Strong // Annals of Surgery. – 2012. – Vol. 255 – № 3 – P. 446-456. – doi:10.1097/SLA.0b013e31824682f4.
218. Wakahara, T. The Combined Use of Drainage Amylase Concentration and Serum C-reactive Protein as Predictors of Pancreas-Related Complications after Elective Gastrectomy / T. Wakahara, K. Kanemitsu, S. Asari, S. Tsuchida, N. Ueno, A. Toyokawa, M. Sasako // Oncology (Switzerland). – 2020. – Vol. 98 – № 2 – P. 111-116. – doi:10.1159/000503581.
219. Wang, D. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: A

- randomized comparison with conventional postoperative care / D. Wang, Y. Kong, B. Zhong, X. Zhou, Y. Zhou // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2010. – Vol. 14 – № 4 – P. 620-627. – doi:10.1007/s11605-009-1139-5.
220. Wang, J. 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. – Vol. 9 – № Article 1194 – P. 1-9. – doi:10.3389/fonc.2019.01194.
221. Warschkow, R. 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, U. Beutner, S.A. Müller, B.M. Schmied, T. Steffen // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 397 – № 5 – P. 727-736. – doi:10.1007/s00423-012-0944-6.
222. Wei, H.-B. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy With D2 Lymph Node Dissection for Gastric Cancer / H.-B. Wei, B. Wei, C.-L. Qi, T.-F. Chen, Y. Huang, Z.-H. Zheng, J.-L. Huang, J.-F. Fang // Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2011. – Vol. 21 – № 6 – P. 383-390. – doi:10.1097/SLE.0b013e31822d02dc.
223. Weimann, A. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation / A. Weimann, M. Braga, L. Harsanyi, A. Laviano, O. Ljunghqvist, P. Soeters, K.W. Jauch, M. Kemen, J.M. Hiesmayr, T. Horbach, E.R. Kuse, K.H. Vestweber // Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 25 – № 2 – P. 224-244. – doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015.
224. Weimann, A. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli, T. Higashiguchi, M. Hübner, S. Klek, A. Laviano, O. Ljunghqvist, D.N. Lobo, R. Martindale, D.L. Waitzberg, S.C. Bischoff, P. Singer // Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 36 – № 3 – P. 623-650. – doi:10.1016/j.clnu.2017.02.013.
225. Weindelmayer, J. Should we still use prophylactic drain in gastrectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis / J. Weindelmayer, V. Mengardo, A. Veltri, L. Torroni, E. Zhao, G. Verlato, G. de Manzoni // European Journal of Surgical Oncology. – Elsevier Ltd, 2020. – Vol. 46 – № 8 – P. 1396-1403. – doi:10.1016/j.ejso.2020.05.009.
226. Wielen, N. van der Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial / N. van der Wielen, J. Straatman, F. Daams, R. Rosati, P. Parise, J. Weitz, C. Reißfelder, I. Diez del Val, C. Loureiro, P. Parada-González, E. Pintos-Martínez, F. Mateo Vallejo, C. Medina Achirica, A. Sánchez-Pernaute, A. Ruano Campos, L. Bonavina, E.L.G. Asti, A. Alonso Poza, C. Gilsanz, M. Nilsson, M. Lindblad, S.S. Gisbertz, M.I. van Berge Henegouwen, U. Fumagalli Romario, S. De Pascale, K. Akhtar, H. Jaap Bonjer, M.A. Cuesta, D.L. van der Peet // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24 –

- № 1 – P. 258-271. – doi:10.1007/s10120-020-01109-w.
227. Willcutts, K.F. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery / K.F. Willcutts, M.C. Chung, C.L. Erenberg, K.L. Finn, B.D. Schirmer, L.D. Byham-Gray // Annals of Surgery. – 2016. – Vol. 264 – № 1 – P. 54-63. – doi:10.1097/SLA.0000000000001644.
 228. 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. – Elsevier Ltd, 2016. – Vol. 29 – P. 137-150. – doi:10.1016/j.ijsu.2016.03.043.
 229. Wu, J. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in patients with laparoscopy D2 gastrectomy / J. Wu, H. Sha, X. Ren, X. Hong // International Surgery. – 2017. – Vol. 102 – № 3–4 – P. 151-156. – doi:10.9738/INTSURG-D-17-00110.1.
 230. Xiao, H. Incidence, causes and risk factors for 30-day readmission after radical gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study of 2,023 patients. [Электронный ресурс] / H. Xiao, H. Quan, S. Pan, B. Yin, W. Luo, M. Tang, Y. Ouyang, W. Tang // Scientific reports. – Nature Publishing Group, 2018. – Vol. 8 – № 1 – P. 10582. – doi:10.1038/s41598-018-28850-8.
 231. Xu, Y. Is it safe to perform gastrectomy in gastric cancer patients aged 80 or older? / Y. Xu, Y. Wang, C. Xi, N. Ye, X. Xu // Medicine. – 2019. – Vol. 98 – № 24 – e16092. – doi:10.1097/md.00000000000016092.
 232. Yakoub, D. 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. – Vol. 18 – № 4 – P. 322-333. – doi:10.1016/j.suronc.2008.08.006.
 233. Yamada, S. Serum C-reactive protein level on first postoperative day capredict occurrence of postoperative pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy / S. Yamada, S. Yagi, K. Sato, M. Shin'e, A. Sakamoto, D. Utsunomiya, S. Okikawa, N. Aibara, M. Watanabe, M. Obatake, R. Ono, M. Fujii, H. Otani, H. Kawasaki // Journal of Medical Investigation. – 2019. – Vol. 66 – № 3.4 – P. 285-288. – doi:10.2152/jmi.66.285.
 234. 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. – Vol. 95 – № 7 – P. 809-816. – doi:10.1002/bjs.6198.
 235. Yi, H.W. Complications Leading Reoperation after Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer : Frequency, Type, and Potential Causes / H.W. Yi, S.M. Kim, S.H. Kim, J.H. Shim, M.G. Choi, J.H. Lee, J.H. Noh, T.S. Sohn, J.M. Bae, S. Kim // J Gastric Cancer. – 2013. – Vol. 13 – № 4 – P. 242-246. – doi: 10.5230/jgc.2013.13.4.242.
 236. Yu, J. 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, X. Su, H. Cao, J. Hu, K. Wang, J. Suo, K. Tao, X. He, H. Wei, M. Ying, W. Hu, X. Du, Y. Hu, H. Liu, C. Zheng, P. Li, J. Xie, F. Liu, Z. Li, G. Zhao, K. Yang, C. Liu, H. Li, P. Chen, J. Ji, G. Li // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321 – № 20 – P. 1983-1992. – doi:10.1001/jama.2019.5359.
237. Zeng, Y.K. 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, H.S. Lin, L. Cai // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 256 – № 1 – P. 39-52. – doi:10.1097/SLA.0b013e3182583e2e.
238. Zhang, K. Ability of serum C-Reactive protein concentrations to predict complications after laparoscopy-assisted gastrectomy / K. Zhang, H. Xi, X. Wu, J. Cui, S. Bian, L. Ma, J. Li, N. Wang, B. Wei, L. Chen // *Medicine (United States)*. – 2016. – Vol. 95 – № 21 – P. 1-7. – doi:10.1097/MD.0000000000003798.
239. Zhang, Y. Factors associated with failure of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in colorectal and gastric surgery / Y. Zhang, Y. Xin, P. Sun, D. Cheng, M. Xu, J. Chen, J. Wang, J. Jiang // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – Taylor & Francis, 2019. – Vol. 54 – № 9 – P. 1124-1131. – doi:10.1080/00365521.2019.1657176.
240. Zhao, L.-Y. 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, X.-Z. Chen, K. Yang, K. Liu, X.-L. Chen, Y.-G. Wang, X.-H. Song, L. Xue, Z.-G. Zhou, J.-K. Hu // *Medicine*. – Wolters Kluwer Health, 2016. – Vol. 95 – № 37 – e4875. – doi:10.1097/MD.0000000000004875.
241. Zhou, J. Evaluation of Clavien–Dindo classification in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer / J. Zhou, P. Yu, Y. Shi, B. Tang, Y. Hao // *Medical Oncology*. – 2015. – Vol. 32 – № 4 – P. 120. – doi:10.1007/s12032-015-0573-3.
242. Zhou, C.-J. 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, Z. Yu, X.-L. Chen, X. Shen, C.-L. Zhuang, X.-X. Chen // *Journal of Surgical Research*. – Academic Press, 2017. – Vol. 211 – P. 137-146. – doi:10.1016/j.jss.2016.12.014.
243. Zimmerman, M.A. Diagnostic Implications of C-Reactive Protein / M.A. Zimmerman, C.H. Selzman, C. Cothren, A.C. Sorensen, C.D. Raeburn, A.H. Harken // *Archives of Surgery*. – American Medical Association, 2003. – Vol. 138 – № 2 – P. 220-224. – doi:10.1001/archsurg.138.2.220.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 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	Осложнения	Пороговая концентрация С-РБ	
					Инфекционные осложнения	Несостоятельность ЭЕА
S. Dutta et al., 2011 [73]	136	ПИ	РП, ДРЖ, ГЭ	54 (40%) — ИО, 17 (12,5%) — НА	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 [221]	210	РИ	ДРЖ, РП	59 (28,1%) — ИО	141 мг/л на 4 ПОД: Se 78,0%, Sp 70,0%	Нет дан.
Y. Shishido et al., 2014 [198]	417	РИ	РЖ, ГЭ	44 (10,6%) — ИО >III степени	177 мг/л на 3 ПОД: Se 66,0%, Sp 84,0%	Нет дан.
K. Obama et al., 2015 [177]	229	РИ	ЛДРЖ и ЛГЭ	36 (14,8%)	149 мг/л на 3 ПОД: Se 79,0%, Sp 78,0%, AUC 0,86.	Нет дан.
A. Gordon et al., 2016 [86]	145	РИ	ЭЭ, ГЭ	13 (9%) — НА	Нет дан.	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 [238]	278	ПИ	ЛГЭ	29 (10,4%) >III степени	Нет дан.	172 мг/л на 3 ПОД: Se 79,0%, Sp 74,0%, AUC 0,86
L. Ji et al., 2016 [108]	97	РИ	ГЭ	10 (10,3%) — НА	Нет дан.	177 мг/л на 2 ПОД: Se 90,0%, Sp 95,0%

Продолжение таблицы 1

Автор, год публикации	Число пациентов	Тип исследования	Операция	Осложнения	Пороговая концентрация С-РБ	
					Инфекционные осложнения	Несостоятельность ЭЕА
F. Sun et al., 2017 [208]	322	РИ	РЖ, ГЭ	85 (26,4%)	131,9 мг/л на ПОД 3: Se 47,1%, Sp 83,5%, AUC 0,660	Нет дан.
T. Matsunaga et al., 2017 [162]	197	РИ	РЖ, ГЭ	9 (5,6%) — ПОПФ >III степени	170 мг/л на 3 ПОД: Se 74,0%, Sp 88,0%, PPV 0,14, NPV 0,99, AUC 0,80	Нет дан.
D. Çetin et al., 2019 [60]	80	РИ	ГЭ	13 (16,2%) — НА	Нет дан.	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 [211]	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, NPV 94%	Нет дан.
S. Yamada et al., 2019 [233]	226	РИ	ДРЖ, ГЭ	17 (7,5%) - ПОПФ	30,4 мг/л на 1 ПОД, AUC 0,783	Нет дан.
J. Shi et al., 2020 [196]	350	ПИ	ДРЖ, ГЭ	24 (6,8%) — ИО, 17 (4,8%) — НА	166,65 мг/л на 5 ПОД: Sp 93,0%, NPV 97,2%, AUC 0,81	166,65 мг/л на 5 ПОД: Sp 92%, NPV 98,6%, AUC 0,81
T. Wakahara et al., 2020 [218]	327	РИ	РЖ, ГЭ	18 (5,5%) - ПОПФ	151,5 мг/л на ПОД 3: Se 77,8%, Sp 84,0%, AUC 0,834	Нет дан.

Примечание: ПИ — проспективное исследование, РИ — ретроспективное исследование, РП — резекция пищевода, ЭЭ — эзофагэктомия, РЖ — резекция желудка, ДРЖ — дистальная резекция желудка, ЛДРЖ — лапароскопическая дистальная резекция желудка, ЛГЭ — лапароскопическая ГЭ, ИО — инфекционные осложнения, НА — несостоятельность анастомоза, Se — чувствительность (Sensitivity), Sp — специфичность (Specificity), PPV — положительная прогностическая ценность (positive prognostic value), NPV — отрицательная прогностическая ценность (negative prognostic value), ПОПФ — послеоперационная панкреатическая fistula

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица 1 – Элементы программы ускоренного восстановления в странах Азии

Элементы ПУВ	X. Liu, 2010 [152]	D. Wang, 2010 [219]	J. Hu, 2012 [99]	J. Kim, 2012 [126]	F. Feng, 2013 [76]	J. Bu, 2015 [57]	I. Abdikarim, 2015 [36]	G. Liu, 2016 [154]	N. Fujikuni 2016 [78]	R. Tanaka, 2017 [210]	X. Mingjie, 2017 [168]	J. Wu, 2017 [229]	S. Kang, 2018 [115]	S. Cao, 2020 [58]	N. Swaminathan, 2020 [209]
	Китай	Китай	Китай	Ю. Корея	Китай	Китай	Китай	Китай	Япония	Япония	Китай	Китай	Ю. Корея	Китай	Индия
Специфические для хирургии РЖ мероприятия															
Коррекция исходной алиментарной недостаточности	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Лапароскопия	—	—	+	+	—	—	+	+	+/-	+/-	+	+	+	+	—
Минимизация разреза	+	+	+	+	—	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Раневые катетеры	Нет дан.	+	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	—	+	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.
ПКА	+	Нет дан.	+	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.	—	
Отказ от установки зондов	+	+	+	+	—	+	+	+	Нет дан.	+	+	+	+	+	—
Отказ от рутинного дренирования зоны операции	+	+	+	—	+	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+/-	+	+	—	+	—
Парентеральное питание	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	+/-	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Сроки питья жидкости, ПОД	0	0	0	2	0	1	1–2	Нет дан.	1	1	1	1	1	0	Нет дан.
Сроки начала перорального питания, ПОД	1	2	1	3	1	1	2	1	2	2	2	1	2	3	4±2
Сроки наблюдения пациентов после выписки, нед.	4	4	4	2	4	4	4	4	4	4	4	Нет дан.	12	4	Нет дан.

Продолжение таблицы 1

	Мероприятия общего характера														
Предоперационное консультирование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Отказ от подготовки кишечника	+	+	+	+	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	+	+	+	+	+	Нет дан.
Отказ от предоперационного голодания	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Углеводный напиток перед операцией	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Отказ от премедикации	Нет дан.	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+/-						
Профилактика ТЭЛА	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	—	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.				
Антибактериальная профилактика в день операции	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	—
Установка эпидурального катетера	—	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	+	Нет дан.	—	+	+	+
Отказ от опиоидов	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	—	+	Нет дан.	+
Аnestезия короткодействующими препаратами	+/-	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	—							
Рутинная профилактика ПОТР	+	Нет дан.	+	+	Нет дан.										
Поддержание нормотермии	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	+	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	+
«Протективная» вентиляция лёгких	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	

Продолжение таблицы 1

Рестриктивная инфузионная терапия	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
Удаление мочевого катетера на 1 ПОД	+	+	+	+	+	+	+	В теч 48 ч	Нет дан.	+	+	+	+	+	—
Стимуляция функции кишечника	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.				
Сроки активизации (ПОД)	0	0	0	0	0	1	1	1	Нет дан.	1	1	0	0	0	1
Дополнительные мероприятия															
Одна бригада	+	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+
Отказ от рутинной рентгеноскопии пищевода	Нет дан.	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+					

Таблица 2 – Характеристики рандомизированных клинических исследований в странах Азии

Исследование	Год исследования	Страна	Группы		Возраст, лет		ИМТ (кг/м ²)		рTNM (I / II / III / IV)		ПХТ	Тип операций	
			ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
X. Liu et al. [152]	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. [219]	2008	Китай	45	47	58,76±9, 66	56,87±9, 16	23,85±2, 40	23,25±2, 79	Нет дан.	Нет дан.	—	ОДРЖ 32 ОПРЖ 6 ОГЭ 7	ОДРЖ 36 ОПРЖ 6 ОГЭ 5
J. Hu et al. [99] (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. [99] (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. [126]	2011–2012	Южная Корея	22	22	52,64±11,57	57,45±1 4,54	23,40±3, 17	23,77±3, 54	20/2/0/0	20/2/0/0	Нет дан.	ЛДРЖ	ЛДРЖ
F. Feng et al. [76]	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. [57] (<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. [57] (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. [36]	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. [154] (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. [154] (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. [78]	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	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	ДРЖ 30 ГЭ 4 ЧРЖ 6 ОО 13 ЛО 27	ДРЖ 27 ГЭ 4 ЧРЖ 9 ОО 12 ЛО 28

Продолжение таблицы 2

Исследование	Год исследования	Страна	Группы		Возраст, лет		ИМТ (кг/м ²)		pTNM (I / II / III / IV)		ПХТ	Тип операций	
			ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
R. Tanaka et al. [210]	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 54 ГЭ 6 ПСРЖ 7 ПРЖ 5 ПРЖ1 ОО 10 ЛО 63	ДРЖ 49 ГЭ 6 ПСРЖ 8 ПРЖ4 ПРЖ1 ОО 9 ЛО 60
X. Mingjie et al. [168]	2013–2014	Китай	73	76	61 (40–75)	63 (35–75)	Нет дан.	Нет дан.	1/40/32/0	2/33/41/0	—	ЛДРЖ 56 ЛГЭ 17	ЛДРЖ 55 ЛГЭ 21
J. Wu et al. [229]	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. [115]	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	Нет дан.	ЛДРЖ	ЛДРЖ
N. Swaminathan et al. [209]	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	Нет дан.	ОДРЖ 26 ОГЭ 3	ОДРЖ 27 ОГЭ 2
S. Cao et al. [58]	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

Примечание: К. — контроль, ОПРЖ — открытая проксимальная резекция желудка, ОДРЖ — открытая дистальная резекция желудка, ОГЭ — открытая гастрэктомия, ЛДРЖ — лапароскопическая дистальная резекция желудка, ЛПРЖ — лапароскопическая проксимальная резекция желудка, ЛГЭ — лапароскопическая гастрэктомия, ГЭ — гастрэктомия, ДРЖ — дистальная резекция желудка, ЧРЖ — частичная резекция желудка, ОО — открытая операция, ЛО — лапароскопическая операция

Таблица 3 – Результаты применения программы ускоренного восстановления в странах Азии

Исследование		Появление газов или стула	Начало перорально го 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 [152]		ПУВ	3,2±0,8 д.*	Нет дан.	4 (12,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Нет дан.	6,2±1,9*
		К.	4,6±0,8 д.*	Нет дан.	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Нет дан.	9,8±2,8*
D. Wang et al. [219]		ПУВ	3 (2–4) д.*	Нет дан.	9 (20%)	Нет дан.	0 (0,0%)	6 (6–7)*	1 (2,22%)
		К.	4 (4–5) д.*	Нет дан.	7 (14,9%)	Нет дан.	0 (0,0%)	8 (7–8)*	1 (2,12%)
J. Hu et al. [99] (ЛО)		ПУВ	58 (35–72) ч.	Нет дан.	12 (63,2%)	0 (0%)	—	0 (0,0%)	7 (5,5–10)
		К.	65,5 (49–80) ч.	Нет дан.	8 (36,3%)	2 (9,1%)	—	0 (0,0%)	7,5 (6–11)
J. Hu et al. [99] (ОО)		ПУВ	64,5 (44–97) ч.	Нет дан.	14 (66,7%)	1 (4,8%)	—	0 (0,0%)	7,5 (6–11)*
		К.	76,5 (66–102) ч.	Нет дан.	8 (40,0%)	0 (0%)	—	0 (0,0%)	8,75 (7–17)*
J. Kim et al., 2012 [126]		ПУВ	63,05±18,62 ч.	Нет дан.	3 (13,6%)	Нет дан.	—	0 (0,0%)	5,36±1,46*
		К.	67,41±15,28 ч.	Нет дан.	4 (18,2%)	Нет дан.	—	0 (0,0%)	7,95±1,98*
F. Feng et al. [76]		ПУВ	60,97±24,4 ч.*	Нет дан.	6 (10,2%)*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5,68±1,22*	0 (0,0%)
		К.	79,03±20,26ч.*	Нет дан.	17 (28,3%)*	1 (1,6%)	0 (0,0%)	7,10±2,13*	0 (0,0%)
J. Bu et al., 2015 [57] (<75 лет)		ПУВ	3,2±1,0 д.*	Нет дан.	32/64 (абс.)	Нет дан.	1(2%)	Нет дан.	6,5±1,7*
		К.	3,6±1,0 д.*	Нет дан.	45/64 (абс.)	Нет дан.	3 (5%)	Нет дан.	10,3±2,0*
J. Bu et al., 2015 [57] (75–89 лет)		ПУВ	3,5±1,0 д.	Нет дан.	62/64 (абс.)	Нет дан.	5 (8%)	Нет дан.	10,0±2,3
		К.	3,8±1,2 д.	Нет дан.	44/64 (абс.)	Нет дан.	2 (3%)	Нет дан.	10,8±2,5
I. Abdikarim et al., 2015 [36]		ПУВ	3,1±0,7 д.*	2,9±0,7*	1 (3,3%)	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%)	7,7±1,1*	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 3

Исследование		Появление газов или стула	Начало питания, сут.	Частота осложнений, абс. (%)	Частота осложнений >III ст., абс. (%)	Частота несостоятельности ЭEA/ЭГА, абс. (%)	Летальность, абс. (%)	Продолжительность госпитализации, сут.	Частота повторных госпитализаций, % (абс.)
G. Liu et al., 2016 [154] (ЛО)	ПУВ	2,0±1,2 д.*	Нет дан.	11/21	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	6,3±1,5*	Нет дан.
	К.	2,5±1,1 д.*	Нет дан.	6/21	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	7,8±1,1*	Нет дан.
G. Liu et al., 2016 [154] (ОО)	ПУВ	3,1±1,0 д.*	Нет дан.	13/21	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	9,6±2,0*	Нет дан.
	К.	3,6±0,9 д.*	Нет дан.	8/21	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	10,5±2,1*	Нет дан.
N. Fujikuni et al., 2016 [78]	ПУВ	Нет дан.	1	10,0% (4/40) ≥ II ст.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	9,8 (6–20)	Нет дан.
	К.	Нет дан.	2	12,5% (5/40) ≥ II ст.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	10,4 (7–23)	Нет дан.
R. Tanaka et al., 2017 [210]	ПУВ	2 (1–2) д.	Нет дан.	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.	Нет дан.	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 [168]	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 [229]	ПУВ	3,12±0,88 д.*	3,24±2,20*	6 (17,6%)	Нет дан.	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%)	Нет дан.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17,17±9,27*	3 (7,3%)
S. Kang et al., 2018 [115]	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 [209]	ПУВ	Медиана 3 д.*	Медиана 4*	5 (17,2%) (I—IVa)	3 (10,3%) (IIIa и IVa)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Медиана 11*	Нет дан.
	К.	Медиана 4 д.*	Медиана 5*	15 (48,2%) (I—IVa)	1 (3,44%) (IIIa и IVa)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Медиана 13*	Нет дан.
S. Cao et al., 2020 [58]	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: К. — контроль, * различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 4 – Элементы программы ускоренного восстановления в России, Европе и США

Элементы ПУВ	T. P. Grantcharov et al.. 2010 [87]	Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [5]	Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [10]	А. Ф. Хасанов и соавт., 2014 [31]	В. А. Сизов и соавт., 2015 [28]	В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [34]	Н.А. Кузьмина и соавт., 2016 [20]	M. Pedziwiatar et al., 2014 [188]	M. Pisarska et al. , 2017 [190]	А. И. Тарасова и соавт. 2017 [29]	U. Romario et al., 2018 [79]	J. Desiderio et al., 2018 [69]
	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	Польша	Польша	РФ	Италия	США
Специфические для хирургии РЖ элементы												
Коррекция исходной алиментарной недостаточности	Нет дан.	+	+	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+
Лапароскопия/ торакоскопия	+	—	—	+	—	—	—	+	+	+/-	+/-	+/-
Раневые катетеры, локальное обезболивание	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+/-	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
КПА	+/-	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Отказ от рутинной установки зондов	+	—	—	—	Нет дан.	—	—	+	Нет дан.	—	+/-	+
Отказ от рутинного дренирования зоны операции	+	—	—	—	—	—	—	+	Нет дан.	—	+/-	+/-
Парентеральное питание	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.
Сроки начала питья жидкостей, ПОД	1	4–5	4–5	5	Нет дан.	5	5	0	0	5–6	До 3 ПОД	1 при ДРЖ, 2 при ГЭ
Сроки начала энтерального питания, ПОД	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	0	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	1	Нет дан.	Нет дан.
Сроки начала перорального питания, ПОД	2	4–5	4–5	5	Нет дан.	5	5	2	Нет дан.	5–6	До 4	3 при ДРЖ, 5 при ГЭ

Продолжение таблицы 4

Элементы ПУВ	T. P. Grantcharov et al., 2010 [87]	Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [5]	Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [10]	А. Ф. Хасанов и соавт., 2014 [31]	В. А. Сизов и соавт., 2015 [28]	В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [34]	Н.А. Кузьмина и соавт., 2016 [20]	M. Pedziwiatr et al., 2014 [188]	M. Pisarska et al., 2017 [190]	А. И. Тарасова и соавт. 2017 [29]	U. Romario et al., 2018 [79]	J. Desiderio et al., 2018 [69]
	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	Польша	Польша	РФ	Италия	США
Сроки наблюдения пациентов после выписки	30	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	3 д.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Мероприятия общего характера												
Предоперационное консультирование	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	+	+
Развёрнутое предоперационное обследование	+	+	+	+	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.
Предоперационная коррекция сопутствующих заболеваний	Нет дан.	+	+	—	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.
Отказ от рутинной очистки кишечника	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	—	Нет дан.	+
Отказ от предоперационного голодания	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.
Углеводный напиток перед операцией	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+/-	+	+	+	Нет дан.
Отказ от премедикации	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	—	Нет дан.	—	Нет дан.	Нет дан.	—	+	+
Профилактика ТЭЛА	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+	+
Антибактериальная профилактика перед операцией	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	—	+	+	+	—

Продолжение таблицы 4

Элементы ПУВ	T. P. Grantcha-rov et al.. 2010 [87]	Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [5]	Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [10]	А. Ф. Хасанов и соавт., 2014 [31]	В. А. Сизов и соавт., 2015 [28]	В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [34]	Н.А. Кузьмина и соавт., 2016 [20]	M. Pedziwiatr et al., 2014 [188]	M. Pisarska et al. , 2017 [190]	А. И. Тарасова и соавт. 2017 [29]	U. Romario et al., 2018 [79]	J. Desiderio et al., 2018 [69]
	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	Польша	Польша	РФ	Италия	США
Установка эпидурального катетера	—	+	+	+	+/-	+	+	—	Нет дан.	+	—	Нет дан.
Отказ от опиоидов	+/-	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	—	—	+/-	+/-	—	+/-	—
Аnestезия короткодействующими препаратами	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	—	Нет дан.	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Ранняя экстубация в первые часы после операции	Нет дан.	+	+	+	+	Нет дан.	+/-	+	Нет дан.	+/-	+	Нет дан.
Рутинная профилактика ПОТР	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.
Поддержание нормотермии	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	+	+
«Протективная» вентиляция лёгких	Нет дан.	+	+	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.
Цель-ориентированная инфузационная терапия	Нет дан.	+	+	—	+	+	—	+	+	+	Нет дан.	+
Удаление мочевого катетера на 0–1 ПОД	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	—	+	+	1–2	+	+
Стимуляция перистальтики кишечника	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.

Продолжение таблицы 4

Элементы ПУВ	T. P. Grantcharov et al.. 2010 [87]	Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [5]	Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [10]	А. Ф. Хасанов и соавт., 2014 [31]	В. А. Сизов и соавт., 2015 [28]	В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [34]	Н.А. Кузьмина и соавт., 2016 [20]	M. Pedziwiatr et al., 2014 [188]	M. Pisarska et al. , 2017 [190]	А. И. Тарасова и соавт. 2017 [29]	U. Romario et al., 2018 [79]	J. Desiderio et al., 2018 [69]
	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	Польша	Польша	РФ	Италия	США
Активизация с 0-1 ПОД	+	+	+	+	Нет дан.	+	+	+	+	+	+	+
Вертикализация, ПОД	Нет дан.	2	2	Нет дан.	Нет дан.	1	3	1	1	Нет дан.	0	1
Дополнительные мероприятия												
Одна бригада	+	+	+	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	+	Нет дан.	Нет дан.	+
Отказ от рутинной рентгеноскопии пищевода	—	—	—	—	—	—	—	—	Нет дан.	—	Нет дан.	—
Побудительная спирометрия	Нет дан.	+	+	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.

Таблица 5 – Характеристика российских, европейских и американских исследований

Автор	Год	Страна	Ди- зайн	Группы		Возраст, лет		ИМТ, кг/м ²		НАХТ	Тип операций	
				ПУВ	К.	ПУВ	К.	ПУВ	К.		ПУВ	К.
T. P. Grantcharov et al. [87]	2010	Канада	ПИ	32	—	67 (40–86)	—	Нет дан.	—	—	ДРЖ 22, ГЭ 10	—
Л. А. Вашакмадзе и соавт. [5]	2013	РФ	КИ	50	50	56	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	РП 31, ПСРЖ+РП 12, ЭП 5, ГЭ+РП 2	Нет дан.
Е. Э. Волкова и соавт. [10]	2013	РФ	КИ	30	50	55–57	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	РПП 14, СРЖ 3, ПРЖ+РП 8, ГЭ + РП 2, РПКА 2, ЭКЖ+ РП 1	Нет дан.
А. Ф. Хасанов и соавт. [31]	2015	РФ	ПИ	13	—	57 [38; 74]	—	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	ТРПП	—
В. А. Сизов и соавт. [28]	2015	РФ	ПК	33	34	55,5 [48; 63]	58 [42;63]	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	ЭПП	ЭПП
В. Э. Хороненко и соавт. [34]	2016	РФ	ПК	40	40	80 (64,1±7,65)	80 (64,1±7,65)	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	ГЭ	ГЭ
Н. А. Кузьмина и соавт. [20]	2016	РФ	РИ	17	20	56,3	58,6	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	РПП, РЖ	РПП, РЖ
M. Pedziwiatr et al. [188]	2014	Польша	ПИ	28	—	64 (39—86)	—	27,4	—	17,8%	ЛГЭ	—
M. Pisarska et al. [190]	2017	Польша	ПИ	53	—	63,2±10,2	—	25,1±4,5	—	60,4%	ЛГЭ	—
И.А. Тарасова и соавт. [29]	2009 – 2017	РФ	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%	Нет дан.	ТСРП, СРП	ТСРП, СРП
U. Romario et al., 2018 [79]	2018	Италия	ПИ	270	—	73	—	24 [17; 44]	—	23,7%	ГЭ 155 (57,4%) ЛГЭ 76 (28,1%)	—
J. Desiderio et al., 2018 [69]	2018	США	ИСК	20	40	61±16	63±14	24,81±3,7 6	24,03±4,1 5	23,3%	ДРЖ, ГЭ	ДРЖ, ГЭ

Примечание: КИ — когортное исследование, ПИ — проспективное исследование, РИ — ретроспективное исследование, ИСК — исследование «случай-контроль», ПКИ — проспективное когортное исследование, ПРИ — проспективно-ретроспективное исследование, РП — резекция пищевода, РПП — резекция пищевода с пластикой, СРЖ — субтотальная резекция желудка, ЭПП — экстирпация пищевода с пластикой, ПРЖ — проксимальная резекция желудка, ГЭ — гастрэктомия, ЛГЭ — лапароскопическая гастрэктомия, РЖ — резекция желудка, РПКА — резекция пищеводно-кишечного анастомоза, ЭКЖ — экстирпация культи желудка, ТСРП — торакоскопическая субтотальная резекция пищевода, СРП — транхиатальная субтотальная резекция пищевода

Таблица 6 – 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. (%)
T. P. Grantcharov et al., 2010 [87]	ПУВ	Нет дан.	2	Нет дан.	4 (2–30)	8 (25%)	7 (21,8%)	Нет дан.	3,2%		0	2
Л. А. Вашакмадзе и соавт., 2013 [5]	ПУВ	Нет дан.	4–5	3	11 (10–29)	12 (24%)	7 (14%)	9 (18%)	4 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	Нет дан.
	К.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	18	28 (56%)	19 (38%)	12 (24%)	7 (14%)	2 (4%)	4 (8%)	Нет дан.
Е. Э. Волкова и соавт., 2013 [10]	ПУВ	Нет дан.	4–5	2	11 (10–29)	12 (40%)	7 (23%)	6 (12%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)	Нет дан.
	К.	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	18	28 (48%)	19 (38%)	15 (30%)	7 (14%)	2 (4%)	4 (8%)	Нет дан.
А. Ф. Хасанов и соавт., 2015 [31]	ПУВ	Нет дан.	5	2 (1–4)	9 (7–12)	3 (23,1%)	Нет дан.	1 (7,7%)	2 (15,4%) — Ша степень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M. Pedziwiatr, 2014 [188]	ПУВ	Нет дан.	2	Нет дан.	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	Нет дан.	Нет дан.	0,8 [0,7; 1,5]	9 [8,5; 10]	12 (35%)	3 (8,8%)	3 (8,82%)	Нет дан.	0 (0%)	0 (0%)	Нет дан.
	К.	Нет дан.	Нет дан.	1,6 [1,5; 2,5]	10 [9; 12]	22 (66,7%)	4 (11,7%)	4 (12,12%)	Нет дан.	3,0% (1/33)	1 (3,0%)	Нет дан.
В. Э. Хороненко и соавт., 2016 [34]	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%)	Нет дан.
	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%)	Нет дан.
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)	Нет дан.	5 (4—10)	15 (12—22)	3 (15%)	3 (15%)	2 (10%)	Нет дан.	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)

Продолжение таблицы 6

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 ЭЕА/ЭГА % (абс.)	Летальность % (абс.)	Частота повторных госпитализаций% (абс.)
M. Pisarska et al., 2017 [190]	ПУВ	Нет дан.	Нет дан.	Нет дан.	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 [29]	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 [79]	ПУВ	Нет дан.	70,7% до 4 ПОД	Нет дан.	8 (4–72)	96 (35,5%)	57 (21,2%)	Нет дан.	39 (14,4%) ≥III степ.	Нет дан.	2 (0,7%)	17 (6,3%)
J. Desiderio et al., 2018 [69]	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%)

Примечание: * различия статистически значимы ($p < 0,05$), К. — контроль, ЭГА — эзофагогастроанастомоз