

На правах рукописи

ИЛЬИНА Ольга Валерьевна

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

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научные руководители:

Ручкин Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук;

Грицкевич Александр Анатольевич, доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Шестаков Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», заведующий отделением торако-абдоминальной хирургии и онкологии;

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

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

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в __: __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Программа ускоренного восстановления (ПУВ, Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) представляет собой комплексный мультидисциплинарный подход к периоперационному ведению пациентов в разных областях хирургии. В периоперационном периоде основными точками воздействия для снижения частоты послеоперационных осложнений являются уменьшение операционной травмы, адекватное обезболивание, предотвращение метаболических нарушений (Kehlet, Wilmore, 2002). ПУВ направлена на уменьшение сроков функционального восстановления, продолжительности госпитализации, затрат на лечение и числа послеоперационных осложнений по сравнению с традиционным подходом (Kehlet, Wilmore, 2008).

Высокая заболеваемость раком желудка (РЖ) (25,16 на 100 тыс. населения), частое обнаружение резектабельных форм РЖ у пациентов всех возрастных групп, расширение критериев резектабельности при первично-нерезектабельном или метастатическом РЖ после химиотерапии (ХТ) ставят задачу безопасного ускоренного восстановления после операций на желудке (Каприн, Старинский, Петрова, 2019; Gong et al., 2020). В 2014 г. Общество ERAS представило рекомендации по периоперационному ведению пациентов, оперированных по поводу РЖ. Рекомендации содержат 25 пунктов, которые подразделяются на мероприятия общего характера и специфические для хирургии РЖ. Соблюдение ряда специфических для хирургии РЖ мероприятий контролируется хирургом. К хирургическим аспектам в рамках ПУВ относятся: выбор лапароскопического доступа при раннем РЖ, отказ от рутинной установки назогастральных (НГЗ) и назоинтестинальных зондов (НИЗ) и дренажей, предоперационная коррекция алиментарной недостаточности, раннее возобновление перорального питания после операции, аудит результатов. Одним из важных аспектов ПУВ является минимизация операционной травмы, которая зависит не только от типа доступа и объёма резекции, но и продолжительности операции и объёма кровопотери (Harrison et al., 2014; Ачкасов, Лукашевич, Суrowегин, 2016).

Инфекционные осложнения и несостоятельность эзофагоюноанастомоза (ЭЕА) являются одной из причин повторных операций и послеоперационной летальности в хирургии РЖ (Varchi et al., 2019; Lang et al., 2000). Выполнение гастрэктомии (ГЭ) сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, поэтому специфические рекомендации ПУВ при ГЭ соблюдаются редко. Условием применения ПУВ является обеспечение хирургической безопасности и максимально раннее выявление послеоперационных осложнений.

Международный опыт, обобщённый в систематических обзорах и мета-анализах, указывает на безопасность и эффективность применения ПУВ в хирургии РЖ (Beamish et al., 2015; Lee et al., 2020). При этом большинство исследований принадлежат авторам из стран Азии, где преобладают ранние формы РЖ дистальной локализации (Lee et al., 2020). Неоднородность сравниваемых групп по объёму операции, исключение пациентов после ХТ и при наличии сопутствующих заболеваний приводит к смещению результатов исследований в пользу ПУВ (Liu et al., 2016; Tanaka et al., 2017; Wu et al., 2017). Напротив, в европейской популяции преобладают местно-распространённые формы РЖ, у 30–60% пациентов проводится ХТ (Pisarska et al., 2017; Lombardi et al., 2021). Таким образом, изучение возможностей применения ПУВ при выполнении ГЭ по поводу РЖ в европейской популяции является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

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

В европейских публикациях с результатами применения ПУВ в хирургии РЖ выявлена тенденция к более полному соблюдению рекомендаций общего характера, чем специфических для хирургии РЖ (Хороненко и др., 2016; Pisarska et al., 2017; Lombardi et al., 2021). Ряд азиатских и европейских исследований указывают на безопасность и преимущества лапароскопического доступа и раннего возобновления перорального питания в хирургии РЖ, однако группы сравнения включают одновременно пациентов после дистальной резекции желудка (ДРЖ) и ГЭ, в основном по поводу ранних форм РЖ (Chevallay et al., 2019; Wang et al., 2019; Shinohara et al., 2020). Смешанные группы сравнения не позволяют достоверно оценить результаты применения лапароскопического доступа и раннего возобновления перорального питания после ГЭ, что является предпосылкой для изучения данного вопроса.

В качестве маркера развития инфекционных осложнений в большинстве клиник используется С-реактивный белок (С-РБ) как наиболее простой в определении, доступный, обладающий высокой чувствительностью (Zhang et al., 2016; Шельгин и др., 2017). Пороговые уровни С-РБ при развитии инфекционных осложнений в разных исследованиях отличаются, что может быть связано с неоднородными по объёму операции группами сравнения (Dutta et al., 2011; Gordon et al., 2018; Shi et al., 2020). Дальнейшее изучение роли С-РБ как предиктора развития инфекционных осложнений после ГЭ в рамках ПУВ представляет научный и практический интерес.

Ряд исследований указывают на улучшение ближайших результатов лечения при более высокой степени соблюдения ПУВ при выполнении ГЭ (Gianotti et al., 2019; Lombardi et al., 2021). При этом многие авторы отмечают, что соблюдение многокомпонентной ПУВ представляет сложности для медицинского персонала и для пациентов (Ачкасов, Лукашевич, Суwegeгин, 2016; Meillat et al., 2020). Это приводит к необходимости изучения влияния комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ при выполнении ГЭ.

Таким образом, необходимо прицельное изучение хирургических аспектов ГЭ в рамках ПУВ, их влияния на ближайшие результаты лечения и обеспечение хирургической безопасности ПУВ.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

В данной работе впервые изучены хирургические аспекты ГЭ в рамках ПУВ. Особое внимание уделено изучению лапароскопического доступа, раннего возобновления перорального питания. В отличие от ряда опубликованных ранее работ европейских авторов с неоднородными группами сравнения, исследование проведено в группе пациентов с РЖ, оперированных в объёме ГЭ (Desiderio et al., 2018; Lombardi et al., 2021; Pisarska et al., 2017).

В данном исследовании сравнение результатов лечения в зависимости от сроков начала питания, хирургического доступа и полноты соблюдения ПУВ проводилось с помощью метода псевдорандомизации. В других исследованиях с помощью метода псевдорандомизации также оценивали результаты лечения в зависимости от типа доступа и сроков начала питания, но вне ПУВ (Jang, Jeong, 2019; Xu et al., 2019). В доступных базах данных выявлено три исследования ПУВ в хирургии РЖ, основанных на методе псевдорандомизации, но более 70% пациентов были оперированы в объёме ДРЖ (Desiderio et al., 2018; Jeong et al., 2021; Tian et al., 2020). Впервые изучены результаты лечения в зависимости от полноты соблюдения комплекса специфических для РЖ рекомендаций ПУВ. В опубликованных ранее исследованиях оцениваются результаты лечения в зависимости от соблюдения всех рекомендаций ПУВ, но в 70–80% случае выполнялась ДРЖ (Gianotti et al., 2019; Jung et al., 2018; Lombardi et al., 2021).

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, что уменьшение периоперационного физиологического стресса за счёт уменьшения хирургической травмы способствует функциональному восстановлению пациентов и уменьшению продолжительности госпитализации. Доказано, что при раннем возобновлении перорального питания отмечается снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, уменьшается продолжительность госпитализации. Доказана хирургическая безопасность комплекса специфических для хирургии РЭ элементов ПУВ. Более полное соблюдение комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ сопровождается улучшением ближайших результатов лечения. Доказано, что С-реактивный белок является предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА. Разработаны и апробированы прогностические модели для выявления послеоперационных осложнений и пациентов из групп риска их развития, что является условием безопасного применения ПУВ.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической базой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области изучения и внедрения ПУВ в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Теоретической основой исследования послужили научные исследования и концепции,

обобщающие принципы и механизмы применения ПУВ в хирургии верхних отделов ЖКТ. В соответствии с поставленными задачами при проведении исследования и изложения материала были применены общенаучные методы (эмпирические, теоретические и общелогические) и специальные (клинический, инструментальный, лабораторный, статистический, математического моделирования) методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказана целесообразность применения лапароскопического доступа при выполнении ГЭ в рамках ПУВ. Лапароскопический доступ характеризуется ранними сроками возобновления перорального питания и снижением продолжительности госпитализации.

2. Доказана целесообразность раннего возобновления перорального питания после ГЭ в рамках ПУВ. Раннее начало перорального питания после ГЭ безопасно, способствует восстановлению функции кишечника и снижению продолжительности госпитализации.

3. Доказана целесообразность динамической оценки концентрации С-реактивного белка после операции для раннего выявления осложнений и обеспечения хирургической безопасности.

4. Выявлена целесообразность внедрения ПУВ в хирургии РЖ с акцентом на специфические для хирургии РЖ элементы ПУВ. Более полная реализация специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ сопровождается улучшением ближайших результатов лечения.

5. Разработанные прогностические модели позволяют рассчитать вероятность развития послеоперационных осложнений после ГЭ и выявить пациентов из групп риска их развития.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа основана на статистическом анализе данных, полученных при обработке результатов лечения пациентов с РЖ. Автор самостоятельно проанализировал современную литературу по теме работы, подготовил обзор, определил объём и состав изучаемой выборки, методы для обработки полученных результатов. Автор собрал клинический материал, обработав большой объём медицинской документации, заполнил базу данных, провел статистический анализ полученных результатов, подготовил выводы и практические рекомендации. Общий вклад автора в написание диссертационной работы составил не менее 95%.

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методов статистического анализа. Разработанные прогностические модели представлены и апробированы в форме веб-сервиса в телекоммуникационной сети «Интернет» в открытом доступе по адресу <http://gastric-cancer-stat.ru/>.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: XX Российский онкологический конгресс (г. Москва, 15–17 ноября 2016 г.); международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA (г. Бусан, Южная Корея 23–25 марта 2017 г.); международная конференция Корейской ассоциации по изучению рака желудка KINGCA (г. Сеул, Южная Корея, 26-28 апреля 2018 г.); IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 5–8 июля 2018 г.); заседание Учёного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России

(протокол № 9 от 17 сентября 2020 г.) (г. Москва); научно-практическая конференция в on-line формате «Клинические исследования в хирургической практике» (г. Москва, 15 марта 2021 г.). Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного совета ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России (протокол № 10 от 29 сентября 2021 г.).

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

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

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания клинических наблюдений и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (265 источника: 43 отечественных и 222 зарубежных). Текст диссертации изложен на 148 страницах печатного текста, включает 27 таблиц, 21 рисунок, три приложения из 13 таблиц и семи рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

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

Во второй главе приведена характеристика клинических наблюдений и описаны методы исследования. В ретроспективное исследование включено 120 пациентов, оперированных в объёме ГЭ по поводу РЖ в плановом порядке в период с января 2014 г. по февраль 2019 г. Все операции проводились в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. и в Клинической больнице № 1 АО «Группа компаний «Медси» (Москва) с 2017 по 2019 гг. одной командой хирургов. Информация получена из базы данных, включающей исходные характеристики пациентов, описание выполненных операций, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» (протокол № 012–2019 от 27 декабря 2019 г.).

Всем пациентам выполняли эзофагогастроскопию (ЭГДС) с биопсией, определяли значения онкомаркёров СЕА, СА 19–9 и СА 72–4, компьютерную

томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием по желудочному протоколу (наполнение желудка 400–500 мл воды перед исследованием). При необходимости проводилось эндоскопическое ультразвуковое исследование для оценки глубины поражения стенки желудка. При опухолях II стадии и выше по результатам ЭГДС и КТ (сT1+N0M0 или сT1N+M0) в стандарт диагностики входила диагностическая лапароскопия с цитологическим исследованием перитонеальных смывов. При местно-распространённых опухолях пациентам назначали три–шесть курсов ХТ по схемам EOX, EOF или четыре–восемь курсов FLOT с последующей оценкой опухолевого ответа по данным КТ. При выявлении метастатического процесса, в том числе в перитонеальных смывах, пациенты получали химиотерапию (8–12 курсов) с последующей оценкой эффекта по критериям RECIST 1.1 и определением показаний для циторедуктивных операций.

Физический статус оценивали по шкале Американского общества анестезиологов ASA. Функциональный статус оценивали по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Сопутствующая патология оценивалась по показателю индекса коморбидности Чарльсон с поправкой на возраст. Исходная алиментарная недостаточность оценивалась на основании индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) и скрининга NRS-2002. Послеоперационные осложнения регистрировали в соответствии со шкалой Диндо – Клавьен. При развитии нескольких осложнений у одного пациента рассчитывали комплексный индекс осложнений (www.assessurgery.com).

В исследуемой группе пациентов преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) – 75,0%. Средний ИМТ составил $26,1 \pm 4,5 \text{ кг}/\text{м}^2$, что соответствует преобладанию в исследуемой группе пациентов с нормальной и избыточной массой тела. У 16 (13,3%) пациентов было ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$). 34 (28,3%) пациента имели исходную выраженную алиментарную недостаточность ($\text{NRS-2002} > 3$ баллов). Преобладали опухоли кардиоэзофагеального перехода и верхней трети тела желудка (52,5%). При дооперационном стадировании преобладали опухоли II, III и IV стадии (81,7%). У девяти пациентов при первичной диагностической лапароскопии выявлены опухолевые клетки в перитонеальных смывах, при повторном цитологическом исследовании перитонеальных смывов после ХТ опухолевые клетки не были обнаружены. Двум пациентам выполнили экстирпацию культи желудка при рецидиве рака. Шесть пациентов ранее оперированы по поводу других злокачественных опухолей (ободочная кишка, поджелудочная железа). У 60,0% пациентов проводилась ХТ. У 98 (81,6%) пациентов отмечались сопутствующие заболевания, в том числе у 78 (65,0%) пациентов клинически значимые сопутствующие заболевания, у 59 (49,1%) – два и более клинически значимых сопутствующих заболеваний. При выявлении алиментарной недостаточности ($\text{NRS-2002} \geq 3$) проводилось 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 второй степени и выше в результате опухолевого стеноза и невозможности полноценного перорального питания во время диагностической лапароскопии формировали подвесную энтеростому по Витцелю на время проведения ХТ.

Лапароскопическая ГЭ (ЛГЭ) выполнена у 20 (16,7%) пациентов. ЛГЭ выполнялась у пациентов без установленной инвазии опухоли в соседние структуры и без тяжёлой сопутствующей патологии, которая была противопоказанием для длительного карбоксиперитонеума. Конверсий не было. Стандартным объёмом лимфодиссекции была D2 (83,3%). Операции с расширенной лимфодиссекцией и мультивисцеральной резекцией проведены у 46 (38,3%) пациентов, в том числе 25

(20,8%) спленэктомий, 9 (7,5%) корпорокаудальных резекций поджелудочной железы, 5 (4,2%) резекций поперечной ободочной кишки.

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

Таблица 1 – Результаты проведённого лечения

Характеристики лечения	Результат
Сроки начала питания (ПОД), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]
Продолжительность госпитализации, Ме [ИКР]	10,0 [8,0; 13,0]
Продолжительность госпитализации при неосложнённом послеоперационном периоде, Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]
Максимальная степень осложнения по Клавьен – Диндо, абс. (%)	
I	12 (10,0)
II	21 (17,5)
IIIa	10 (8,3)
IIIb	15 (12,5)
IV	4 (3,3)
Летальные исходы, абс. (%)	9 (7,5)
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)

При сравнении исходных характеристик пациентов в зависимости от типа хирургического доступа, сроков начала питания, полноты соблюдения ПУВ выявлены статистически значимые различия. Это указывает на роль исходных характеристик как конфаундеров. Влияние конфаундеров на результаты лечения показано на Рисунке 1.

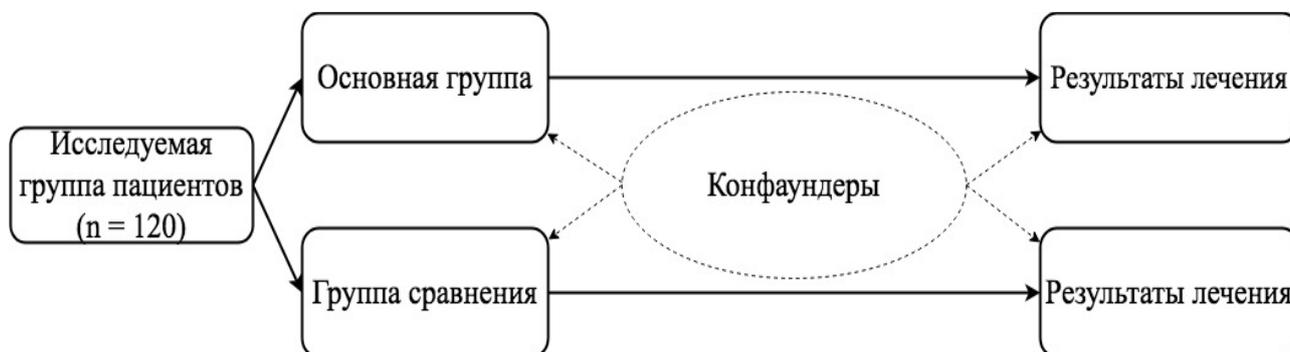


Рисунок 1 – Влияние конфаундеров на результаты лечения в исходных группах пациентов

Статистический анализ данных проведён в программах IBM SPSS v. 23.0, StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия), Rstudio. Количественные и качественные показатели анализировали с помощью методов описательной и аналитической

статистики. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для устранения влияния конфаундеров (исходных характеристик пациентов) на результаты лечения в зависимости от типа хирургического доступа, сроков начала питания, полноты соблюдения ПУВ использован метод псевдорандомизации. Построение прогностических моделей выполняли с помощью методов бинарной логистической регрессии, парной линейной регрессии, построения ROC-кривых, дерева классификации.

На первом этапе исследования оценивали безопасность хирургических аспектов ПУВ (лапароскопический доступ, ранее начало перорального питания), изучена роль С-РБ в ранней диагностике послеоперационных инфекционных осложнений, несостоятельности ЭЕА. На втором этапе исследования определена частота соблюдения каждого из специфических для хирургии РЭ элементов ПУВ и полнота соблюдения комплекса специфических элементов ПУВ.

В **третьей и четвёртой главах** приведены результаты лечения в зависимости от соблюдения определённых элементов ПУВ и полноты соблюдения ПУВ, а также проведён анализ причин отклонения от ПУВ.

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

При сравнении групп пациентов в зависимости от хирургического доступа (открытый или лапароскопический) выявлены статистически значимые различия по объёму операционной травмы. При ОГЭ чаще выполнялись расширенно-комбинированные операции ($p = 0,003$). Продолжительность ЛГЭ была статистически значимо выше, чем ОГЭ (медиана 300 мин и 247,5 мин соответственно, $p = 0,018$), кровопотеря при ОГЭ была выше (медиана 100,0 мл, $p = 0,021$). Не выявлено статистически значимых различий по исходным характеристикам пациентов. Большой объём операционной травмы при ОГЭ с мультивисцеральной резекцией замедлял сроки послеоперационного восстановления и мог приводить к смещению результатов исследования в пользу ЛГЭ. Таким образом, расширенно-комбинированная операция с мультивисцеральной резекцией, продолжительность операции и объём кровопотери являлись конфаундерами.

Для устранения влияния конфаундеров на результаты лечения проведено формирование сравнимых групп пациентов с помощью метода псевдорандомизации с помощью метода подбора 1 : 2 без замены наблюдений с допуском соответствия 0,1. В основной группе 20 наблюдений, в контрольной группе 40 наблюдений. В результате выполнения псевдорандомизации были устранены исходные различия между группами. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от типа доступа

При сравнении результатов лечения в группах пациентов, уравновешенных по наличию конфаундеров, статистически значимые различия выявлены в сроках начала перорального питания (медиана при ЛГЭ четвёртый ПОД, при ОГЭ пятый ПОД, $p = 0,040$) и уменьшении продолжительности госпитализации (медиана при ЛГЭ восьмой ПОД, при ОГЭ – девятый ПОД, $p = 0,047$). Статистически значимых различий между группами ЛГЭ и ОГЭ по частоте и тяжести послеоперационных осложнений по Клавьен – Диндо между группами не выявлено. Уровень С-РБ при неосложнённом течении послеоперационного периода был статически значимо ниже на второй и четвёртый ПОД после ЛГЭ, чем после ОГЭ ($p = 0,044$), что указывает на более низкий уровень хирургического стресса. Результаты лечения после выполнения псевдорандомизации представлены в Таблице 2.

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

Показатель	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
Сроки удаления дренажей (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,087
Сроки начала питания (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,040*
Сроки появления перистальтики (сут.), Ме [ИКР]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,303
Сроки отхождения газов (сут.), Ме [ИКР]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,762
Сроки отхождения стула (сут.), Ме [ИКР]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,346
Продолжительность госпитализации в ОРИТ (сут.), Ме [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,543
Активизация (сут.), Ме [ИКР]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,511
Продолжительность госпитализации (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,5; 11,5]	0,047*
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,012*
Осложнения по Клавьен – Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	2 (10,0)	8 (20,0)	0,487
II	4 (20,0)	2 (5,0)	0,661
III a	3 (15,0)	3 (15,0)	0,390
III b	2 (10,0)	4 (10,0)	0,661
IV a–b	1 (5,0)	2 (5,0)	0,208
Летальные исходы, абс. (%)	2 (10,0)	2 (5,0)	0,322
Инфекционные осложнения (абсцессы, нагноение раны), абс. (%)	4 (20,0)	10 (25,0)	0,242
Пневмония, абс. (%)	0 (0,0)	3 (7,5)	0,707
Панкреатит, абс. (%)	3 (15,0)	3 (7,5)	0,182
Комплексный индекс осложнений, Ме [ИКР]	10,5 [0,0; 27,6]	4,3 [0,0; 23,5]	0,309
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	3 (15,0)	2 (5,0)	0,640

Продолжение таблицы 2

Показатель	ЛГЭ (n = 20)	ОГЭ (n = 40)	p
Летальность (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Уровень С-РБ (мг/л) Me [ИКР] (неосложнённый послеоперационный период)			
Второй ПОД	80,0 [65,0; 113,5]	106,5 [97,0; 127,0]	0,040*
Четвёртый ПОД	102,0 [96,0; 127,0]	118,0 [65,0; 142,0]	0,044*
Шестой ПОД	68,5 [47,5; 93,0]	75,5 [40,0; 99,0]	0,070
Примечание – * – различия статистически значимы (p < 0,05)			

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

При сравнении исходных характеристик пациентов в группе раннего начала перорального питания (до четвёртого ПОД) и группе со стандартным началом (после пятого ПОД) выявлены статистически значимые различия по индексу коморбидности Чарльсон (p < 0,001), ECOG (p = 0,003), NRS-2002 (p < 0,001), продолжительности операций (p = 0,049) и объёму кровопотери (p = 0,029) в пользу группы пациентов с ранним началом перорального питания.

В этой группе преобладали пациенты без выраженной исходной алиментарной недостаточности (NRS-2002 ≤ 3) (90,3%). Таким образом, характеристики пациентов и проведённых операций являлись конфаундерами.

В программе SPSS v. 23.0 с помощью метода псевдорандомизации сформированы две группы сравнения по 35 пациентов, уравновешенные по исходным характеристикам. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от сроков начала питания

В уравновешенных по наличию конфаундеров группах сравнения выявлено, что раннее возобновление перорального питания приводило к более быстрому восстановлению функции кишечника (p = 0,030), снижению продолжительности госпитализации (p = 0,044), снижению комплексного индекса осложнений (p = 0,003). Уровень С-РБ как показателя хирургического стресса был статистически значимо ниже на шестой ПОД при раннем возобновлении перорального питания (p = 0,030). Результаты лечения в зависимости от сроков восстановления перорального питания после проведения псевдорандомизации представлены в Таблице 3.

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

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

Применение С-реактивного белка в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений

В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечалось нарастание уровня С-РБ на первый–третий ПОД пропорционально операционной травме. При неосложнённом послеоперационном периоде с третьего ПОД происходило равномерное снижение уровня С-РБ (медиана 95 мг/л). При развитии инфекционных осложнений уже с первого ПОД выявляли более высокий уровень С-РБ, чем при неосложнённом послеоперационном периоде. При развитии осложнений уровень С-РБ нарастал с максимальными значениями на четвёртый–шестой ПОД. Динамика уровня С-РБ при несостоятельности ЭЭА и инфекционных осложнениях по сравнению с неосложнённым послеоперационным периодом представлена на Рисунке 4.

Для поиска пороговых значений уровня С-РБ при инфекционных осложнениях и несостоятельности ЭЭА проведён ROC-анализ. Наибольшей площадью под кривой (AUC) обладала ROC-кривая зависимости вероятности развития инфекционных осложнений от уровня С-РБ на четвёртый ПОД (AUC $0,883 \pm 0,026$; 95%-й ДИ $0,833–0,933$; $p < 0,001$). Пороговое значение уровня С-РБ в точке cut-off 100,5 мг/л. При уровне С-РБ, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск инфекционных осложнений. Чувствительность и специфичность метода – 82,6% и 79,7% соответственно. Положительная прогностическая значимость – 72,7%, отрицательная прогностическая значимость – 70,9%, диагностическая эффективность – 71,2%. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие инфекционных осложнений в 82,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. 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 четвёртый ПОД ≥ 100 мг/л по сравнению с пациентами с уровнем С-РБ < 100 мг/л (ОШ = 17,3; 95%-й ДИ 7,352–40,583).

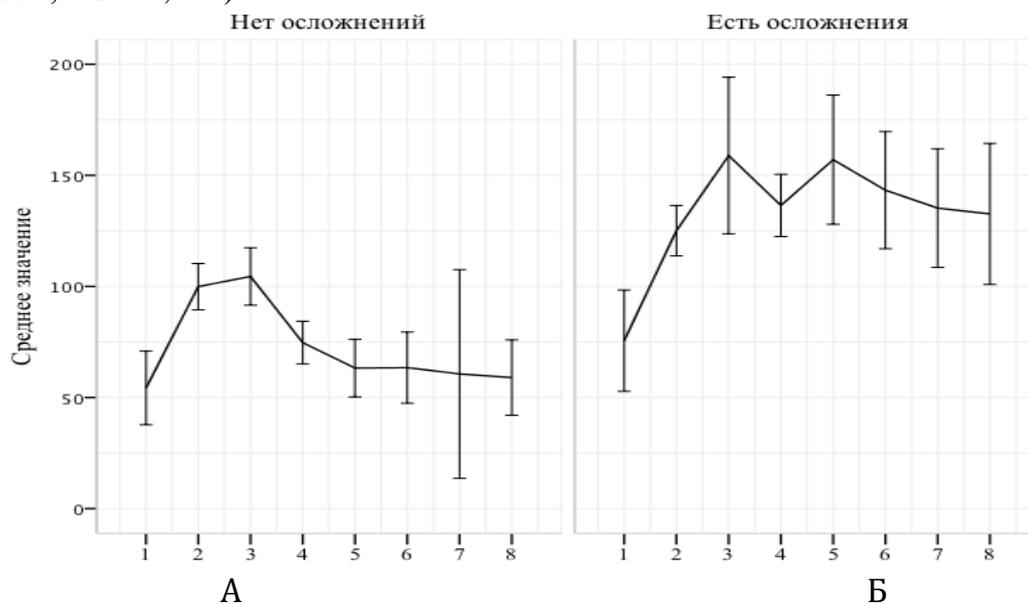


Рисунок 4 – Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при неосложнённом послеоперационном периоде (А) и при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоюноанастомоза (Б) (средние значения и 95%-й ДИ)

При развитии несостоятельности ЭЭА наибольшей площадью под кривой обладала ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи развития несостоятельности ЭЭА и уровня С-

РБ на пятый ПОД (AUC 0,882 = 0,081; 95%-й ДИ 0,724–1,000; $p < 0,001$). Пороговое значение С-РБ в точке cut-off 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. Положительная прогностическая значимость – 84,6%, отрицательная прогностическая значимость – 96,9%, диагностическая эффективность – 93,4%.

Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие несостоятельности ЭЕА в 79,6% наблюдений в логистической регрессионной модели.

Уровень С-РБ ≥ 163 мг/л на пятый ПОД имел прямую связь с вероятностью развития несостоятельности ЭЕА. Шансы иметь такое осложнение, как несостоятельность ЭЕА, были статистически значимо выше в группе пациентов с уровнем С-РБ на пятый день ≥ 163 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем С-РБ < 163 мг/л (ОШ = 61,2; 95%-й ДИ 6,327–591,94).

Определение уровня С-РБ в динамике имеет значение в выявлении инфекционных осложнений до развития клинических проявлений.

Оценка хирургической безопасности программы ускоренного восстановления

Разработана методика расчёта полноты соблюдения ПУВ в зависимости от соблюдения каждого из специфических для хирургии РЖ элементов (Ачкасов С. И. и др., 2016) (Таблица 4). Итоговый балл представляет собой сумму баллов в зависимости от полноты соблюдения каждого из компонентов ПУВ. Итоговая сумма баллов, соответствующая 100% степени соблюдения ПУВ, составила 8.

Таблица 4 – Составляющие компонентов программы ускоренного восстановления и их значение в баллах

Компонент ПУВ	Описание, количество баллов
Предоперационная коррекция алиментарной недостаточности	Питьё сипинговых смесей в течение 7–14 дней перед операцией: да – 1, нет – 0.
Минимизация операционной травмы	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	Ранее 2 ПОД – 1; после 2 ПОД – 0.
Начало перорального питания	Приём жидкостей: на 0–1 ПОД – 1; на 2 ПОД и позже – 0. Начало перорального питания хирургическим столом: до 4 ПОД – 1; после 5 ПОД – 0.
<i>Примечание</i> – * – за пороговые значения приняты значения медианы длительности продолжительности операции (мин) и кровопотери (мл)	

Достижение степени соблюдения ПУВ 90% отмечено лишь у двух пациентов. 100% соблюдения ПУВ не отмечено ни у одного пациента. Медиана соблюдения ПУВ 62,5% (пять из восьми элементов). Наибольшей частотой соблюдения среди специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ характеризовались отказ от установки НИЗ (96,7%) и приём жидкостей с 0–1 ПОД (91,7%), а наименьшей – раннее

удаление дренажей (31,7%) и предоперационная коррекция исходной алиментарной недостаточности (31,7%) Частота соблюдения элементов ПУВ в зависимости от степени соблюдения ПУВ представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Частота соблюдения отдельных элементов программы ускоренного восстановления

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

На начальном этапе внедрения ПУВ в 2014 г. 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.

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

Влияние каждого из применяемых элементов ПУВ и степени соблюдения ПУВ на развитие осложнений и на продолжительность госпитализации изучено 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%-й ДИ 0,204–0,506). Степень соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ была независимым предиктором уменьшения числа тяжёлых осложнений (\geq III b степени). При соблюдении ПУВ на 62,5% и более шансы развития тяжёлых осложнений уменьшались в 19 раз (ОШ = 0,053; 95%-й ДИ 0,019–0,149).

Независимыми предикторами сокращения числа всех осложнений являлись уменьшение продолжительности операции (в 4,5 раза, ОШ = 0,224; 95%-й ДИ 0,080–0,624) и раннее начало питания (в 6,5 раза, ОШ = 0,155; 95%-й ДИ 0,018–0,189).

Независимыми предикторами уменьшения числа тяжёлых осложнений ($\geq 3b$ по Клавьен – Диндо) являлись уменьшение кровопотери (в 4 раза, ОШ = 0,259; 95%-й ДИ 0,083–0,806) и раннее начало питания (в 6,5 раза, ОШ = 0,155; 95%-й ДИ 0,018–0,189).

Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи продолжительности госпитализации и суммы баллов ПУВ. Наблюдаемая зависимость продолжительности госпитализации от суммы баллов ПУВ описывается уравнением парной линейной регрессии (1):

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

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

Полученная модель (1) учитывает 13,2% факторов, оказывающих влияние на продолжительность госпитализации, и характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = -0,492$ (умеренная теснота связи по шкале Чеддока), $p < 0,001$.

При соблюдении каждого дополнительного элемента ПУВ следует ожидать уменьшения продолжительности госпитализации на 2,6 дня. График регрессионной функции представлен на Рисунке 5.

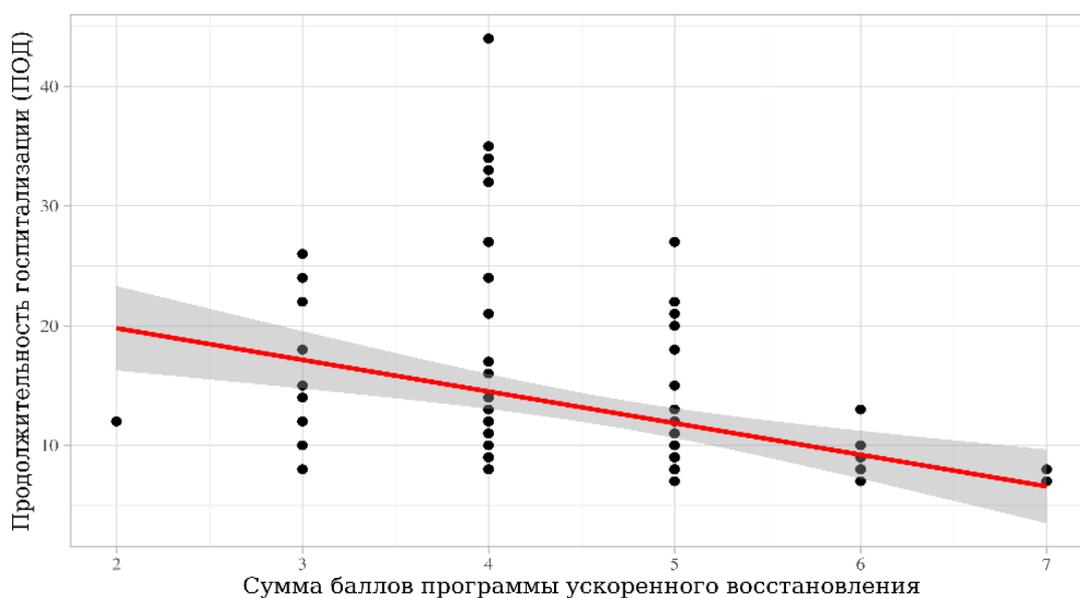


Рисунок 5 – График регрессионной функции зависимости продолжительности госпитализации от суммы баллов программы ускоренного восстановления

Сравнение результатов лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления

Оценка эффективности ПУВ (продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность госпитализации, сроки восстановления функции кишечника, уровень С-РБ как показателя хирургического стресса) и хирургической безопасности (число осложнений и степень тяжести осложнений по Клавьен – Диндо, комплексный индекс осложнений) проводилась в двух группах сравнения – при соблюдении ПУВ $< 62,5\%$ и $\geq 62,5\%$. За разделяющее значение принята медиана степени соблюдения ПУВ. При сравнении групп пациентов с высокой ($\geq 62,5\%$) и низкой ($< 62,5\%$) степенью соблюдения ПУВ выявлены статистически значимые различия по срокам начала питания ($p < 0,001$), восстановления функции кишечника ($p < 0,001$) и продолжительности госпитализации ($p < 0,001$) в пользу пациентов со степенью

соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$. При высокой степени соблюдения ПУВ отмечалось статистически значимо меньшее число осложнений IIIb степени и выше, и несостоятельности ЭЕА ($p = 0,001$). Комплексный индекс осложнений был ниже при высокой степени соблюдения ПУВ ($p < 0,001$).

В исходных группах пациентов выявлены статистически значимые различия по возрасту ($p = 0,017$), индексу коморбидности Чарльсон ($p < 0,001$), исходной алиментарной недостаточности ($p = 0,012$), функциональному статусу ECOG ($p = 0,028$), ASA ($p = 0,026$). В группе с высокой степенью соблюдения ПУВ преобладали пациенты с низкой степенью риска. Исходные факторы риска могли влиять на решение хирурга о применении определённых элементов ПУВ и являлись конфаундерами.

С помощью метода псевдорандомизации устранено влияние конфаундеров и сформированы сопоставимые группы сравнения по 35 наблюдений. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 6.

С помощью метода псевдорандомизации созданы две группы сравнения по 35 наблюдений, уравновешенные по исходным характеристикам. Высокая степень соблюдения ПУВ сопровождалась сокращением сроков начала питания, восстановления функции кишечника и продолжительности госпитализации ($p = 0,001$). Статистически значимых различий в частоте и тяжести развития осложнений не выявлено. Результаты лечения в зависимости от степени соблюдения ПУВ представлены в Таблице 6.

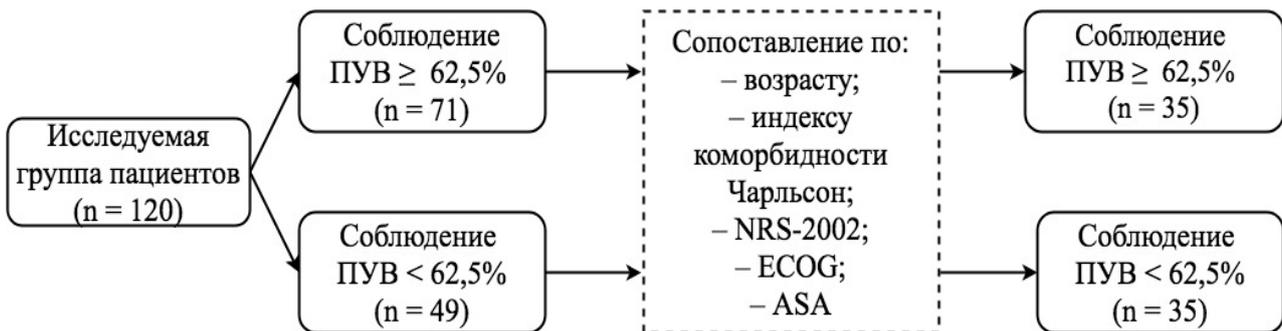


Рисунок 6 – Дизайн исследования на основе метода псевдорандомизации при сравнении результатов лечения в зависимости от полноты соблюдения программы ускоренного восстановления

Таблица 6 – Результаты лечения в зависимости от степени соблюдения программы ускоренного восстановления после выполнения псевдорандомизации

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

Продолжение таблицы 6

Показатель	ПУВ $\geq 62,5\%$ (n = 35)	ПУВ $< 62,5\%$ (n = 35)	p
Продолжительность госпитализации без осложнений (сут.), Ме [ИКР]	8,0 [8,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	0,687
Комплексный индекс осложнений, Ме [ИКР]	8,7 [0,0; 26,1]	20,9 [8,7; 33,7]	0,091
Осложнения по Клавьен – Диндо (все осложнения), абс. (%)			
I	4 (11,4)	5 (14,3)	1,000
II	8 (22,9)	3 (8,6)	0,188
IIIa	4 (11,4)	4 (11,4)	1,000
IIIb	8 (8,6)	8 (22,9)	0,188
IV	1 (2,9)	4 (11,4)	0,356
Летальные исходы, абс. (%)	1 (2,9)	7 (20,0)	0,055
Несостоятельность ЭЕА, абс. (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	0,280
Абсцессы, нагноения раны, абс. (%)	8 (22,9)	11 (31,4)	0,592
Пневмония, абс. (%)	3 (8,6)	2 (5,7)	1,000
Повторная госпитализация (30 дней), абс. (%)	2 (5,7)	4 (11,4)	0,673
Летальные исходы (30 дней), абс. (%)	0 (0,0)	2 (5,7)	0,493
<i>Примечание</i> – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)			

Анализ причин отклонения от программы ускоренного восстановления

Проведена оценка исходных характеристик пациентов как предикторов степени соблюдения ПУВ с помощью моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии. Выявлены независимые предикторы соблюдения ПУВ: исходная алиментарная недостаточность и индекс коморбидности Чарльсон. В многофакторной модели бинарной логистической регрессии исходная алиментарная недостаточность ($NRS-2002 > 3$) снижала шансы высокой степени соблюдения ПУВ в 1,4 раза ($ОШ = 0,721$; 95%-й ДИ 0,550–0,945), индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 снижал шансы соблюдения ПУВ в 5 раз ($ОШ = 0,202$; 95%-й ДИ 0,073–0,558). Для предсказания вероятности соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$ или $< 62,5\%$ (бинарный исход) выявленные факторы риска объединены в многофакторной модели. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

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

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

где p – вероятность наступления исхода в долях единицы;

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

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

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

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, индекс коморбидности Чарльсон и выраженность алиментарной недостаточности имели обратную связь с вероятностью соблюдения ПУВ $\geq 62,5\%$. Индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов

снижал шансы высокой степени соблюдения ПУВ в 5 раз (ОШ = 0,202; 95%-й ДИ 0,073–0,558), исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов – в 1,4 раза (ОШ = 0,721; 95%-й ДИ 0,550–0,945). Полученная модель является статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (2) учитывает 30,4% факторов, определяющих вероятность соблюдения ПУВ.

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

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

Для выявления факторов, влияющих на продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ более 1 суток и в стационаре более 10 суток, проанализированы исходные характеристики пациентов и проведённого лечения. В результате построения моделей однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии выявлены независимые предикторы нахождения в ОРИТ более 1 суток: ожирение и выраженная коморбидность. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, повышение категории ИМТ (дефицит / норма / избыток / ожирение) и индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов имели прямую связь с вероятностью пребывания в ОРИТ более одних суток. Шансы пребывания в ОРИТ более 1 суток увеличивали: в 4,8 раза – повышение категории ИМТ (ОШ = 4,781; 95%-й ДИ 1,332–17,157) и в 9 раз – индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 9,219; 95% ДИ 1,029–82,594).

Выявлены независимые предикторы продолжительности лечения более 10 дней: индекс коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов, исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов и интраоперационная кровопотеря более 150 мл при ОГЭ и более 100 мл при ЛГЭ. В многофакторной модели бинарной логистической регрессии шансы нахождения в стационаре повышались в 3,8 раза при индексе коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов (ОШ = 3,886; 95%-й ДИ 1,432–12,738), в 11,3 раза при исходной

алиментарной недостаточности NRS-2002 > 3 баллов (ОШ = 11,279; 95%-й ДИ 4,247–33,516), в 4,8 раза при кровопотере более 150 мл при ОГЭ и более 100 мл при ЛГЭ (ОШ = 0,178; 95%-й ДИ 0,067–0,472). Лапароскопический доступ в 6,25 раза снижал шансы продолжительности лечения более 10 дней (ОШ = 0,159; 95%-й ДИ 0,037–0,783).

Оценка влияния исходных характеристик пациентов на риск развития послеоперационных осложнений IIIa и IIIb степени и выше проведена с помощью метода построения дерева классификации. В результате выявлены две группы риска развития послеоперационных осложнений IIIa степени и выше и низкой степени соблюдения ПУВ:

1) пациенты с исходной выраженной алиментарной недостаточностью (NRS-2002 > 3 баллов);

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

Чувствительность модели составила 81,6%, специфичность 82,9%, общая диагностическая значимость 82,5 ± 3,5%.

В результате построения дерева классификации выявлены три группы риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений IIIb степени и выше:

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

2) пациенты с низким функциональным статусом ECOG 2–3 балла и индексом коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов;

3) пациенты с функциональным статусом ECOG 0–1 балл, NRS-2002 ≤ 3 баллов и индексом коморбидности Чарльсон ≥ 6 баллов.

Чувствительность модели составила 78,6%, специфичность 89,1%, общая диагностическая значимость 86,7 ± 3,1%.

Полученные прогностические модели указывают на необходимость комплексного анализа факторов риска на предоперационном этапе и позволяют выявить пациентов из групп риска развития послеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ. Такие пациенты нуждаются в разработке индивидуальной программы периоперационного ведения с учётом исходных факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдение специфических для хирургии РЖ компонентов ПУВ безопасно при выполнении ГЭ. Безопасность ПУВ обеспечивается ранним выявлением послеоперационных осложнений, оптимизацией хирургической техники, выявлением пациентов из группы риска развития осложнений. Полученные результаты позволяют оценить протокол ПУВ как эффективный и безопасный. 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 ГЭ характеризуется сокращением сроков до начала питания (медиана 4,0 и 5,0 ПОД соответственно, $p = 0,04$) и продолжительности госпитализации (медиана 8,0 и 9,0 ПОД соответственно, $p = 0,047$) без увеличения частоты осложнений.

2. Раннее начало перорального питания до четвёртого ПОД после ГЭ по сравнению со стандартными сроками сопровождается сокращением сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 и 4,0 ПОД соответственно, $p = 0,030$) и сроков госпитализации (медиана 9,0 и 11,0 ПОД соответственно, $p = 0,044$) без увеличения частоты осложнений.

3. С-РБ является ранним предиктором развития послеоперационных инфекционных осложнений. Вероятность развития инфекционных осложнений существенно повышается при уровне С-РБ выше 100 мг/л на четвёртые сутки после операции (ОШ = 17,3; 95%-й ДИ 7,352–40,583). Вероятность развития несостоятельности ЭЕА существенно повышается при уровне С-РБ выше 163 мг/л на пятые сутки после операции (ОШ = 61,2; 95%-й ДИ 6,327–591,94).

4. Соблюдение комплекса специфических для хирургии РЖ элементов ПУВ (коррекция алиментарной недостаточности, лапароскопический доступ, уменьшение продолжительности операции и кровопотери, отказ от установки зондов, раннее удаление дренажей, приём жидкостей на нулевой-первый ПОД, возобновление перорального питания до четвёртого ПОД) характеризуется уменьшением сроков восстановления функции кишечника (медиана 3,0 ПОД, $p = 0,014$), продолжительности госпитализации (медиана 10,0 ПОД, $p = 0,008$), вероятности развития послеоперационных осложнений III b–V степеней по Клавьен – Диндо (ОШ = 0,053; 95%-й ДИ 0,019–0,149). Вероятность развития послеоперационных осложнений уменьшается при соблюдении каждого дополнительного специфического элемента ПУВ (ОШ = 0,321; 95%-й ДИ 0,204–0,506). Факторами риска развития послеоперационных осложнений III a степени и выше по Клавьен – Диндо и низкой степени соблюдения ПУВ являются исходная алиментарная недостаточность NRS-2002 > 3 баллов, индекс коморбидности Чарльсон шесть и более баллов, низкий функциональный статус ECOG 2-3 балла, предоперационная ХТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лапароскопическая ГЭ в рамках ПУВ является обладает достаточной безопасностью. Рекомендуется выполнять лапароскопическую ГЭ при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем организма.

2. Для раннего выявления послеоперационных осложнений и принятия клинического решения о начале перорального питания и выписке рекомендуется оценивать динамику концентраций С-РБ.

3. Рекомендуется начинать пероральное питание в ранние сроки, оптимально до четвёртого ПОД, при исключении внутрибрюшных осложнений, в первую очередь, несостоятельности ЭЕА.

4. Аудит результатов является ключевым элементом ПУВ. Следует оценивать результаты ПУВ на основании полноты соблюдения комплекса специфических для хирургии РЖ мероприятий при условии, что рекомендации общего характера соблюдается в полном объёме.

5. Обеспечивать безопасность благодаря выявлению пациентов из групп риска несоблюдения ПУВ и развития послеоперационных осложнений, диагностикой осложнений до развития клинических проявлений и изменением тактики лечения. При первичном и каждом последующем обращении пациента с целью подготовки к хирургическому лечению проводится консультация с обязательным скринингом факторов риска развития послеоперационных осложнений и низкой степени соблюдения ПУВ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации

1. Значение раннего перорального питания после гастрэктомии по поводу рака желудка: исследование с применением метода «псевдорандомизации» / **О. В. Ильина**, А. А. Грицкевич, Д. В. Ручкин, Ю. А. Степанова // *Высокотехнологическая медицина*. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 9–9.
2. Влияние полноты соблюдения программы ускоренного восстановления на результаты хирургического лечения рака желудка / **О. В. Ильина**, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин, Ю. А. Степанова. – DOI 10.52090/2542-1646_2021_8_1_29 // *Высокотехнологическая Медицина*. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 31–45.
3. Программа ускоренного восстановления в хирургии рака желудка / **О. В. Ильина**, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин, Ю. А. Степанова. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-6-00-00. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30 (6). – С. 19–27.
4. Роль С-реактивного белка в диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоэюноанастомоза после гастрэктомии / **О. В. Ильина**, Д. В. Ручкин, И. А. Козырин, Ю. А. Степанова. – DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189 // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2020. – Т. 13 (3). – С. 177–189.
5. Лядов, В. К. Роль диагностической лапароскопии и перитонеальных смывов в стадировании рака желудка / В. К. Лядов, **О. В. Ильина** // *Московский хирургический журнал*. – 2015. – Т. 5 (45). – С. 11–13. – УДК 616-006:617-089.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ	гастрэктомия
ДИ	доверительный интервал
ДРЖ	дистальная резекция желудка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КТ	компьютерная томография
ЛГЭ	лапароскопическая гастрэктомия
ОГЭ	открытая гастрэктомия
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	отношение шансов
ПОД	послеоперационный день
ПРЖ	проксимальная резекция желудка
ПУВ	программа ускоренного восстановления
ПХТ	предоперационная химиотерапия
РЖ	рак желудка
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭЕА	эзофагоэюноанастомоз
С-РБ	С-реактивный белок