

УДК 616.329-089.87-311.16

DOI 10.24411/2312-2935-2020-00057

СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ОПЕРАбельНОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

М.А. Протченков¹, К.В. Павелец¹, А.А. Корнеев², Д.С. Русанов¹, М.К. Павелец¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

Введение. На современном этапе развития хирургии пищевода способность больного благополучно перенести резекционное вмешательство с позиции баланса распространённости опухолевого процесса и функциональных способностей организма представляет собой краеугольную проблему торакальной онкологии.

Цель: разработать методологию оценки операбельности больных раком пищевода на основе высоковалидной, высокоинформативной прогностической модели с использованием основных предикторов «общесоматических» осложнений резекции пищевода.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 210 больных, из которых всем выполнена резекция пищевода в лечебном центре хирургии рака пищевода высокого уровня. Из анализа были исключены 14 случаев развития среднетяжелых и тяжелых «хирургических» осложнений и дальнейший однофакторный и многофакторный анализ осуществлялся, исходя из 196 случаев.

Результаты. После оценки риска развития осложнений по модели или номограмме конкретный больной с прогнозируемым риском развития «общесоматических» осложнений до 33,3% признавался операбельным и без дальнейшего дообследования проходил предоперационную подготовку согласно рекомендациям онколога, анестезиолога и кардиолога. При расчетной вероятности развития «общесоматических» осложнений в диапазоне 33,3 % – 66,6 % пациент подлежал комплексному обследованию согласно рекомендациям кардиолога и анестезиолога-реаниматолога. Неоперабельным больным признался пациент, имеющий расчетную вероятность развития «общесоматических» осложнений выше 66,6 % признавался неоперабельным

Вывод. Операбельность больных раком пищевода, главным образом, определяется выраженностью факторов коморбидного и функционального статуса. Объективная количественная оценка факторов риска, возможность целенаправленной предоперационной их коррекции, позволяет проводить скрининг больных на предмет их операбельности, объективизировать и целенаправленно снижать риски развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений послеоперационного периода.

Ключевые слова: операбельность, многофакторный анализ, рак пищевода, логистическая регрессия

MODERN METODOLOGY IN EVALUATION OF OPERABILITY AT ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS

Protchenkov M.A.¹, Pavelets K.V.¹, Korneenkov A.A.², Rusanov D.S.¹, Pavelets M.K.¹

¹FGBOU VO «Saint- Petersburg State Pediatric Medical University», Saint- Petersburg

²FGBVOU VO «State S.M. Kirov Military Medical Academy», Saint- Petersburg

Introduction. At the present stage of esophageal surgery development, the patient's ability to safely transfer resection intervention from the position of balancing the prevalence of the tumor process and the functional abilities of the body is a cornerstone problem of thoracic Oncology.

Objective: to develop a methodology for assessing the operability of patients with esophageal cancer based on a high-valid, highly informative prognostic model using the main predictors of general somatic complications of esophageal resection.

Materials and methods. We analyzed the results of surgical treatment of 210 patients, all of whom underwent esophageal resection in the treatment center for high-level esophageal cancer surgery. 14 cases of moderate and severe "surgical" complications were excluded from the analysis, and further single-factor and multi-factor analysis was performed based on 196 cases.

Results. After assessing the risk of developing complications using a model or nomogram, a specific patient with a predicted risk of developing "General somatic" complications of up to 33.3% was considered operable and without further examination, underwent preoperative training according to the recommendations of an oncologist, anesthesiologist and cardiologist. With an estimated probability of developing general somatic complications in the range of 33.3 % - 66.6 %, the patient was subject to a comprehensive examination according to the recommendations of a cardiologist and an anesthesiologist-resuscitator. A patient with an estimated probability of developing general somatic complications above 66.6% was considered inoperable

Conclusion. Operability of patients with esophageal cancer is mainly determined by the severity of comorbid and functional status factors. Objective quantitative assessment of risk factors, the possibility of targeted preoperative correction, allows to screen patients for their operability, objectify and purposefully reduce the risks of developing cardiovascular and respiratory complications of the postoperative period.

Keywords: operability, multivariate analysis, esophageal cancer, logistic regression

Введение: Операбельность больного раком пищевода (РП) – возможность подвергнуть пациента хирургическому вмешательству в полном объеме, в частности, резекции пищевода с одноэтапной его пластикой [1]. Операбельность, являясь категоризованным параметром, предусматривает два крайних значения: «операбельный» и «неоперабельный» больной. Расчетное значение риска, связанного с операцией, отображенное в показателях вероятности развития тяжелых осложнений и/или летального исхода, является главной количественной мерой, по величине которой врач ранжирует конкретного пациента. Систематизация основных факторов периоперационного риска предусматривает выделение трех главных его составляющих: I. Физическое состояние

больного; II. Тяжесть предстоящей операции с учетом особенностей анестезиологического пособия; III. Уровень специализации лечебного стационара, подготовки хирургической бригады, периоперационной интенсивной терапии и послеоперационного ведения больного [2, 3]. Вклад каждого фактора в конечное значение риска может быть разнонаправленным и вариабельным. Поэтому множество обстоятельств, от которых зависит благополучие больного, как и множество предикторов неблагоприятного исхода, делают это понятие весьма расплывчатым. В попытках максимально точно выявить взаимосвязь между исходным состоянием больного, характером и объемом проведенного вмешательства и особенностями течения послеоперационного периода разработаны шкалы и модели прогнозирования риска осложнений и смертности, в частности, после резекции пищевода. Наиболее ценными из них считаются многомерные модели, созданные на основе регрессионного или дискриминантного анализа, которые учитывают совокупность признаков, существенно влияющих на объект исследования [4].

Наиболее известными из них являются: универсальная модель операционных рисков Американской коллегии хирургов (ACS NSQIP), она учитывает виды и объемы операций - варианты резекций пищевода и эзофагэктомии, 21 показатель коморбидности, функционального состояния (возраст, курение, рост, вес, стадию онкологического заболевания и пр.). Однако большое число используемых в нем предикторов, повышающее детальность прогноза, усложняет практическое использование данной шкалы.

Модель Н.А. Осиповой, В.Э. Хороненко, (2008) создана для количественной оценки риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. Индекс индивидуального риска рассчитывают по уравнению, учитывающему вклад таких факторов, как возраст пациента, наличие признаков ХСН; стенокардии II-III ф.к.; несинусового ритма сердца; частой желудочковой экстрасистолии при синусовом ритме [5, 6]. Однако способ не предусматривает учета риска осложнений со стороны дыхательной системы в виде пневмонии, эндобронхита и т.д., составляющих до 30% «общесоматических» осложнений у больных после резекции [7, 8] Модель также не учитывает влияния функциональных эхокардиографических показателей, которые способны прогнозировать общесоматические осложнения с доказанной точностью [9]. Моделирование прогноза кардиопульмональных осложнений у больных, перенесших трансторакальную резекцию пищевода по С.В. Ткаченко, (2010) позволяет получить количественную меру риска развития того или иного осложнения и летального исхода у

оперированного [10]. Ограничениями методики является использование немодифицируемых предикторов, затрагивающих анамнестические данные, и возможность учета случайных значений показателей функции кардиореспираторной системы.

В исследованиях Н. Bartels с соавт. (1997, 2001) больные РП были сгруппированы в мультивариабельные прогностические модели ранней послеоперационной летальности. Используя шкалу, где каждое из сопутствующих заболеваний принималось за 1 балл, авторы прогнозировали риск развития осложнений вплоть до 50% вероятности развития летального исхода. Многомерный анализ указал на основные предикторы смертности: высокий класс больного по шкале ASA, «плохой сердечный», «печеночный» и респираторный статусы пациента. Представленная система оценки обеспечивала хорошую идентификацию пациентов с высоким периоперационным риском, позволяла формулировать перечень строгих критериев отбора пациентов для резекции пищевода [11]. К сожалению, данная модель базировалась на строго отобранных пациентах в специализированных центрах, что ограничивало универсальность и точность полученных результатов [12,13]. Создание предсказательной модели периоперационной смертности Н.Ф. Fuchs et al. в 2017 г. выявило корреляцию между снижением периоперационной летальности и выполнением минимальноинвазивной эзофагэктомии в крупных лечебных центрах [14]. Увеличение возраста больных, суммирование сопутствующих заболеваний, а также плоскоклеточный гистотип РП были независимыми предикторами смертности.

В исследовании E.W. Steyerberg et al. (2006) по разработке шкалы предикторов послеоперационной летальности у больных РП определено, что, возраст и наличие сопутствующих заболеваний напрямую влияют на исход операции. Кроме того, применение предоперационной лучевой и химиолучевой терапии оказалось напрямую связано с повышением летальности, равно как и недостаточный уровень подготовки больничных кадров [15]. Практическое применение шкалы X.B. D'Journo et al. (2017) показало высокую точность прогноза 30-дневной летальности у оперированных больных и умеренную – в прогнозировании интрагоспитальной смертности, что требовало пересмотра и адаптации шкалы в зависимости от страны, условий оснащения и других характеристик оцениваемых когорт больных [16]. В многофакторном анализе R.P. Merkow et al., (2012) к основной группе предикторов, влияющих на развитие осложнений после эзофагэктомии, отнесены артериальная гипертензия, сахарный диабет, дыхательная недостаточность I-II ст. и класс по шкале ASA \geq III [17]. Шкала риска, созданная T. Saito et al., (2018) прогнозирует вероятность

развития осложнений после минимальноинвазивной эзофагэктомии. Авторами выделено 4 фактора для прогнозирования послеоперационных осложнений: возраст ≥ 70 лет; мужской пол; уровень общего белка < 67 г/л и С-реактивного белка $\geq 0,15$ [18].

Как видно, существующее многообразие методов не дает единого понимания перечня значимых предикторов при отсутствии количественной оценки силы вклада каждого из них в конечный показатель риска послеоперационных осложнений и смертности. Сделать выбор методологии оценки операбельности больного РП в настоящее время представляется затруднительным в связи с отсутствием надежной, практичной и объективной системы оценки предполагаемого операционного риска, что ведет к невозможности прогнозирования точного исхода в конкретной ситуации. Научное решение проблемы операбельности больных РП, по мнению H.G. van den Boorn (2018), кроется в разработке новых предикторных моделей, способных оценивать возможность больного успешно перенести резекцию пищевода и давать прогнозы на ближайшие осложнения, отдаленную выживаемость и качество жизни после эзофагэктомии [19,20]. Трудность оценки вклада каждого из факторов в кумулятивный риск развития осложнений, «размытость» индивидуального прогноза в определении исхода резекционно-пластического вмешательства с многовариантной лимфодиссекцией обусловлена еще тем, что периоперационный риск по большинству шкал рассчитывается с учетом непредсказуемого, но весьма ожидаемого развития тяжелых (\geq IIIb класса по Dindo-Clavien) «хирургических» осложнений резекции: несостоятельности анастомоза, некроза трансплантата, гемопневмоторакса, кровотечения, двустороннего поражения гортанных возвратных нервов. Это еще больше затрудняет выбор методологии оценки риска предстоящей операции, снижает объективность оценки операбельности больного раком пищевода.

Цель: разработать методологию оценки операбельности больных раком пищевода на основе высоковалидной, высокоинформативной прогностической модели с использованием основных предикторов «общесоматических» осложнений резекции пищевода.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 210 больных РП, из которых всем выполнена резекция пищевода в лечебном центре хирургии рака пищевода высокого уровня, где выполняется 30-50 операций на пищеводе в год [15]. В таких центрах при низкой частоте «хирургических» осложнений в структуре осложнений послеоперационного периода особенно важным представляется отдельный прогноз «общесоматических» осложнений и связанной с ними летальности, как главной проблемы

периоперационного ведения больных РП. Таким образом, в нашей работе априори разрабатывалась модель оценки операбельности для лечебного центра РП высокого уровня. Это позволило методологически приблизиться к объективному расчету операбельности при ожидаемой «идеальной» технике операции, предполагающей отсутствие тяжелых «хирургических» осложнений, и рассчитывать вероятность развития «общесоматических» осложнений без влияния на них осложнений со стороны хирургических доступов и зоны операции. Параметром-откликом на проведенную резекцию пищевода считалось возникновение одного или нескольких осложнений (в дальнейшем именуемых «общесоматическими»), развивающихся со стороны кардиореспираторной и центральной нервной систем у больных без «хирургических» осложнений \geq IIIb класса по Dindo-Clavien: несостоятельность анастомоза, некроз трансплантата, гемопневмоторакс, внутриполостные кровотечения, острая кишечная непроходимость, панкреонекроз, двусторонний парез мышц гортани. Перечисленные события, усугубляя течение послеоперационного периода, являлись патогенетическими предикторами каскада последующих осложнений, такие как внутрибольничные пневмонии, острые сосудистые события: ТЭЛА, ОССН, нарушения ритма пр. В этой связи в исследуемой группе из 210 прооперированных больных из анализа были исключены 14 случаев развития среднетяжелых и тяжелых «хирургических» осложнений и дальнейший однофакторный и многофакторный анализ осуществлялся, исходя из 196 случаев. Моделируемый выходной параметр «общесоматические» осложнения в создаваемой модели, являясь бинарным, обозначался в машинограммах и таблицах как SMPL (complications) и имел два номинальных значения: 0 – когда «общесоматические» осложнения не зарегистрированы, $n = 155$ (БЕЗ_ОСЛ); 1 – осложнения наступили; $n = 41$ (СОМ_ОСЛ). Создание модели включало ряд последовательных этапов:

- I. Подготовка, фильтрация и трансформация переменных в среду моделирования с проведением однофакторного анализа;
- II. Многофакторный анализ с построением модели и ее обучением с помощью логистической регрессии;
- III. Шкалирование и визуализация модели в виде номограммы,
- IV. Расчет предсказательной и информационной способности модели.

Результаты. I. На этапе подготовки, фильтрации и трансформации переменных учтены и изучены возможные предикторы «общесоматических» осложнений послеоперационного периода у больных РП: формы, стадии, степени, функциональные

классы сопутствующих кардиореспираторных заболеваний, других коморбидных состояний, функциональные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, варианты оперативных доступов, приемов и особенностей резекционных вмешательств на пищеводе. Однофакторный анализ проведен по каждому предиктору для двух групп пациентов: с «общесоматическими» осложнениями (СОМ_ОСЛ; n = 41) и без таковых (БЕЗ_ОСЛ; n = 155). Предикторы для моделирования были сгруппированы по категориям:

1. *Общие факторы*: пол, возраст и градации больных на возрастные категории; анамнестические и общие характеристики пациентов: длительность заболевания в месяцах; стадия дисфагии; трофологический статус в соответствии с индексом массы тела;

2. *Коморбидный фон системы кровообращения*: степень артериальной гипертензии; стадия гипертонической болезни; наличие атеросклеротического кардиосклероза; постинфарктного кардиосклероза; факт реваскуляризации миокарда в анамнезе; функциональный класс стенокардии напряжения; степень тяжести клапанных пороков сердца; формы нарушения ритма и сердечной проводимости; функциональный класс хронической сердечной недостаточности; значение индекса риска сердечно-сосудистых осложнений; стадии хронической артериальной недостаточности при облитерирующих поражениях артерий конечностей;

3. *Коморбидный фон систем внешнего дыхания и центральной нервной системы*: степени тяжести хронических обструктивных болезней легких; степени дыхательной недостаточности; количество острых нарушения мозгового кровообращения в анамнезе; степени хронической недостаточности мозгового кровообращения;

4. *Коморбидный фон по эндокринным расстройствам, диффузным заболеваниям печени*, некоторым прочим состояниям;

5. *Функциональные показатели*: наличие легочной гипертензии, определяемой эхографически по среднерасчетному давлению в легочной артерии по формуле Китабатаке; фракция выброса левого желудочка по Симпсону, и функциональные показатели внешнего дыхания (ФВД), которые были учтены по типам нарушений и степеням отклонения вентиляционных возможностей респираторной системы пациента от нормы;

6. *Объем и травматичность выполняемой операции*: количество оперативных доступов к пищеводу; разновидности резекционных приемов, варианты пластики пищевода; уровень наложения пищеводного анастомоза, среднее время операции, объемы резекции и варианты лимфодиссекции.

Результаты однофакторного анализа выделили из множества проанализированных предикторов наиболее значимые 21 фактор риска, которые сгруппированы и представлены в таблице 1. Факторы с низким уровнем влияния на развитие изучаемых в работе «общесоматических» осложнений были исключены из дальнейшего анализа.

Таблица 1

Обозначения и градации предикторов, значимо влияющих на риск развития «общесоматических» осложнений у больных, перенесших резекцию пищевода

| № | Факторы риска и их обозначения | p-value T, χ^2 | Интервалы и градации факторов | БЕЗ_ ОСЛ n = | СОМ_ ОСЛ n = |
|-----|--|------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 1. | Среднерасчетное давление в легочной артерии по А. Kitabatake (СрРДЛА, мм. рт. ст.) | <0,001 | 9-41 | 125 | 41 |
| 2. | Фракция выброса левого желудочка по Симпсону (ФВЛЖ, %) | <0,001 | 37-70 | 125 | 41 |
| 3. | Возраст (ВОЗР, лет) | 0,002 | 38-90 | 155 | 41 |
| 4. | Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) | <0,001 | 0,1, 2, 3 | 155 | 41 |
| 5. | Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ, ст). | <0,001 | 0,1,2 | 155 | 41 |
| 6. | Аритмия (АРИТМ, ст). | <0,001 | 0,1,2,3 | 155 | 41 |
| 7. | Хр. нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) | <0,001 | 0, 1 | 155 | 41 |
| 8. | Гипертоническая болезнь (ГБ,ст.) | <0,001 | 0, 1, 2, 3 | 155 | 41 |
| 9. | Хроническая сердечная недостаточность (ХСН,ст.) | <0,001 | 0, 1, 2, 3 | 155 | 41 |
| 10. | Атеросклероз сосудов н.к. (ОАСНК) | <0,001 | 0,1 | 155 | 41 |
| 11. | Риск сердечно-сосудистых осложнений (РССО) | 0,001 | 0,1,2,3,4 | 155 | 41 |
| 12. | Стенокардия напряжения (СТЕНОК, ф.кл.) | 0,001 | 0,1,2 | 155 | 41 |
| 13. | Дыхательная недостаточность (ДН, ст.) | 0,001 | 0,1,2 | 155 | 41 |
| 14. | Категория возраста по ВОЗ (КАТЕРГ_ВОЗР) | 0,002 | 1,2,3,4,5 | 155 | 41 |
| 15. | Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) | 0,010 | 0,1 | 155 | 41 |
| 16. | Вариант пластики (ПЛАСТИКА) | 0,010 | 1,2,3,4 | 155 | 41 |
| 17. | Тип оперативного вмешательства (ТИП_ОПЕР) | 0,012 | 0,1,2,3 | 155 | 41 |
| 18. | Индекс массы тела (ИЗБ_ИМТ) | 0,014 | 0,1 | 155 | 41 |
| 19. | Комбинированная резекция пищевода (КОМБ_РЕЗ) | 0,026 | 0,1 | 155 | 41 |
| 20. | Оперативный доступ (ДОСТУП) | 0,029 | 1,2,3 | 155 | 41 |
| 21. | Гипотрофия (ГИПОТРОФ) | 0,044 | 0,1 | 155 | 41 |

Среди главных факторов риска, выявленных у пациента к моменту оперативного лечения, наиболее значимо влияющих на развитие послеоперационных «общесоматических» осложнений, оказались эхографические показатели функционального статуса системы кровообращения, стадии обструктивных болезней легких, а также состояния и заболевания, определяющие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Для адекватного использования количественных предикторов «общесоматических» осложнений в модели логистической регрессии было проведена их категоризация с расчетом порогового значения фактора (точки отсечения), ниже которого он является фактором риска, выше которого – протективным фактором в прогнозировании осложнений послеоперационного периода. При кодировании трех значимых количественных переменных СрРДЛА, ФВЛЖ и возраст использовался следующий подход: диапазон значений данных переменных, соответствующий низкому риску осложнений, кодировался как «0», высокому – «1». С увеличением возраста и СрРДЛА риск осложнений увеличивался, поэтому для первого диапазона значений этих переменных устанавливался код «0», для второго – «1». Для количественной переменной ФВЛЖ наблюдалась обратная зависимость: с увеличением фракции выброса риск осложнений уменьшался.

Для проверки работоспособности критерия разделения количественного фактора ФВЛЖ на два диапазона значений был использован метод дискриминации на основе Receiver Operator Characteristic (ROC) – анализа и показателя Area Under Curve (AUC). AUC использовался в качестве сводного показателя ROC-кривой и указывал на общую эффективность диагностического метода с точки зрения его точности при различных диагностических порогах, используемых для выявления интересующего исхода. Так, например, оптимальным разделяющим значением – критерием разделения непосредственных исходов резекции пищевода на «плохой» – «СМРЛ плюс», при котором осложнения наступили, и «хороший» – «СМРЛ минус», при котором осложнений не случилось, следует считать ФВЛЖ = 54,5 % при чувствительности 61,0 %, специфичности – 88,0 %. Это значение, округленное до 55 %, являющееся границей нормы показателя ФВЛЖ, было использовано для категоризации количественной переменной в факторную и дальнейшего ее использования в модели. Аналогичным способом категоризации подвергнуты другие количественные данные. Нулевое значение фактора «возраст» установлено при возрасте больного РП ≤ 73 лет, а значение равное 1 – при возрасте больного > 73 лет. Фактор ЛГ категоризирован, как «0» при СрРДЛА ≤ 22 мм. рт. ст. и как «1» – при СрРДЛА > 22 мм. рт. ст.

II. *Многофакторный анализ с построением модели и ее обучением с помощью логистической регрессии.* Многофакторный анализ влияния изучаемых предикторов на бинарный параметр-отклик «СМРЛ», принимающий значение 0 при отсутствии «общесоматических» осложнений и значение 1 при их развитии, проведен методом логистической регрессии. В начале моделирования была использована простая модель, включающая весь пул из 21 факторных переменных, значимо влияющих на параметр-отклик (таблица 1). Для сокращения числа переменных и упрощения модели был использован алгоритм обратного насыщения модели предикторами, когда сначала в модель вводятся все переменные, а затем из нее последовательно удаляются статистически не значимые переменные, которые не влияют на валидность модели. Переменные, которые ничего не добавляли к модели, были удалены без какого-либо значимого влияния на моделирование.

По итогам расчетов в модель включены 5 признаков, обладающих статистической надежностью не менее 99%. Перечень этих предикторов, отобранных в окончательную модель, значения χ^2 Вальда, степени свободы (d.f.) и уровни значимости p представлены в таблице 2.

Таблица 2

Предикторы развития «общесоматических» осложнений, включенные в окончательную логистическую регрессионную модель и их характеристики

| <i>Предикторы</i> | χ^2 Вальда | <i>Число степеней свободы d.f.</i> | <i>Уровень значимости p</i> |
|-------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------------------|
| ЛГ | 9,33 | 1 | 0,0023 |
| ФВЛЖ | 11,48 | 1 | 0,0007 |
| АРИТМИЯ | 7,80 | 1 | 0,0052 |
| ОНМК | 8,39 | 1 | 0,0038 |
| ХОБЛ | 8,42 | 1 | 0,0037 |
| Всего | 40,88 | 5 | <0,0001 |

Согласно таблице 2, общая статистическая значимость модели составила 99% ($p < 0,01$). Взяв за основу значимые факторы индивидуального риска развития «общесоматических» осложнений с учетом результатов многофакторного анализа собственного материала, уравнение логит-регрессии, описывающее вероятность их развития после резекции пищевода, имеет вид:

$$\{CMPL = 1\} = \frac{1}{1 + \exp(-X\hat{\beta})}$$

где $X\hat{\beta} = -3,79 + 1,69 \times \text{ЛГ} + 1,90 \times \text{ФВЛЖ} + 0,77 \times \text{АРИТМИЯ} + 1,73 \times \text{ОНМК} + 1,07 \times \text{ХОБЛ}$

где $\{CMPL = 1\}$ – вероятность развития «общесоматических» осложнений; $X\hat{\beta}$ – линейный предиктор с постоянным значением = минус 3,79, к которому суммируются значения предикторов ЛГ, ФВЛЖ, АРИТМИЯ, ОНМК, ХОБЛ с соответствующими им коэффициентами.

III. *Визуализация модели – построение номограммы и шкалирование «общесоматических» осложнений.* Конечным методом отображения взаимосвязи между несколькими предикторами и вероятностью ответа – развитием «общесоматических» осложнений явилось построение номограммы. Номограмма не только проливает свет на то, как один предиктор влияет на вероятность исхода, как он сопоставим с уровнем других факторов, но позволяет быстро и наглядно оценить вероятность развития осложнений для отдельных субъектов (рис.1).

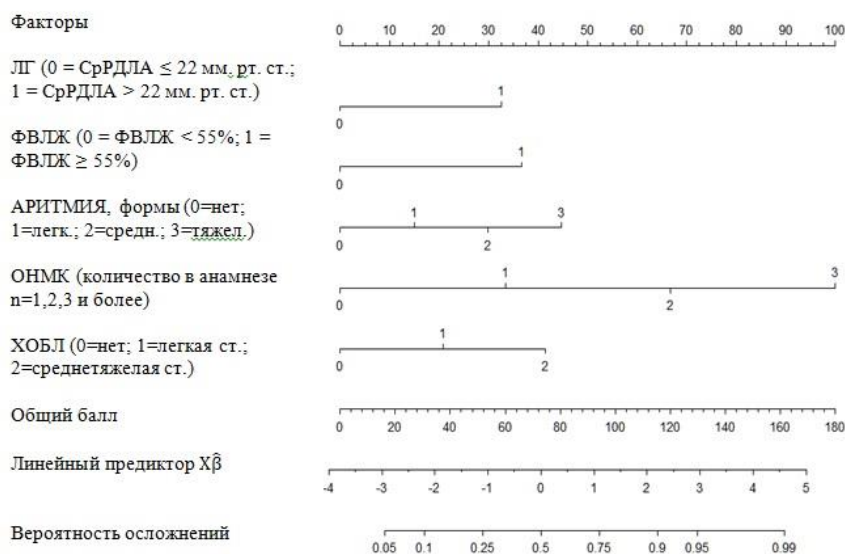


Рисунок 1. Номограмма, вычисляющая линейный предиктор $X\hat{\beta}$, вероятность осложнений, использующая пошаговую модель

Использование номограммы для расчета вероятности «общесоматических» осложнений начинается с определения для каждого предиктора соответствующего значения баллов по верхней шкале «Факторы» от 0 до 100. Результаты полученных значений баллов всех пяти факторов суммируются. Суммированный результат (количество баллов)

откладывается на шкале «Общий балл» от 0 до 180, а затем проецируется и считывается по нижней шкале «Вероятность осложнений».

Порядок использования номограммы можно проиллюстрировать следующим примером: обследуется больной РП с предикторами: ЛГ = 1, ФВЛЖ = 1, АРИТМИЯ = 0, ОНМК = 1, ХОБЛ = 1. На шкале номограммы «Баллы» риска «1» фактора ЛГ соответствует 32 баллам. Наличие фактора ФВЛЖ = 1 добавляет 37,5 баллов, значение предиктора ОНМК = 1 – еще 35 баллов, а наличие ХОБЛ = 1 – еще 20 баллов. Суммируя $32+37,5+35+20$, получаем 124,5 баллов по шкале «Общий балл». Итого в сумме 124,5 баллам соответствует 0,92 вероятность развития «общесоматических» осложнений. Таким образом, после резекции пищевода у пациента, имеющего ЛГ, снижение ФВЛЖ, перенесшего в анамнезе одно ОНМК, страдающего легкой ХОБЛ, без ЭКГ-признаков нарушений сердечного ритма и проводимости имеется 92% риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При таком риске осложнений пациент признается неоперабельным, подлежит дальнейшему обследованию, коррекции выявленных нарушений с последующей переоценкой риска или паллиативному лечению.

IV. Расчет предсказательной и информационной способности модели. Расчет предсказательной способности модели для проверки соответствия результатов, полученных в процессе машинной имитации реальному ходу событий, описанных созданной моделью, проведен по оценке коэффициента усадки $\hat{\nu}$ модели Дж. Ван Хоулингена и Ле Сесси (1990) [20]. Оценка коэффициента усадки $\hat{\nu}$ позволила количественно оценить имеющееся переобучение модели и оценить вероятность того, что модель будет надежно предсказывать значение параметра «СМРЛ» в послеоперационном периоде на новых наблюдениях при последующем практическом использовании в клинических условиях. Для модели, полученной в нашем исследовании, значение $\hat{\nu} = 0,94$ показывает, что модель пройдет валидацию на новых данных на всего на 6% хуже, чем на наборе данных, использованных для построения модели. Проверка диагностической способности созданной модели на предмет соответствия прогнозируемым и наблюдаемым в исследовании исходов проведена путем сравнения значений для каждого конкретного наблюдения ($n = 196$) и представлена в таблице 3.

Таблица 3

Распределения больных РП по признаку развития «общесоматических» осложнений с помощью созданной модели в сравнении с наблюдавшимися исходами в исследовании (в абс. числах, %)

| <i>Исход «общесоматические» осложнения*</i> | <i>%</i> | <i>Не наступили по модели</i> | <i>Наступили по модели</i> | <i>Всего в клинических наблюдениях</i> |
|---|----------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Не наступили в исследовании | 92,9 | 144 | 11 | 155 |
| Наступили в исследовании | 68,3 | 13 | 28 | 41 |
| Всего в прогнозе по созданной модели | 87,8 | 157 | 39 | 196 |

**по строкам: распределение согласно наблюдаемым исходам в исследовании*

**по столбцам: распределение согласно прогнозу по модели*

По реализации вышеперечисленных этапов разработки методологии модель оценки прогноза «общесоматических» осложнений после резекции пищевода по поводу рака включает следующие 5 независимых факторов риска:

1. Легочная гипертензия, определяемая при эхокардиографии по СрРДЛА по формуле A. Kitabatake et al., 1983. Коды фактора ЛГ: 0 - нет ЛГ или пограничная ЛГ (СрРДЛА \leq 22 мм. рт. ст.); 1 - умеренная или значительная (СрРДЛА $>$ 22 мм. рт. ст.).

2. Сократительная способность левого желудочка согласно показателю ФВЛЖ, определяемому при эхокардиографии по Симпсону. Коды фактора: 0 – нормальная ФВЛЖ \geq 55%; 1 - сниженная ФВЛЖ $<$ 55%.

3. Нарушения сердечного ритма и проводимости (АРИТМИЯ; АРУТНМИА), выявленные при суточном мониторинге ЭКГ. Коды фактора АРИТМИЯ 1, 2, 3, стратификация которых представлена в таблице 4.

4. Количество ОНМК в анамнезе. Градации фактора устанавливались по количеству учтенных случаев ОНМК в анамнезе жизни оперированного больного 0, 1, 2, 3 и более.

5. Хронические обструктивные болезни легких при наличии клинической картины хронического бронхита, эмфиземы легких при соответствии группам А и В клинической классификации тяжести ХОБЛ рекомендаций программы GOLD и стратифицированные по функциональной классификации ХОБЛ. Градации фактора ХОБЛ: 1 – легкая стадия при

ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 (70 %) и ОФВ₁ ≥ 80% от должного; 2 – среднетяжелая стадия при ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 (70 %) и 50% ≤ ОФВ₁ < 80%.

Таблица 4

Стратификация фактора риска «АРИТМИЯ» у больных раком пищевода

| Степени выраженности фактора риска «АРИТМИЯ» | Ведущие формы нарушений ритма и проводимости у больных РП | | | |
|--|--|--|---|----------------------------|
| | Фибрилляция предсердий (ФП), формы | Желудочковые экстрасистолы, классы в модификации М. Ryan, (1975) | Наджелудочковые экстрасистолы | Брадикардии |
| 1. легкие нарушения | Бессимптомная | I, II | Одиночная, парная | Замедление АВ-проводимости |
| 2. умеренные нарушения | ФП пароксизмальная редкая (спонтанно заканчивающиеся пароксизмы) | III | Групповая | АВ-блокада I степени |
| 3. выраженные нарушения | ФП пароксизмальная частая и/или персистирующая; ФП постоянная нормосистолическая | IVa | Наджелудочковая тахисистолия в анамнезе | АВ-блокада II степени |

Методологической основой оценки операбельности больных раком пищевода явилась разработанная модель индивидуального риска «общесоматических» осложнений. После оценки риска развития осложнений по модели или номограмме конкретный больной РП с прогнозируемым риском развития «общесоматических» осложнений до 33,3% признавался операбельным и без дальнейшего дообследования проходил предоперационную подготовку согласно рекомендациям онколога, анестезиолога и кардиолога.

При расчетной вероятности развития «общесоматических» осложнений в диапазоне 33,3 % – 66,6 % пациент подлежал комплексному обследованию согласно рекомендациям кардиолога и анестезиолога-реаниматолога. По реализации шагов алгоритма обследования для больных резектабельным РП с низким и средним функциональным статусом, после медикаментозной или инвазивной коррекции коморбидных нарушений у пациента производилась переоценка факторов риска, необходимых для индивидуального расчета операбельности. После переоценки значений пяти основных факторов риска и перерасчета

риска развития «общесоматических» послеоперационных осложнений окончательно решается вопрос об операбельности данного больного РП – возможности максимально безопасного для него выполнения резекции пищевода.

Неоперабельным больным признался пациент, имеющий расчетную вероятность развития «общесоматических» осложнений выше 66,6 %. У такого больного высокий риск их развития вплоть до летального исхода после резекции пищевода заставляет сместить лечебные рекомендации, усилия в сторону паллиативных методов или рассмотреть вопрос возможности применения других нехирургических лечебных модальностей.

Таким образом, с помощью многофакторного анализа установлено, что наиболее значимыми предикторами, своими значениями на 91% определяющими риск развития «общесоматических» послеоперационных осложнений у больных раком пищевода, являются: легочная гипертензия, снижение фракции сердечного выброса, наличие острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, выраженность нарушений ритма сердца и проводимости, хронических обструктивных заболеваний легких. Методом логистической регрессии на основе оценки риска развития «общесоматических» осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от наличия и степени выраженности пяти основных предикторов и их сочетаний у конкретного больного РП разработана высоковалидная, информативная модель для оценки индивидуальной операбельности больного РП. Алгоритм расчета индивидуальной операбельности пациентов с резектабельным РП предусматривает разделение больных на операбельных при расчетной вероятности развития «общесоматических» осложнений менее до 33,3%; условно операбельных при расчетной вероятности развития «общесоматических» осложнений более 33,3%, но менее 66,6%, требующих дообследования, дополнительной подготовки и переоценке функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем и неоперабельных больных РП с расчетным риском развития «общесоматических» осложнений выше 66,6% с рекомендациями применения нерезекционных лечебных методов.

Вывод. Операбельность больных раком пищевода, главным образом, определяется выраженностью пяти факторов коморбидного и функционального статуса. Объективная количественная оценка представленных факторов риска, возможность целенаправленной предоперационной коррекции четырех из них, позволяет проводить скрининг больных РП на предмет их операбельности, объективизировать и целенаправленно снижать риски развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений послеоперационного периода. Все это

способно верифицировать ограничения к резекционным вмешательствам со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, дифференцированно подходить к оценкам периоперационного риска у больных раком пищевода в специализированных центрах лечения рака пищевода.

Список литературы

1. Мирошников Б.И., Лебединский К.М. Хирургия рака пищевода. СПб: Фолиант.2002;336
2. Oarrell В., Carabasi R. Хирургия: пер. с англ. доп. гл. ред. Ю.М.Лопухин, В.С.Савельев. М: Гэотар медицина. 2009; 1070
3. Sellers D., Srinivas C., Djaiani G.. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018; 73(1): 34-42
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. - Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. М. 2011: 493
5. Осипова Н.А., Хороненко В.Э. Способ профилактики интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений после резекции пищевода. Патент РФ №2326704; 2008
6. Хороненко В.Э. Операционно-анестезиологический риск и пути его снижения у гериатрического контингента онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореферат дисс. доктора медицинских наук. 2009
7. Ciprian B., Stoica R., Paleru C. et. al. Respiratory complications following resection and reconstruction of the esophagus. *Pneumologia*. 2012;61(4):237-239. doi.org/10.3892/ol.2012.589
8. Shah S.P., Xu T., Hooker C.M. et. al. Why are patients being readmitted after surgery for esophageal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149 (5): 1384-1389. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.064
9. Arruda K.A., Cataneo D.C., Cataneo A.J. Surgical risk tests related to cardiopulmonary postoperative complications: comparison between upper abdominal and thoracic surgery. *Acta Cir Bras*. 2013; 28 (6): 458-466. doi.org/10.1590/s0102-86502013000600010
10. Ткаченко С.В. Возможность прогноза, профилактики и устранения кардиопульмональных осложнений при трансплевральной резекции пищевода у больных эзофагеальным раком. Автореферат дисс. кандидата медицинских наук. 2010
11. Bartels H., Stein H.J., Schömig A. et. al. Risk assessment. *Chirurg*. 1997; 68(7): 654-661

12. Saito T., Shimoda K., Kinoshita T. et. al. Prediction of operative mortality based on impairment of host defense systems in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 1993;52 (1):1-8. doi.org/10.1002/jso.2930520103
13. Zafirellis K.D., Fountoulakis A., Dolan K. et. al. Evaluation of POSSUM in patients with oesophageal cancer undergoing resection. *Br J Surg.* 2002; 89(9): 1150-1115. doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02179.x
14. Fuchs H.F., Harnsberger C.R., Broderick R.C. et. al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Dis Esophagus.* 2017;30 (1):1-6. doi.org/10.1111/dote.12451
15. Steyerberg E.W., Neville B.A., Koppert L.B. et. al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (26):4277-4284. doi.org/10.1200/jco.2005.05.0658
16. D'Journo X.B., Berbis J, Jougon J et. al. External validation of a risk score in the prediction of the mortality after esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus.* 2017; 30(1): 1-8doi.org/10.1111/dote.12447
17. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D. et. al. Short-term outcomes after esophagectomy at 164 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program hospitals: effect of operative approach and hospital-level variation. *Arch Surg.* 2012;147(11):1009-1016. doi.org/10.1001/2013.jamasurg.96
18. Saito T., Tanaka K., Ebihara Y. et. al. Novel prognostic score of postoperative complications after transthoracic minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective cohort study of 90 consecutive patients. *Esophagus.* 2019;16(2):155-161. doi.org/10.1007/s10388-018-0645-5
19. H. G. van den Boorn, E. G. Engelhardt, J. van Kleef et. al. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(2): Published online. doi: 10.1371/journal.pone.0192310
20. Van Houwelingen J.C., Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med.* 1990; 9(11): 1303-1325

References

1. Miroshnikov B.I., Lebedinskij K.M. Esophageal cancer [Hirurgija raka pishhevoda]. SPb: Foliant. 2002: 336 (In Russian)

2. Oarrell B., Carabasi R. Surgery [Hirurgia]. M: Geotar Medicine. 2009: 1070 (In Russian)
3. Sellers D., Srinivas C., Djaiani G.. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73(1):34-42
4. Junkerov V.I., Grigor'ev S.G. Mathematics and statistics evaluation of medical data [Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannyh medicinskih issledovanij]. M. 2011:493 (In Russian)
5. Osipova N.A., Horonenko V.Je. Sposob profilaktiki intra- i posleoperacionnyh serdechno-sosudistyh oslozhnenij posle rezekcii pishhevoda. Patent RF №2326704.2008 (In Russian)
6. Horonenko V. Je. Operacionno-anesteziologicheskij risk i puti ego snizhenija u geriatricheskogo kontingenta onkologicheskix bol'nyh s tjazhelymi soputstvujushhimi serdechno-sosudistymi zabolevanijami. [Risk of anesthesia and ways to decreasing it at cancer patients with cardiac pathology]. Avtoreferat diss. doktora medicinskih nauk. 2009 (In Russian)
7. Ciprian B., Stoica R., Paleru C. et. al. Respiratory complications following resection and reconstruction of the esophagus. *Pneumologia*. 2012; 61 (4):237-239. doi.org/10.3892/ol.2012.589
8. Shah S.P., Xu T., Hooker C.M. et. al. Why are patients being readmitted after surgery for esophageal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149 (5): 1384-1389. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.064
9. Arruda K.A., Cataneo D.C., Cataneo A.J. Surgical risk tests related to cardiopulmonary postoperative complications: comparison between upper abdominal and thoracic surgery. *Acta Cir Bras*. 2013; 28 (6):458-466. doi.org/10.1590/s0102-86502013000600010
10. Tkachenko S.V. Vozmozhnost' prognoza, profilaktiki i ustraneniya kardiopul'monal'nyh oslozhnenij pri transplevral'noj rezekcii pishhevoda u bol'nyh jezofageal'nym rakom. [Possibility of prediction, prophylactic and treatment of cardiorespiratory complications at esophageal resection due to cancer]. Avtoreferat diss. kandidata medicinskih nauk. 2010 (In Russian)
11. Bartels H., Stein H.J., Schömig A. et. al. Risk assessment. *Chirurg*. 1997; 68(7). 654-661
12. Saito T., Shimoda K., Kinoshita T. et. al. Prediction of operative mortality based on impairment of host defense systems in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 1993; 52 (1): 1-8. doi.org/10.1002/jso.2930520103
13. Zafirellis K.D., Fountoulakis A., Dolan K. et. al. Evaluation of POSSUM in patients with oesophageal cancer undergoing resection. *Br J Surg*. 2002; 89(9): 1150-1115. doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02179.x

14. Fuchs H.F., Harnsberger C.R., Broderick R.C. et. al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Dis Esophagus*. 2017; №30 (1): 1-6. doi.org/10.1111/dote.12451
15. Steyerberg E.W., Neville B.A., Koppert L.B. et. al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (26):4277-4284. doi.org/10.1200/jco.2005.05.0658
16. D'Journo X.B., Berbis J, Jougon J et. al. External validation of a risk score in the prediction of the mortality after esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2017; 30(1): 1-8. doi.org/10.1111/dote.12447
17. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D. et. al. Short-term outcomes after esophagectomy at 164 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program hospitals: effect of operative approach and hospital-level variation. *Arch Surg*. 2012;147(11):1009-1016. doi.org/10.1001/2013.jamasurg.96
18. Saito T., Tanaka K., Ebihara Y. et. al. Novel prognostic score of postoperative complications after transthoracic minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective cohort study of 90 consecutive patients. *Esophagus*. 2019;16(2): 155-161. doi.org/10.1007/s10388-018-0645-5
19. H. G. van den Boorn, E. G. Engelhardt, J. van Kleef et. al. Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(2): Published online. doi: 10.1371/journal.pone.0192310
20. Van Houwelingen J.C., Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med*. 1990; 9(11): 1303-1325

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Протченков Михаил Александрович - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, 194100, e-mail: cooperit@mail.ru, ORCID 0000-0002-9733-0377, SPIN 4036-6911

Павелец Константин Вадимович - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

Государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, 194100 ORCID 0000-0002-1921-8427

Корнеенков Алексей Александрович - доктор медицинских наук, профессор кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой. ФГБОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6., 194044, ORCID 0000-0001-5870-8042

Русанов Дмитрий Сергеевич - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, 194100, ORCID 0000-0001-9101-7673, SPIN 1193-4108

Павелец Михаил Константинович – старший лаборант кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, 194100 ORCID 0000-0001-9120-1593

Information about authors

Protchenkov Mikhail Alexandrovich – Ph. D., associate professor of Department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov. Saint Petersburg State pediatric medical university, Litovskaya str.,2, Saint Petersburg, 194100, e-mail: cooperit62@gmail.com ORCID 0000-0002-9733-0377, SPIN 4036-6911

Pavelets Konstantin Vadimovich- M.D., Professor of the Department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov. Saint Petersburg State pediatric medical university, Litovskaya str.,2, Saint Petersburg, 194100, ORCID 0000-0002-1921-8427

Korneenkov Alexey Alexandrovich- M.D., Professor of the Department of automation of medical service management with military medical statistics. S. M. Kirov Military Medical Academy, Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, ORCID 0000-0002-1921-8427

Rusanov Dmitry Sergeevich- Ph. D., assistant of Department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov. Saint Petersburg State pediatric medical university, Litovskaya str.,2, Saint Petersburg, 194100, ORCID 0000-0001-9101-7673, SPIN 1193-4108

Pavelets Mikhail Konstantinovich-senior laboratory assistant of the Department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov. Saint Petersburg State pediatric medical university, Litovskaya str.,2, Saint Petersburg, 194100, ORCID 0000-0001-9120-1593

Статья получена: 17.05.2020 г.
Принята к публикации: 01.09.2020 г.