

## ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНОЙ ЭЗОФАГОПЛАСТИКЕ

**А. Кавайкин**, кандидат медицинских наук,  
**Д. Чичеватов**, доктор медицинских наук  
Пензенский институт усовершенствования врачей  
**E-mail:** kavaikin@mail.ru

*По результатам хирургического лечения 159 больных раком пищевода анализируются причины развития основных послеоперационных осложнений, влияющих на возникновение летальных исходов у больных с внутриплевральной эзофагопластикой.*

**Ключевые слова:** рак пищевода, эзофагопластика, причины осложнений и летальности.

Частота осложнений и летальность после внутриплевральной эзофагопластики, выполненной по поводу рака пищевода (РП) и гастроэзофагеального рака (ГЭР), продолжают оставаться высокими (соответственно 40,3 и 18,3%) [1, 2]. В структуре осложнений, приводящих к летальному исходу, прежде всего выделяют бронхолегочные осложнения, несостоятельность швов пищеводных анастомозов, некроз трансплантата [3, 4].

Целью данной работы было выявить факторы риска развития фатальных послеоперационных осложнений, влияющих на возникновение летального исхода у больных с эзофагопластикой, выполненной по поводу РП.

Проанализированы результаты хирургического лечения 159 больных РП (n=117) и ГЭР (n=42), оперированных в торакальном отделении Областного диспансера г. Пензы в 1993–2010 гг. В числе пациентов были 133 (83,65%) мужчины и 26 (16,35%) женщин в возрасте от 33 до 77 лет. Стадия I заболевания выявлена у 12 (7,65%) больных, стадия II – у 57 (35,8%), стадия III – у 62 (39,0%), стадия IV – у 28 (17,6%) больных. Всем пациентам выполняли одномоментную внутриплевральную эзофагопластику с формированием анастомоза в правой плевральной полости. Для восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после удаления пищевода наиболее часто в качестве пластического материала использовался желудок – у 132 (83,0%) больных. Тонкокишечная пластика применена у 17 (10,7%) оперированных, толстокишечная – у 10 (6,3%). До 1999 г. формирование анастомоза мы выполняли преимущественно по методике Онкологического научного центра РАМН, с начала 2000 г. нами применяется собственная методика формирования муфтообразного анастомоза (патент на изобретение №2290103 от 27.12.06) [5]. Комбинированные вмешательства осуществлены у 39 (24,58%) больных, лимфодиссекция в объеме 2S выполнена у 54,7% больных, 2F – у 18,2%, 3F – у 1,9%.

Статистический анализ выполнен с помощью компьютерной программы SPSS 13.0. SPSS Inc. Применялся анализ таблиц сопряженности с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона, двустороннего точного метода Фишера, тест Стьюдента, непараметрические тесты, регрессионный анализ. Уровень значимости принимали равным 0,05.

Общая послеоперационная летальность составила 18,9% (умерли 30 пациентов), послеоперационные осложнения развились у 72 (45,3%) больных.

Следуя плану исследования, прежде всего необходимо было установить, какие из диагностированных послеоперационных осложнений влияют на развитие летальных исходов у оперированных. Проведен многофакторный анализ, целью которого было установить статистическую связь исхода лечения с каждым потенциальным фактором отдельно, т.е. группы умерших после операции и выписанных пациентов сравнивали по каждому из осложнений. Поскольку все потенциальные факторы являлись бинарными номинальными переменными, проведен анализ таблиц сопряженности (см. таблицу).

Результаты анализа показали, что из всех послеоперационных осложнений только 6 (несостоятельность швов анастомоза, некроз трансплантата, некроз бронха, послеоперационная пневмония, панкреонекроз, внутриплевральное кровотечение) достоверно ( $p < 0,05$ ) влияли на исход лечения.

Такое предварительное сравнение групп больных по каждому из потенциальных факторов риска позволило провести редукцию входящих переменных для повышения качества регрессионных моделей и упрощения их расчета.

На следующем этапе был проведен многофакторный регрессионный анализ с целью выявления независимых предикторов (предвестников) развития летального исхода после пластики пищевода. Поскольку зависимая переменная «исход лечения» имела 2 значения (умер, выписан), для дальнейшего анализа была выбрана бинарная логистическая регрессия. Использовался метод последовательного исключения переменных из модели (в данном случае  $p=0,1$ ). В результате было установлено, что независимое

**Статистическая связь  
летальности и характера осложнений**

Фактор	$p < 0,05$
Несостоятельность швов анастомоза	0,021
Некроз трансплантата	0,001
Некроз пищевода	0,391
Некроз бронха	0,008
Перфорация трансплантата	0,526
Несостоятельность межкишечного анастомоза	0,219
Пневмония	0,000
Панкреонекроз	0,033
Спаечная кишечная непроходимость	1,000
Внутриплевральное кровотечение	0,047
Тромбоэмболия легочной артерии	0,526
Острая почечная недостаточность	0,219
Острое нарушение мозгового кровообращения	0,120

влияние на развитие летальных исходов оказывают только несостоятельность швов анастомоза ( $p=0,025$ ), некроз трансплантата ( $p=0,038$ ) и послеоперационная пневмония ( $p=0,000$ ).

Поскольку наиболее значимым осложнением, влияющим на развитие летальных исходов у оперированных, являлась острая пневмония, на следующем этапе исследования были оценены факторы риска ее развития. С этой целью в статистический анализ были включены 12 переменных (в скобках указаны их возможные значения). Данные факторы в литературе рассматриваются в качестве потенциальных предвестников [6, 7]:

- 1) пол;
- 2) возраст;
- 3) стадия опухоли (I, II, III, IV);
- 4) наличие ИБС (да, нет);
- 5) наличие хронического бронхита (да, нет);
- 6) объем медиастинальной лимфодиссекции ( $>2S$ ,  $<2S$ );
- 7) локализация анастомоза (правая плевральная полость, левая плевральная полость, шея);
- 8) наличие нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирографии: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ую секунду ( $ОФВ_1$ ), максимальная вентиляция легких (МВЛ), индекс Тиффно;
- 9) курение (да, нет);
- 10) одномоментная операция на легком (да, нет);
- 11) длительность искусственной вентиляции легких;
- 12) наличие фибринозного бронхита, диагностированного эндоскопически (да, нет).

Острая послеоперационная пневмония выступала в качестве зависимой переменной и принимала 2 значения (есть, нет). Факторы 1, 4–7, 9–10, 12 рассматривались как номинальные переменные; фактор 3 – как порядковая переменная; факторы 2, 8, 11 – как интервальные переменные.

Регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) методом пошагового исключения переменных выявил, что статистически значимо отличаются от 0 только коэффициенты регрессии 8, 9 и 12-й переменных – наличие нарушений ФВД по данным спирографии ( $p=0,050$ ), курение ( $p=0,038$ ) и нарушение трахеобронхиальной проходимости ( $p=0,000$ ).

Совершенно очевидно, что курение и нарушение показателей спирограммы – сугубо анамнестические факторы: они достаточно очевидны, константны и почти не поддаются какой-либо коррекции в рамках проведения всего технологического комплекса мероприятий по резекции и пластике пищевода [8]. С другой стороны, ухудшение трахеобронхиального дренажа в послеоперационном периоде могло зависеть от ряда факторов, в том числе интраоперационных, технических, знание которых помогло бы появлению новых подходов в профилактике и лечении данного осложнения. Кроме того, с позиции патогенеза известно, что именно нарушенный дренаж мокроты является одним из пусковых моментов пневмонии.

В этой связи отдельно были исследованы факторы, способные повлиять на трахеобронхиальный дренаж в послеоперационном периоде. С этой целью в статистический анализ были включены те же переменные, что и при исследовании факторов риска пневмонии за исключением 12-го показателя, который рассматривался уже как зависимая переменная. Регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) путем пошагового исключения переменных выявил, что ста-

тистически значимо отличаются от 0 коэффициент регрессии 6 и 8-й переменных – объем медиастинальной лимфодиссекции ( $p=0,000$ ) и обструктивные нарушения, установленные при спирографии ( $p=0,011$ ).

Таким образом, было установлено, что медиастинальная лимфодиссекция, будучи обязательным компонентом адекватной эзофагопластики при РП, сказывается на послеоперационной функции бронхов и при ее хроническом нарушении существенно утяжеляет состояние больного.

Поскольку нарушения ФВД, регистрируемые при функциональном исследовании (спирометрия, пневмотахография), имели негативное прогностическое значение с точки зрения нарушения дренажной функции бронхов и развития последующей послеоперационной пневмонии, определенный интерес представляла прогностическая значимость конкретных показателей спирограммы – ЖЕЛ;  $ОФВ_1$ ; МВЛ и индекс Тиффно. Как оказалось, данные интервальные переменные подчинялись нормальному закону распределения, поэтому при анализе они характеризовались средними значениями и применялся тест Стьюдента.

Мы сравнили группы пациентов с нарушением дренажной функции бронхов в послеоперационном периоде и без таковой. При сравнении 2 групп выяснилось, что единственным показателем спирограммы, среднее значение которого статистически достоверно ( $p=0,021$ ) различалось в этих группах, был  $ОФВ_1$ : у больных с нарушенной после операции дренажной функцией трахеи и бронхов ( $n=35$ ) –  $77,00 \pm 24,42\%$ , у больных с нормальной функцией бронхов ( $n=124$ ) –  $93,22 \pm 17,80\%$ .

Проведенный анализ показал, что острая пневмония, являющаяся важной причиной послеоперационных летальных исходов, достоверно чаще возникает у пациентов с уже дискредитированной ФВД, что выявляется в ходе дооперационных функциональных исследований. Важнейшая причина развития послеоперационной пневмонии – нарушенный трахеобронхиальный дренаж. Это, в свою очередь, связано с наличием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), приводящей к нарушениям ФВД, а также с выполнением медиастинальной лимфодиссекции в объеме  $>2S$ .

Прокомментируем данный феномен. Медиастинальная лимфодиссекция сопровождается определенным уровнем диваскуляризации трахеобронхиального дерева, что на фоне уже имеющихся стойких морфологических изменений стенки трахеи и бронхов у больных ХОБЛ приводит к ишемическим повреждениям бронхиального эпителия и последующему нарушению его функции [9].

На следующем этапе исследования предполагалось установить факторы, способствующие развитию некроза трансплантата. С целью упрощения статистической модели анализ проведен только у 153 оперированных (у 2 пациентов, исключенных из исследования, был диагностирован некроз трансплантата с достоверно установленной его причиной: у 1 больного он был связан с уменьшением трансплантата в диафрагмальном окне и у 1 – с септическим тромбозом питающей артерии; 4 больных умерли в первые 5 сут после операции от других осложнений, поэтому оценка жизнеспособности трансплантата оказалась невозможной). Указанные 153 пациента были разделены на 2 группы: 147 больных без некроза трансплантата и 6 больных – с наличием такового.

В статистический анализ были включены следующие потенциальные факторы развития данного осложнения (в скобках приведены их возможные значения) [10]:

- 1) пол;
- 2) возраст;
- 3) стадия заболевания согласно классификации TNM (I, II, III, IV);
- 4) локализация анастомоза (средостение, шея);
- 5) спленэктомия (да, нет);
- 6) метод пластики (желудок, тонкая кишка, толстая кишка);
- 7) уровень фибриногена плазмы;
- 8) протромбиновый индекс;
- 9) уровень систолического АД (САД) во время операции и в первые 5 сут после нее.

Зависимая переменная (некроз трансплантата) принимала 2 значения (есть, нет).

Среди перечисленных потенциальных факторов некроза трансплантата первые 8 являлись дооперационными или интраоперационными; из послеоперационных в статистическую модель был включен только 1 фактор: уровень гипотонии в первые 5 сут после операции.

Результат регрессионного анализа (путем пошагового исключения переменных) подтвердил, что независимое первостепенное влияние на развитие некроза трансплантата оказывал уровень гипотонии в первые 5 сут после операции ( $p=0,009$ ) и уровень фибриногенемии ( $p=0,076$ ).

Следующим этапом исследования было выявление уровня гипотонии, при котором возможно развитие некроза трансплантата, при сравнении 2 ранее сформированных групп больных. Поскольку переменная «уровень гипотонии» относится к интервальной шкале, не подчиняющейся нормальному распределению ( $p=0,000$ , тест Колмогорова–Смирнова), для сравнения переменных в дальнейшем применен непараметрический тест Манна–Уитни для 2 независимых выборок. Исследование показало, что наибольшая вероятность развития некроза трансплантата возникает при снижении САД  $<90$  мм рт. ст. (различия в группах были статистически значимыми:  $z=-2,268$ ,  $p=0,023$ ).

Аналогичным образом рассчитывали уровень фибриногена – наиболее высока вероятность некроза трансплантата при дооперационном его уровне  $<4,0$  г/л (тест Манна–Уитни;  $z=-3,358$ ,  $p=0,001$ ). Ретроспективный анализ случаев возникновения осложнения показал, что все больные были в возрасте старше 58 лет. Референтное значение фибриногена у пожилых пациентов было в пределах 4–5 г/л. При онкологическом заболевании, отягощенном оперативным вмешательством, этот показатель возрастает еще выше, т.е. возникновение осложнения в данном случае можно объяснить развитием в этой ситуации коагулопатии потребления, когда в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания расходуются основные ресурсы факторов свертывающей системы крови, в частности, становится дефицитным фибриноген [11].

В качестве потенциальных факторов риска развития несостоятельности швов анастомоза рассматривались следующие [12, 13]:

- 1) пол;
- 2) возраст;
- 3) стадия заболевания согласно классификации TNM (I, II, III, IV);
- 4) локализация опухоли (пищевод, пищеводно-желудочный переход);
- 5) локализация анастомоза (средостение, шея);
- 6) комбинированность резекции соседних органов в плевральной полости (да, нет);
- 7) спленэктомия (да, нет);

- 8) метод пластики (желудок, тонкая кишка, толстая кишка);
- 9) объем медиастинальной лимфодиссекции ( $>2S$ ,  $<2S$ );
- 10) уровень протеинемии;
- 11) уровень анемии;
- 12) вид анастомоза (муфтообразный, погружной).

Отметим, что все перечисленные потенциальные факторы риска осложнения являлись дооперационными или интраоперационными показателями (послеоперационные показатели не были включены в статистическую модель, поскольку они не могли влиять на принятие решения о хирургической тактике, т.е. выборе метода наложения анастомоза во время операции.

Поскольку зависимая переменная «несостоятельность швов» имела 2 значения (да, нет), для исследования была выбрана бинарная логистическая регрессия. Результат регрессионного анализа показал, что независимое влияние на развитие несостоятельности швов анастомоза оказывал только вид наложенного анастомоза ( $p=0,014$ ).

Таким образом, развитие летальных исходов после пластики пищевода в основном зависит от возникновения в послеоперационном периоде острой пневмонии ( $p=0,000$ ), некроза трансплантата ( $p=0,038$ ) и несостоятельности швов пищеводных анастомозов ( $p=0,025$ ).

Послеоперационная пневмония развивается вследствие нарушения трахеобронхиального дренажа мокроты, а нарушение дренажной функции бронхов – у больных ишемическим бронхитом при выполнении медиастинальной лимфодиссекции в объеме  $>2S$  ( $p=0,000$ ) на фоне вентиляционных нарушений (понижение ОФВ<sub>2</sub>;  $p=0,021$ ).

Развитие некроза трансплантата зависит от послеоперационной артериальной гипотензии (САД  $<90$  мм рт. ст.;  $p=0,023$ ) и фибриногенемии ( $<4,0$  г/л;  $p=0,001$ ) у пожилых больных, а несостоятельности швов – от конкретного вида сформированного анастомоза ( $p=0,014$ ).

## Литература

1. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А., Ли А.А. Хирургическое лечение кардиоэзофагеального рака // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 2005; с. 221–2.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода / М.: Издательская группа РОНЦ. – Практическая медицина. – 2007; 392 с.
3. Mariette C., Triboulet J. Complications following oesophagectomy mechanism, deflection, treatment and prevention // J. Chir. – 2005; 142 (6): 348–54.
4. Paul S., Bueno R., Section V: complications following esophagectomy: early detection, treatment, and prevention // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003; 15 (2): 210–5.
5. Чичеватов Д.А., Кавайкин А.Г., Горшенев А.Н. и др. Пластика пищевода с применением модифицированного внутригрудного муфтообразного анастомоза // Вопр. онкологии. – 2005; 6: 667–71.
6. Ferguson M., Durkin A. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complication after esophagectomy for cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002; 123: 661–9.
7. Law S., Wong J., Kwok K. et al. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer // Ann. Surg. – 2004; 240 (5): 791–800.
8. Bonde P., McManus K., McAnespie M. et al. Lung surgery: identifying the subgroup at risk for sputum retention // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002; 22: 18–22.
9. Satoh Y., Okumura S., Nakagawa K. et al. Postoperative ischemic change in bronchial stumps after primary lung cancer resection // Eur. J. of Cardio-thoracic Surgery. – 2006; 30 (1): 172–6.
10. Briel J., Tamhanker A., Hagen J. et al. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition // J. Am. Coll. Surg. – 2004; 199 (4): 667–8.

11. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром / ГЭОТАР-Медиа. – 2010; 120 с.

12. Junemann-Ramirez M., Awan M., Khan Z. Anastomotic leakage postesophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre // Eur. J. Cardiothoracic Surg. – 2005; 27: 3–7.

13. Michelet P., D'Journo X., Roch F. et al. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy // Chest. – 2005; 128: 3461–6.

#### RISK FACTORS FOR FATAL COMPLICATIONS AND MORTALITY DURING INTRAPLEURAL ESOPHAGOPLASTY

**A. Kavaikin**, Candidate of Medical Sciences; **D. Chichevatov**, MD  
Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians

*The results of surgical treatment in 159 patients with esophageal cancer were used to analyze the causes of major postoperative complications influencing the occurrence of fatal outcomes in patients undergoing intrapleural esophagectomy.*

**Key words:** esophageal cancer, esophagectomy, causes of complications and death.

## БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

**А. Алексеев,**

**М. Нодель**, кандидат медицинских наук,

**Е. Подчуфарова**, доктор медицинских наук

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**E-mail:** alekseevalexeyv@mail.ru

*Многие пациенты с болезнью Паркинсона страдают от гетерогенных, ежедневных и интенсивных болевых синдромов, однако общепринятые подходы к диагностике и лечению указанных синдромов отсутствуют. Авторами представлены результаты собственных исследований.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, болевые синдромы, дофаминергические боли.

**Ж**алоба на болевые синдромы — одна из самых частых у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Наряду с двигательными симптомами боль является важным фактором, влияющим на качество жизни пациентов, однако это часто упускают из виду при подборе терапии для конкретного пациента. Способы терапевтического воздействия на двигательные симптомы хорошо изучены, но недвигательные симптомы, в частности болевые, имеющиеся в той или иной мере у всех пациентов, изучены недостаточно. В то же время известно, что с помощью адекватной терапии возможно полное или частичное купирование недвигательных симптомов.

Считается что болевые синдромы встречаются у 40–89% пациентов с БП [1–3] и в ряде случаев возникают до появления двигательных симптомов [4]. Особенностью болевых синдромов при БП является большая частота хронических болей различной локализации (по сравнению с таковой у пациентов того же возраста без БП и с заболеваниями опорно-двигательного аппарата). Одним из факторов, способствующих хронизации боли, считается депрессия, часто сопутствующая данному заболеванию. Отмечена связь интенсивности боли с депрессией, а также с выраженностью двигательных нарушений, которые оценивали по унифицированной шкале оценки симптомов БП (УШО БП; часть III) [4–6]. Показано, что при адекватной терапии болей у пациентов с БП увеличивается двигательная активность, улучшается социальная адаптация и качество жизни [6, 7].

Пациенты, по данным литературы, сообщают о наличии у них болей в разных областях тела — плече, шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, в области рта, а также гениталий; пациенты описывают боли как «жгучие», «покалывающие» или «тупые», «грызущие», «обжигающие» [8–10]. На боль в плече жалуются 7,6–11% пациентов с БП, в 71% случаев латерализация болей совпадает со стороной более выраженных двигательных проявлений БП, а при УЗИ плечевого сустава выявляются признаки адгезивного капсулита, при этом под воздействием дофаминергической терапии пациенты отмечают регресс болевого