

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

М.М. Лапкин, Е.П. Куликов, Е.Ю. Головкин

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Проведена оценка неспецифических адаптационных реакций больных раком желудка накануне хирургического лечения по вариабельности сердечного ритма (ВСР). Исследуемую группу составил 101 пациент. Наряду с общепринятым клиническим обследованием, в предоперационном периоде проводилась оценка ВСР. Выявлена тенденция к снижению ВСР в исследуемой группе, у большинства пациентов отмечено преобладанием симпатического тонуса. У больных со сниженной ВСР достоверно чаще развивались послеоперационные осложнения ($p < 0,05$). Для индивидуального прогнозирования послеоперационных осложнений создана математическая модель на основе логит-регрессии, включающая в качестве аргументов, наряду с клиническими параметрами, и показатели ВСР. Ретроспективно верно предсказанное осложнённое течение послеоперационного периода наблюдалось в 78,9% случаев. Ожидаемое отсутствие осложнений совпадало с фактическим в 93,9% случаев.

На сегодняшний день «золотым» стандартом» при радикальном лечении рака желудка остаётся хирургический метод. В литературе последних лет пропагандируется выполнение расширенных вмешательств, что сопряжено с увеличением их травматичности [3, 5, 10].

По данным отечественных и зарубежных авторов, послеоперационная летальность остаётся в среднем на уровне 9,3%, а послеоперационные осложнения встречаются у 14,2-38% больных [6, 8, 11]. Основными факторами, связанными с послеоперационными осложнениями, являются параметры, связанные с общим состоянием больных, и особенности оперативного лечения. В связи с этим, актуален вопрос выбора критериев для оценки функционального состояния пациентов до операции. С этой целью можно исследовать гормональный, нутриционный и иммунный статус больных [12, 13]. Предлагаемые подходы к оценке функционального состояния организма в большинстве своём, во-первых, затрагивают довольно узкую часть его характеристик, во-вторых, порой достаточно сложны в техническом исполнении. Это обуславливает необходимость поиска универсальной и простой методики оценки функционального состояния организма, позволяющей эффективно прогнозировать течение послеоперационного периода. Перспективна количественная оценка неспецифических приспособительных реакций к хирургическому стрессу. Наиболее доступен для регистрации и оценки сердечный ритм, который может выступать как чувствительный индикатор состояния целостного организма [2].

Научные работы, посвященные оценке вариабельности сердечного ритма у онкологических больных, довольно немногочисленны и посвящены изучению уровня здоровья и особенностей метаболизма у больных онкологического профиля [7]; оценке переносимости противоопухолевого лечения [1, 9]; прогнозированию течения опухолевого процесса и результатов лечения [4]. Оптимизация диагностики общего состояния больных накануне и в процессе противоопухолевой терапии может улучшить прогнозирование исходов лечения, и, соответственно – снизить вероятность его осложнений. Это и обусловило задачи нашего исследования:

1. оценить состояние системы регуляции сердечного ритма больных раком желудка методом кардиоинтервалографии в предоперационном периоде;
2. исследовать прогностическое значение показателей, отражающих соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы, в развитии послеоперационных осложнений.

Материал и методы

Исследуемую группу составил 101 больной раком желудка. Большинство больных были мужского пола – 62 человека (61,4±4,8%), женщины составили 38,6±4,8% группы – 39 больных. Воз-

раст самой молодой пациентки был 33 года, наиболее пожилой больной было 79 лет, средний возраст обследуемых составил 59 ± 1 лет.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование. У всех пациентов диагноз был подтверждён морфологически. Стадия рака желудка устанавливалась соответственно Международной классификации по системе TNM, 5 редакции (1997 г.). IA и IB стадии процесса имели место у 25 ($24,7 \pm 4,3\%$) больных, II стадия диагностирована у 14 пациентов ($13,9 \pm 3,4\%$), рак желудка IIIA и IIIB стадий был у 39 ($38,6 \pm 4,8\%$) пациентов, с IV стадией заболевания было 23 человека ($22,8 \pm 4,2\%$). Сопутствующая патология была представлена в основном хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хроническим бронхитом и сахарным диабетом. Для оценки выраженности соматической патологии в связи с объёмом предстоящего оперативного вмешательства мы использовали критерий степени операционно-анестезиологического риска (OAP) по классификации Рябова Г.А.

Радикальные операции выполнялись у 72 пациентов ($71,3 \pm 4,5\%$). В 27 ($27,3 \pm 4,5\%$) случаях оперативные вмешательства носили пробный и паллиативный характер. У 2 больных операции не выполнялись из-за осложнений на этапе вводного наркоза. Осложнённое течение послеоперационного периода наблюдалось у 19 больных из 101, что составило $18,8 \pm 3,9\%$. Всего зарегистрировано 25 осложнений, так как у ряда больных имело место их сочетание.

Для оценки неспецифической адаптации в предоперационном периоде мы использовали показатели вариабельности сердечного ритма (BCP). Анализировались следующие показатели: частота сердечных сокращений за 1 минуту (ЧСС) - нормальные значения составляют 60-80 сокращений в минуту; среднеквадратическое отклонение (SDNN) и коэффициент вариации - CV (норма SDNN составляет 30-100 мс, CV – 3-12%); RMSSD – вычисляется на основе динамического ряда разностей величин соседних RR-интервалов (нормальные значения - 20-40 мс); суммарная мощность спектра – TP (норма от 0,8 до 1,5 $\text{мс}^2 \cdot 1000$); показатель активности регуляторных систем - ПАРС (норма - 1-3 балла) [2].

В исследовании использовался аппаратно-программный комплекс «Варикард 1.42», разработанный в Рязанском институте внедрения новых медицинских технологий «РАМЕНА». Данные о пациентах суммированы в базе данных Microsoft Excel 2000 v.9.0. Статистический анализ полученных результатов производился средствами программного пакета STATISTICA v. 6.0 (StatSoft). В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых величин, использовались методы непараметрической статистики

Результаты и их обсуждение

При разведочном анализе данных выявлена общая тенденция к угнетению вариабельности RR-интервалов: в пределах нормальных значений находится лишь ЧСС (77 уд в мин.). В тоже время, медианы SDNN и CV снижены соответственно до 20,2 мс и 2,6%, RMSSD – до 14 мс, суммарная мощность спектра (TP) - до 0,32 мс. Превышает норму медиана стресс-индекса – 350 усл.ед., величина ПАРС (4,0 балла) соответствует умеренному напряжению регуляторных систем. Это обусловило необходимость оценки распределения больных по параметрам BCP. С этой целью был построен двумерный график рассеяния с линией регрессии (см. рис. 1а), на котором каждая из 101 точки соответствует одному пациенту. Координаты точек: X – исходная RMSSD больных, Y – CV. Уравнение регрессионной прямой имеет вид: $CV = 1,6083 + 0,0737 \cdot RMSSD$.

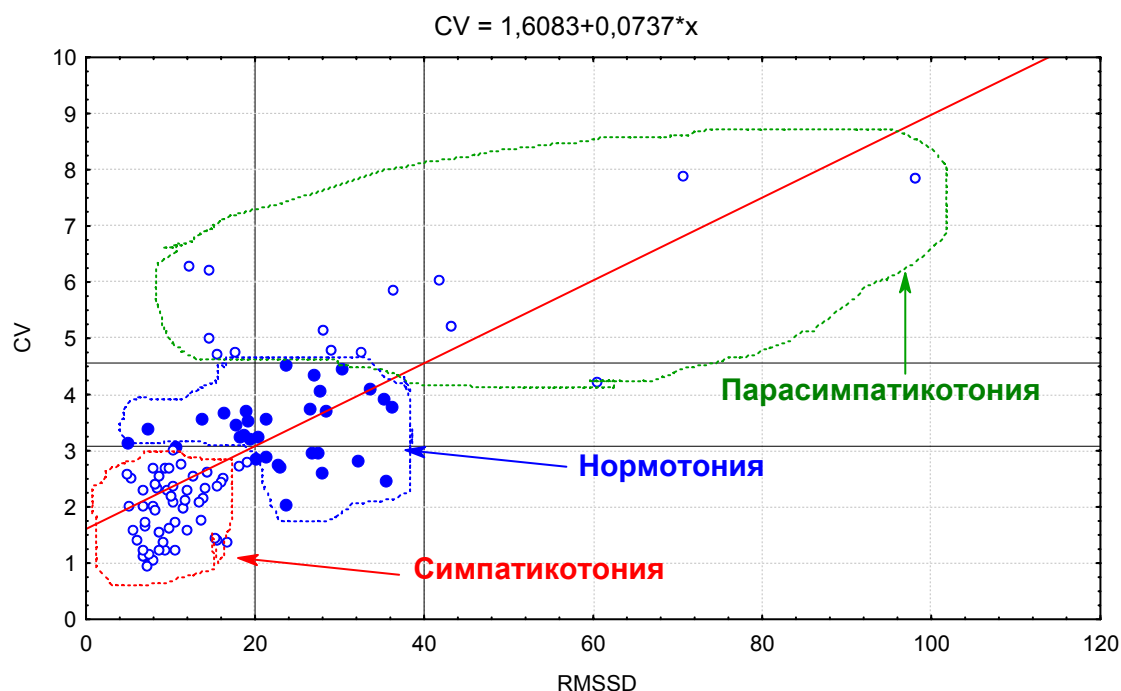


Рис. 1 А. Распределение больных по тону вегетативной нервной системы

Ориентируясь на нормальный диапазон RMSSD (20-40 мс), мы выделили группу пациентов, RMSSD которых находится в данном интервале. Проекция точек 20 и 40 мс на оси X соответствовали точкам 3,08 и 4,56% на оси Y. Таким образом, больные, RMSSD которых находится в интервале 20-40 мс, а CV – в диапазоне 3,08-4,56%, составили условную группу нормотоников. В группу ваготоников вошли пациенты, величины RMSSD и CV которых выше 40 мс и 4,56%. Симпатотоники – больные с величинами $RMSSD < 20$ мс, $CV < 3,08$ мс. Пропорциональное соотношение пациентов с ваготонией, нормотонией и симпатикотонией представлено на рис. 1б.

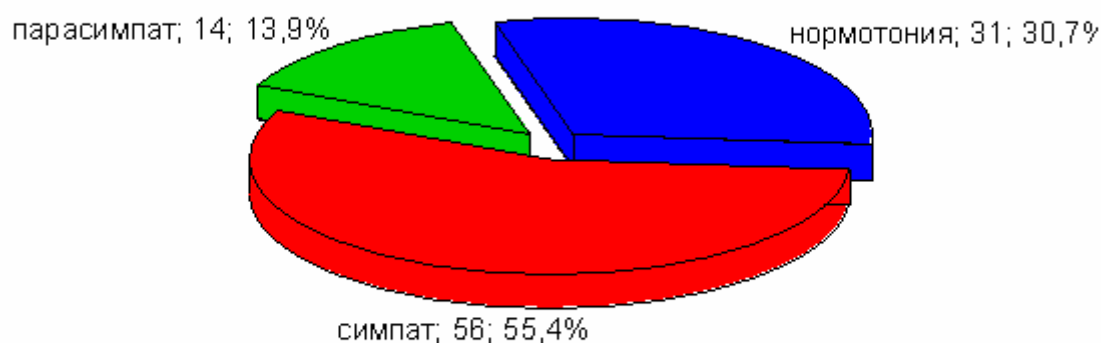


Рис. 1 Б. Соотношение пациентов с различным тоном вегетативной нервной системы

Для оценки влияния исходного состояния регуляторных систем на течение послеоперационного периода мы рассчитали риск послеоперационных осложнений в подгруппах больных, сформированных в зависимости от уровня вариабельности RR-интервалов. Для 101 больного вычисля-

лись медианы параметров сердечного ритма, зарегистрированных до операции. Пациенты, исходные показатели которых отличались от медианы в сторону увеличения вариабельности сердечного ритма и парасимпатического преобладания, составили первую подгруппу (ЧСС $\leq$ 77 уд в мин, RMSSD $\geq$ 14 мс, SDNN $\geq$ 20,2 мс, CV $\geq$ 2,6%, ИНРС $\leq$ 350 усл ед, TP $\geq$ 0.32 мс²*1000, ПАРС $\leq$ 4 баллов). Во вторую подгруппу вошли больные со склонностью к централизации регуляции сердечного ритма и симпатикотонии (ЧСС $>$ 77 уд в мин, RMSSD $<$ 14 мс, SDNN $<$ 20,2 мс, CV $<$ 2,6%, ИНРС $>$ 350 усл ед, TP $<$ 0.32 мс²*1000, ПАРС $>$ 4 баллов). Следующим этапом, соответственно исходному функциональному состоянию, производилось сравнение абсолютного риска послеоперационных осложнений в таблицах сопряжённости. Значимость различий оценивалась по точному критерию Фишера (двусторонний тест).

Из 50 больных с ЧСС выше 77 уд в мин, послеоперационные осложнения встречались у 9 человек (18,0%), тогда как в первой подгруппе (ЧСС $\leq$ 77 уд в мин) – у 10 из 51 (19,6%), $p>0,05$. В случаях с RMSSD $\geq$ 14 мс, послеоперационные осложнения имели место у 2 из 51 пациента (3,9%); из 50 больных с RMSSD $<$ 14 мс осложнённое течение послеоперационного периода наблюдалось у 17 (34,0%) ($p<0,05$). Больные со сниженной вариабельностью RR-интервалов (SDNN $<$ 20,2 мс, CV $<$ 2,6%) переносили послеоперационные осложнения в 30,6% случаев, против 7,7% при распределении на подгруппы по величине SDNN, и в 33,3% случаев против 5,7% - по CV ($p<0,05$). Осложнённое течение послеоперационного периода имело место у 16 (31,4%) из 51 пациента с величиной ИНРС $>$ 350 усл ед, тогда как при ИНРС $\leq$ 350 усл ед – лишь у 3 (6,0%) из 50 ($p<0,05$). Подгруппа больных с TP $<$ 0,32 мс²*1000 также характеризуется повышенным риском развития осложнений: здесь они встречались у 16 из 49 человек (32,7%), при TP $\geq$ 0,32 мс²*1000 – у 3 (5,8%) из 52 больных ($p<0,05$). Распределение больных по ПАРС выявило 12,1% осложнений у больных с величиной ПАРС $\leq$ 4 баллов, и 27,9% при ПАРС $>$ 4 баллов ($p>0,05$). Относительный риск развития послеоперационных осложнений во второй подгруппе по отношению к первой составлял в среднем 4,7.

Для оценки индивидуального риска развития послеоперационных осложнений нами был проведён логистический регрессионный анализ по 11-ти факторам, характеризующим общесоматический статус пациента, распространённость и наличие осложнений рака желудка, объём выполненной операции, показатели вегетативного гомеостаза (см. формулу 1).

Формула 1. Логит-регрессия для оценки отношения шансов появления послеоперационных осложнений.

$$Y = 20 + 0 * [\text{ВОЗРАСТ}] - 0,77 * [\text{СТАДИЯ}] + 2,4 * [\text{ОАР}] - 0,96 * [\text{ОСЛОЖНЕНИЯ}] - 0,09 * [\text{ОБЪЁМ}] + 3,1 * [\text{КОМБИНАЦИЯ}] - 0,1 * [\text{ЧСС}] - 0,54 * [\text{RMSSD}] - 1,0 * [\text{CV}] - 0,06 * [\text{TP}] - 0,84 * [\text{ПАРС}]$$

Уровень значимости модели (p) составил 0,0000001.

Вероятность развития послеоперационных осложнений в каждом конкретном случае может быть вычислена по формуле 2:

Формула 2. Расчёт вероятности развития послеоперационных осложнений

$$P = \frac{e^Y}{1 + e^Y}; \text{ где } e - \text{математическая константа, равная приблизительно } 2,72.$$

Согласно данной модели, осложнённое течение послеоперационного периода должно было наблюдаться в 15 случаях. Фактически, осложнения имели место у 19 больных. Доля верно предсказанных послеоперационных осложнений составила 78,9%. Совпадения прогнозов гладкого течения послеоперационного периода с фактическим отсутствием осложнений наблюдались в 93,9% случаев: ожидаемое по расчётам количество больных составило 77, апостериорно же осложнений не было у 82 человек.

Выводы

1. Для большинства больных раком желудка характерна повышенная активность центрального контура регуляции сердечного ритма в покое, что сопряжено со снижением их адаптационных возможностей.

2. Послеоперационные осложнения чаще встречаются у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма ($p<0,05$).

3. Модель логит-регрессии, включающая, наряду с клиническими сведениями об основном заболевании, объёме предстоящей операции, операционно-анестезиологическом риске, также и данные кардиоинтервалометрии, позволяет эффективно прогнозировать течение послеоперационного периода ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасова Р.Р. Оптимизация диагностики кардиотоксичности и сопроводительного лечения при химиотерапии рака яичников на основе variability ритма сердца: дис. ...канд. мед. наук / Р.Р. Аббасова.- Уфа, 2000.- 122с.
2. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р.М. Баевский.- М., 1997.- 235с.
3. Давыдов М.И. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3 / М.И. Давыдов, И.Н. Туркин, Б.Е. Полоцкий // Материалы IX Рос. онкол. конгр.- М., 2005.- С. 41-43.
4. Егоров Д.Н. Клинико-иммунологические особенности рака желудка у больных с разной активностью отделов вегетативной нервной системы: дис. ... канд. мед. наук / Д.Н. Егоров.- Новосибирск, 1997.- 118с.
5. Каминский Ю.Д. Расширенная лимфодиссекция в комбинированном лечении рака желудка: автореф. дис. канд. мед. наук / Ю.Д. Каминский.- Рязань, 2006.- 24с.
6. Осложнения и летальность после расширенных операций при раке желудка / В.И. Чиссов [и др.] // Рос. онкол. журн.- 1999.- № 2.- С. 6-9.
7. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория. Практическое применение в медицине и профилактике / А.Н. Флейшман.- Новокузнецк, 1999.- 264с.
8. Черноусов А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов.- М., 2004.- 560с.
9. Cardiac status in bone tumor survivors up to nearly 19 years after treatment with doxorubicin: a longitudinal study / A. Postma [et al.] // Medical and pediatric oncology.- 2002.- Vol.39, № 8.- P. 86-92.
10. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer / H. Isozaki [et al.] // Hepato-gastroenterology.- 1999.- Vol.46, № 25.- P. 549-554.
11. Macintyre J.M. Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970 / J.M. Macintyre, J.A. Akoh // The British journal of surgery.- 1991.- Vol.78.- P. 773-778.
12. Modulatory effect of a serine protease inhibitor on surgical stress: its clinical implications / H. Iwagaki [et al.] // Acta medica Okayama.- 1999. -Vol.53, № 5.- P. 239-244.
13. Preoperative serum interleukin-18 level as a postoperative prognostic marker in patients with gastric carcinoma / T. Kawabata [et al.] // Cancer.- 2001.- Vol.92, № 8.- P. 2050-2055.

PHYSIOLOGICAL APPROACH TO THE PROGNOSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER

M.M.Lapkin, E.P.Kulikov, E.Yu.Golovkin

Nonspecific adaptation responses in patients with stomach cancer were estimated prior to surgical treatment according to cardiac rhythm variability (CRV). 101 patients were included in the group to be studied. CRV was evaluated along with the common clinical examination. The tendency to CRV decrease was revealed, the predominance of symptomatic tone being noted in most patients. Postoperative complications reliably developed more often in patients with the decreased CRV ($p<0.05$). A mathematic model was developed on the base of logit-regression for individual prognosis of postoperative complications which included CRV values, as arguments, along with the clinical parameters. A complicated postoperative course was reliably predicted in 78.9% cases. The expected absence of complications coincided with the actual ones in 93.9% cases.

**THE PHYSIOLOGICAL APPROACH TO FORECASTING OUTCOMES OF STOMACH
CANCER PATIENTS OPERATIVE TREATMENT**

The estimation of nonspecific adaptive reactions of stomach cancer patients before surgical treatment on heart rate variability (HRV) is lead. The investigated group was made by 101 patients. Alongside with the standard clinical examination, in the preoperative period HRV estimation was spent. The tendency to HRV depression in investigated group is taped, at the majority of patients is noted by prevalence of a sympathetic tonus. Postoperative complications is more often developed at the patients with lowered HRV ($p < 0.05$). The mathematical model on the basis of logit-regression, including as arguments HRV parameters, alongside with clinical parameters, is framed for individual forecasting postoperative complications. The complicated postoperative period, truly predicted retrospectively, was observed in 78.9% of cases. Expected absence of complications coincided with actual in 93.9 % of cases.