

УДК 613.81:616-036.886

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.15

МАРКЕР СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ© Рындин А.А.¹, Соловьев В.И.², Зуй В.С.²¹Республиканский Научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова, Респ. Беларусь, 223040, Минский р-н, аг. Лесной²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценить факторы прогноза осложнений 3 и более степени по классификации Клавьяна-Диндо после радикальной цистэктомии (РЦ) с разными методами отведения мочи при раке мочевого пузыря (РМП).

Методика. Ретроспективно проанализированы результаты серии РЦ, выполненных по поводу РМП в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1999 по 2012 гг. Всего в исследование включено 849 пациентов (75 женщин и 774 мужчины) в возрасте от 30 до 90 лет (медиана – 67 лет). Данные об осложнениях ≥ 3 степени по классификации Клавьяна-Диндо в раннем послеоперационном периоде (90 дней после операции) получены из медицинской документации. Анализирована связь данного показателя с более чем 90 различными периоперационными факторами, характеризующими биологию пациента, опухоли, операцию и периоперационное ведение с использованием моно- и мультивариантной логистической регрессии. Анализ осуществлялся с применением пакета программ Windows 10, Microsoft Excel и SPSS 13.0. на базе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Всего в исследуемой когорте в течение 90 дней после операции осложнения ≥ 3 степени отмечались у 116 пациентов (13,7%; 95%ДИ 11,4-16,0%). При анализе полученных данных статистически значимую связь с возникновением осложнений ≥ 3 степени по классификации Клавьяна-Диндо имели возраст пациента ($p=0,04$), хирург-оператор ($p=0,013$) и СОЭ ($p<0,0001$). Было исследована связь СОЭ с послеоперационными осложнениями, при этом оказалось, что частота осложнений ≥ 3 степени при СОЭ ≤ 10 мм/ч, 11- 30 мм/ч и > 30 мм/ч составила 6,6%, от 25,5% и 5,4%, соответственно. Независимое прогностическое значение СОЭ в пределах от 10 до 30 мм/ч было подтверждено в мультивариантном логистическом регрессионном анализе, отношение шансов составило 4,6 (95%ДИ 2,4-8,8; $p<0,0001$). При анализе структуры осложнений было отмечено, что рост числа осложнений в группе пациентов с предоперационной СОЭ 11-30 мм/ч происходил за счет основных категорий, требующих релапаротомии (гастроинтестинальные, мочевые, раневые) и не включал тромбоэмболические осложнения.

Заключение. В настоящем исследовании мы впервые показали существенное прогностическое значение СОЭ в предсказании тяжелых послеоперационных осложнений после РЦ. При этом соотношение риска осложнений и СОЭ носило нелинейный характер с максимальной частотой осложнений при значениях СОЭ от 10 до 30 мм/ч.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, тяжелые осложнения, СОЭ

MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR SEVERE COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMYRyndin A. A.¹, Solovyov V.I.², Zuy V.S.²¹Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, ag. Lesnoy 223040, Minsk district, Rep. Belarus²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To investigate the prognostic factors for complications of grade ≥ 3 according to the Clavien-Dindo classification after radical cystectomy (RC) with different methods of urinary diversion in bladder cancer (BC) patients.

Methods. The results of a series of RCs performed on BC in our institution from 1999 to 2012 are retrospectively analyzed. In total, the study included 849 patients (75 women and 774 men) aged 30 to 90 years (median-67 years). Data on severe complications, grade ≥ 3 according to the Clavien-Dindo classification in the early postoperative period (90 days after surgery) were obtained from medical records. The relationship of the severe complication rate with more than 90 different perioperative factors characterizing the patient's biology, tumors, surgery, and perioperative management using uni- and multivariate logistic regression was analyzed. The analysis was carried out using the software package Windows 10, Microsoft Excel and SPSS 13.0. on the basis of the Department of Oncology of the Smolensk State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. A total of 116 patients (13.7%; 95% CI 11.4-16.0%) had complications of grade ≥ 3 within 90 days after surgery in the study cohort. In the analysis of the obtained data, the patient's age ($p=0.04$), the surgeon ($p=0.013$), and ESR ($p<0.0001$) had a statistically significant association with the occurrence of complications ≥ 3 degrees according to the Clavien-Dindo classification. The association of ESR with postoperative complications was investigated, and it turned out that the frequency of complications ≥ 3 degrees with ESR ≤ 10 mm/h, 11– 30 mm/h and >30 mm/h was 6.6%, 25.5% and 5.4%, respectively. The independent prognostic value of ESR in the range from 10 to 30 mm/h was confirmed in a multivariate logistic regression analysis, the odds ratio was 4.6 (95%CI 2.4-8.8; $p <0.0001$). When analyzing the structure of complications, it was noted that the increase in the number of complications in the group of patients with preoperative ESR of 11-30 mm/h occurred due to the main categories requiring relaparotomy (gastrointestinal, urinary, wound) and did not include thromboembolic complications.

Conclusion. In this study, we showed for the first time a significant prognostic value of ESR in predicting of severe postoperative complications after RC. At the same time, the risk-to-ESR ratio was non-linear, with a maximum complication rate at ESR values from 10 to 30 mm/h.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, severe complications, ESR

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦ) считается стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [14]. В настоящее время для реконструкции мочевых путей после РЦ чаще всего применяются сегменты кишечника. РЦ с реконструкцией мочевых путей является одной из наиболее сложных процедур в онкоурологии. Осложнения после РЦ отмечаются в 50-60% случаев, а летальность достигает 3-12% [4]. Систематизировать анализ послеоперационных осложнений позволило внедрение в 2004 г. классификации Clavien-Dindo [6]. Осложнения 1-2 степени классификации Clavien-Dindo обычно не имеют отдаленных последствий. Тяжелые осложнения в раннем послеоперационном периоде оказывают значительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов, качество жизни, а также увеличивают риск послеоперационной летальности. Выявление предикторов тяжелых послеоперационных осложнений после РЦ может улучшить результаты лечения за счет более точной оценки риска хирургического вмешательства и модификации алгоритмов ведения пациента.

Прогнозирование тяжелых послеоперационных осложнений РЦ затруднено в связи с недостаточной чувствительностью существующих методов. В настоящее время имеются 3 номограммы, позволяющие прогнозировать летальность в 30- и 90-дневном периоде после РЦ: номограмма Isbarn et al. [6], модель MSKCC [8] и номограмма Aziz et al. [18], точность которых составляет 70,1%, 70,2% и 78,8%, соответственно [3,8,18].

Изучение факторов, влияющих на возникновение осложнений, позволит понять их причины и, соответственно, разработать методы их профилактики. У пациентов с высоким риском осложнений раннее применение методов диагностики послеоперационных осложнений будет способствовать их более раннему выявлению и, более раннему началу лечения. Точное прогнозирование тяжелых послеоперационных осложнений и летальности необходимо на этапе выбора метода лечения. Оно позволяет предложить альтернативный, менее травматичный вариант лечения пациентам с высоким риском осложнений и раннего прогрессирования опухоли.

Целью исследования явилось выявление предикторов тяжелых осложнений (≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo) в течение первых 90 дней после РЦ с различными видами отведения мочи у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря.

Методика

Из базы данных, содержащей сведения более чем о 1000 РЦ, выполненных в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова в период с 1999 по 2012 гг., были отобраны все случаи (табл., когда операция проводилась по поводу рака мочевого пузыря и с использованием следующих видов отведения мочи: ортотопический резервуар (n=481; 56,7%); операция Брикера (n=115; 13,5%); гетеротопический континентный резервуар (n=24; 2,8%); уретерокутанеостомия (n=229; 27%). Критерием исключения было выполнение пациенту уретеросигмостомии или операции Майнц 2. Всего в исследование включено 849 пациентов: 75 (8,8 %) женщин и 774 (91,2 %) мужчин. Средний возраст пациентов колебался от 30 до 90 лет, медиана составила 67 лет. Характеристики пациентов и проведенного лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов и методов лечения

Показатель	n (%)
Возраст (лет): ≤ 50	85 (10,0)
51-60	210 (24,7)
61-70	332 (39,1)
71-90	222 (26,2)
Пол: мужской	774 (91,2)
женский	75 (8,8)
Метод отведения мочи:	
Операция Брикера	115 (13,5)
Гетеротопический континентный резервуар	24 (2,8)
Ортотопический резервуар	481 (56,7)
Уретерокутанеостомия	229 (27,0)
ASA (показатель анестезиологического риска)	
1-2	398 (46,9)
3-4	451 (53,1)
Индекс коморбидности Чарльсона ¹ : ≤2	783 (92,1)
>3	60 (7)
Индекс массы тела ² : >25	385 (51,4)
25-30	325 (38,3)
>30	126 (14,8)
Радикальность операции: R0	790 (93)
R1	7 (0,9)
R2	52 (6,1)
Степень дифференцировки опухоли: G1	86 (10,1)
G2	293 (34,5)
G3-4	470 (55,4)
Простатэктомия в анамнезе	7 (0,9)
Стадия заболевания: I	70 (8,2)
II	244 (28,7)
III	286 (33,7)
IV	249 (29,4)
cT ³ : 1	21 (2,5)
2	532 (62,7)
3 и 4	296 (34,8)
cN: 0	789 (92,9)
1	7 (0,9)
2-3	53 (6,2)
Метастатическое поражение: M+	35 (4,1)
M-	814 (95,9)
Длительность операции, мин.: <100	16 (1,9)
100-200	282 (33,2)
205-300	450 (53)
>300	101 (11,9)
Предоперационный уровень СОЭ ⁴ : ≤10	181 (24,4)
11-29	302 (40,3)
≥30	259 (35,3)

Примечание: ¹У 6 пациентов неизвестен; ²у 11 пациентов неизвестен; ³сT0 не было; ⁴известен у 742

После получения данных о послеоперационных осложнениях РЦ из медицинской документации (карты стационарных пациентов, амбулаторные карты) была проведена оценка их тяжести в

соответствии с классификацией Clavien-Dindo [6]. Послеоперационными считались осложнения, возникшие в период госпитализации, либо в течение 30 дней после РЦ [5]. При наличии нескольких четко связанных друг с другом осложнений с увеличивающейся степенью тяжести (например, несостоятельность кишечного анастомоза, сепсис, почечная недостаточность, смерть) указывалась только наиболее тяжелое или причинное осложнение (несостоятельность кишечного анастомоза V степени) [5]. Осложнения, возникшие у одного пациента и не имевшие связи друг с другом, учитывались отдельно.

Прогностическая значимость факторов в отношении развития тяжелого осложнения (≥ 3 степени) была оценена в моно- и мультивариантном логистических регрессионных анализах. Анализу подверглись более чем 90 демографических, лабораторных предоперационных показателей, характеристик опухоли (стадия, степень дифференцировки), симптомов и осложнений заболевания, а также параметров хирургической операции и ведения периоперационного периода (анестезия, питание, гидратация и др.) (табл. 2).

Таблица 2. Исследуемые факторы

Пол	Индекс массы тела
Возраст пациента	Коэффициент коморбидности Чарльсона
Дооперационный койко-день	Индекс анестезиологического риска, ASA
Послеоперационный койко-день	Белок крови
Длительность операции	Глюкоза крови
Код хирурга	Мочевина крови
cTNM	Креатинин крови
pTNM	Билирубин крови
Предоперационная лучевая терапия	АСТ
Степень дифференцировки	АЛТ
Гистологическая форма	Гемоглобин крови до операции
Гидронефроз	Гемоглобин крови интраоперационный
Единственная почка	Гемоглобин 1 день после операции
Резидуальная опухоль	Лейкоциты крови
Синхронный рак	Лейкоциты крови 1 день после операции
Метахронный рак	Эритроциты крови до операции
Метод отведения мочи	Эритроциты крови 1 день после операции
Аденомэктомия/простатэктомия в анамнезе	Тромбоциты крови до операции
Назогастральный зонд	Тромбоциты крови 1 день после операции
Механическая подготовка кишечника	СОЭ до операции
Спинальная/эпидуральная анестезия	Анемия
Объем интраоперационной инфузии	Пиурия
Объем кровопотери	Бактериурия
Объем гемотранфузии	Разница гемоглобина крови до и после опер
Объем перелитой свежемороженой плазмы	Разница лейкоцитов крови до и после опер
Парентеральное питание	Разница эритроцитов крови до и после опер
Парентеральное питание, суток	Разница тромбоцитов крови до и после
Рост	

Моновариантный анализ был проведен со всеми переменными. Для всех изучаемых факторов вычисляли отношение шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическую значимость. Переменные с наиболее статистически значимыми ОШ ($p < 0,1$) были включены в мультивариантный логистический регрессионный анализ.

Информация о предоперационном уровне скорости оседания эритроцитов (СОЭ) имела у 742 из 849 (87,4%) пациентов, внесенных в базу данных, и у 103 из 116 (88,7%) пациентов с осложнениями ≥ 3 степени. Для определения оптимальных пограничных значений СОЭ пациенты были разделены в зависимости от уровня СОЭ на 9 подгрупп: >5 мм/ч, от 6 до 10 мм/ч, от 11 до 15 мм/ч, от 16 до 20 мм/ч, от 21 до 25 мм/ч, от 26 до 29 мм/ч, от 30 до 35 мм/ч, от 36 до 50 мм/ч, от 51 до 70 мм/ч и >70 мм/ч. Было оценено влияние пороговых значений СОЭ на частоту осложнений и проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ для подтверждения прогностической значимости СОЭ. Анализ осуществлялся с использованием пакета программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. на базе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования

123 послеоперационных осложнения ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo отмечались у 116 пациентов (13,7%, 95% ДИ 11,4-16,0). Характеристика осложнений приведена в табл. 3.

Таблица 3. Осложнения ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo

Категория	Осложнение	Количество осложнений, n (%)				
		Всего	Степень тяжести			
			IIIa	IIIb	IVa	V
Гастроинтестинальные (n=54; 43,8%)	Механическая кишечная непроходимость	37 (30,1)	–	26	–	11
	Несостоятельность межкишечного анастомоза	10 (8,1)	–	7	–	3
	Гастроинтестинальная язва, кровотечение	3 (2,4)	1	1	–	1
	Гастроинтестинальная язва, перфорация	2 (1,6)	–	–	–	2
	Несостоятельность швов гастростомы	1 (0,8)	–	1	–	–
	Панкреонекроз	1 (0,8)	–	–	–	1
Инфекционные (n=11; 9%)	Лимфоцеле с нагноением	5 (4,1)	5	–	–	–
	Гнойный пиелонефрит	2 (1,6)	1	1	–	–
	Абсцесс брюшной полости	3 (2,4)	–	3	–	–
	Нагноение кисты почки	1 (0,8)	1	–	–	–
Урогенитальные (n=22; 18%)	Несостоятельность мочевых анастомозов	15 (12,3)	2	11	–	2
	Стриктуры мочевых анастомозов	2 (1,6)	1	1	–	–
	Острая почечная недостаточность	3 (2,4)	2	–	1	–
	Тампонада мочевого резервуара	2 (1,6)	–	2	–	–
Раневые (n=18; 14,8 %)	Расхождение краев апоневроза передней брюшной стенки /эвентерация	14 (11,4)	–	12	–	2
	Нагноение раны	4 (3,2)	4	–	–	–
Кровотечения (n=2; 1,6%)	Внутрибрюшное кровотечение	2 (1,6)	–	1	–	1
Кардиологические (n=5; 4%)	Острая сердечная недостаточность	3 (2,4)	–	–	–	3
	Инфаркт миокарда	2 (1,6)	–	–	1	1
Легочные (n=2; 1,6 %)	Пневмония	1 (0,8)	–	–	–	1
	Пневмоторакс	1 (0,8)	1	–	–	–
Тромботические (n=8; 6,4%)	Тромбоз эмболия легочной артерии	8 (6,6)	–	–	2	6
Неврологические (n=1; 0,8%)	Инфаркт мозга	1 (0,8)	–	–	1	–
	Всего	123 (100)	18 (14,6)	66 (54,4)	5 (3,4)	34 (27,6)

Было выявлено 18, 66, 5 и 34 осложнения 3a, 3b, 4a и 5 степеней, соответственно. Осложнений 4b степени по классификации Clavien-Dindo не отмечалось. В моновариантном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми предикторами тяжелых осложнений в 30-дневном периоде после РЦ оказались возраст пациента, опыт хирурга в выполнении РЦЭ, метастатическое поражение, наличие метакронного рака, простатэктомия в анамнезе и дооперационный уровень СОЭ по Вестергрену (табл. 4).

Тенденцией к статистической значимости характеризовался предоперационный уровень креатинина. В мультивариантном логистическом регрессионном анализе статистически значимо коррелировали с риском осложнений ≥ 3 степени опыт хирурга (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,30-3,12; $p=0,01$), возраст пациентов (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,00-1,05; $p=0,035$), простатэктомия в анамнезе (ОШ 12,4; 95% ДИ 1,65-93,4; $p=0,014$) и дооперационное значение СОЭ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,95-0,98; $p<0,0001$) (табл. 5).

При анализе частоты тяжелых осложнений в зависимости от различных показателей СОЭ была отмечена существенная разница в количестве осложнений. Большая часть осложнений (77; 66,4%) отмечалась в группе пациентов с СОЭ от 11 до 30 мм/час. Оказалось, что при значениях СОЭ ≤ 10 мм/ч, от 11 до 30 мм/ч и >30 мм/ч частота тяжелых осложнений составляла 6,6% (95%ДИ), 25,5% (95%ДИ) и 5,4% (95%ДИ) соответственно ($p<0,0001$; табл. 6).

Таблица 4. Результаты моновариантного анализа

Фактор прогноза	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст пациента	1,02 (1,00-1,06)	0,03
Опыт хирурга	-	0,03
Хирург 1	1,94 (1,09-3,46)	0,02
Хирург 2	1,43 (0,72-2,80)	0,29
Хирург 3	3,24 (1,64-6,39)	0,0007
Хирург 4	1,94 (0,88-4,27)	0,09
Хирург 5	1,75 (0,77-3,94)	0,18
Хирург 6	3,27 (1,27-8,40)	0,013
Хирург 7	0,93 (0,20-4,21)	0,93
Хирург 8	3,09 (0,80-11,94)	0,1
Метастатическое поражение	2,28 (1,04-5,01)	0,04
Метод отведения мочи	-	0,19
Операция Брикера	-	-
Гетеротопический резервуар	0,8 (0,24-2,56)	0,71
Ортогипический резервуар	0,58 (0,34-0,98)	0,04
Уретерокутанеостомия	0,56 (0,30-1,01)	0,06
Простатэктомия в анамнезе	8,69 (1,91-39,34)	0,005
Предоперационный уровень СОЭ	0,96 (0,95-0,98)	0,0000
Уровень креатинина	0,99 (0,98-1,00)	0,07

Таблица 5. Результаты мультивариантного анализа

Фактор прогноза	ОШ (95% ДИ)	p
Опыт хирурга	2,02 (1,30-3,12)	0,01
СОЭ	0,97 (0,95-0,98)	0,0001
Возраст пациента	1,02 (1,00-1,05)	0,03
Простатэктомия в анамнезе	12,4 (1,65-93,4)	0,014

Независимая прогностическая значимость СОЭ в пределах от 11 до 30 мм/ч была подтверждена в мультивариантном анализе с поправкой на уже установленные факторы риска (опыт хирурга и возраст пациентов). При этом отношение шансов (ОШ) развития тяжелого осложнения составило 4,60 (95% ДИ 2,39-8,83; $p < 0,0001$). Возрастные частоты тяжелых осложнений у пациентов с предоперационным значением СОЭ от 11 до 30 мм/ч отмечалось, главным образом, за счет осложнений, связанных с релапаротомией (гастроинтестинальные, мочевые, раневые) и не включало тромбозмболические осложнения (табл. 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с осложнениями ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в зависимости от предоперационного уровня СОЭ (мл/ч)

Категории осложнений	Группы СОЭ, n (%)			p
	≤ 10	11-30	> 30	
Гастроинтестинальные, n (%)	3 (1,7)	40 (13,2)	11 (4,2)	$< 0,0001$
Инфекционные, n (%)	1 (0,6)	7 (2,3)	0 (0,0)	0,019
Урогенитальные, n (%)	1 (0,6)	15 (5,0)	2 (0,8)	0,001
Раневые, n (%)	0 (0,0)	16 (5,3)	1 (0,4)	$< 0,0001$
Кровотечения*, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,059
Кардиологические, n (%)	2 (1,1)	2 (0,7)	0 (0,0)	0,233
Тромботические, n (%)	5 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,004
Неврологические, n (%)	(0,0)	1 (0,3)	(0,0)	0,715
Пациентов с осложнениями ≥ 3 степени** / всего в подгруппе, (%)	12 / 181 (6,6)	77 / 302 (25,5)	14 / 259 (5,4)	$< 0,0001$

Примечание: * – за исключением гастроинтестинальных; ** – не совпадают с суммой осложнений, поскольку у 7 пациентов наблюдалось несколько осложнений ≥ 3 степени

Обсуждение результатов исследования

По литературным данным, частота развития тяжелых осложнений после РЦ колеблется от 7 до 24% [16]. Сравнение опубликованных исследований по данной тематике затруднено в связи с

разницей в трактовке понятия «тяжелого» осложнения, использованием разных временных рамок для регистрации послеоперационного осложнения, а также использованием разных классификаций послеоперационных осложнений разными авторами. Внедрение системы Clavien-Dindo [6] в качестве стандартной классификации хирургических осложнений в научных исследованиях, а также рекомендаций по описанию осложнений в хирургической литературе [10] позволило систематизировать изучение осложнений. Оценке развития риска осложнений и изучению эффективности мероприятий по их минимизации был посвящен ряд публикаций [10, 13, 16].

Shabsigh et al. при мультивариантном анализе группы из 1142 пациентов, перенесших РЦ, выявили, что статистически значимо увеличивали риск осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo возраст пациента ($p=0,04$), предшествующие операции на брюшной полости ($p=0,03$) и объем интраоперационной кровопотери ($p=0,04$) [13].

По данным G. Novara et al. у 358 пациентов, подвергшихся РЦ с ортотопическим отведением мочи, независимыми предикторами послеоперационных осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo при мультивариантном анализе оказались женский пол (ОР 0,204; $p=0,017$) и класс анестезиологического риска ASA (ОР 2,85; $p=0,013$) [11]. В исследовании Svatek R.S. et al. [17] единственным фактором, связанным с возникновением любого осложнения, в том числе, ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 90 дней после операции, был индекс массы тела (ИМТ). По данным M.V. Fisher et al. [7] при мультивариантном анализе риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений был связан с отведением мочи по методу Брикера (ОР 5,58; 95% ДИ 1,23-25,36; $p=0,026$) и индексом коморбидности Чарльсона (ОР 1,28; 95% ДИ 1,02-1,6; $p=0,03$).

В исследовании Красного С.А. и соавт. [2] с участием 408 пациентов, подвергшихся РЦ с интестинальным отведением мочи, независимыми предикторами возникновения осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo при мультивариантном анализе были опыт хирурга (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24-0,99; $p=0,048$) и ИМТ >25 (ОР 2,62; 95% ДИ 1,23-5,55; $p=0,012$). В исследовании Ahmed K. et al. [15] были проанализированы осложнения более 800 роботических РЦ с экстра- и интракорпоральным интестинальным кишечным отведением мочи. При мультивариантном анализе факторами, статистически значимо влияющие на частоту осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo оказались следующие предоперационные факторы: возраст пациентов (ОР 1,47; 95% ДИ 1,15-1,88; $p=0,002$), ИМТ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,08; $p=0,014$), предоперационная химиотерапия (ОР 1,87; 95% ДИ 1,12-3,10; $p=0,016$) и табакокурение (ОР 1,63; 95% ДИ 1,02-2,60; $p=0,042$), а также интраоперационные факторы: гемотрансфузия (ОР 2,19; 95% ДИ 1,32-3,64; $p=0,003$).

В собственном исследовании был выявлено следующие факторы прогноза осложнений ≥ 3 степени по классификации Clavien-Dindo: возраст пациента, опыт хирурга в выполнении РЦ, ранее перенесенная простатэктомия и предоперационный уровень СОЭ по Вестергрену от 11 до 30 мм/ч.

При анализе литературы, посвященной осложнениям РЦ, мы не обнаружили исследований, в которых изучалось влияние предоперационного уровня СОЭ или других маркеров системного воспаления на частоту послеоперационных осложнений. Прогностической значимости маркеров воспаления в отношении ранних послеоперационных осложнений в хирургии посвящено ограниченное количество публикаций.

Togan T. et al. [19] анализировали взаимосвязь предоперационного уровня СОЭ и ранних послеоперационных осложнений аорто-коронарного шунтирования. Пациенты были разделены на 2 группы: (1) $n=232$, 63,9% с предоперационным уровнем СОЭ <20 мм/ч, (2) $n=131$, 36,1% с предоперационным уровнем СОЭ >20 мм/ч. Статистический анализ показал значимое возрастание ($p<0,05$) объема плеврального выпота, частоты раневой инфекции и пневмонии, повторной госпитализации в отделение интенсивной терапии и кардиологическое отделение, а также, летальности в группе 2 (СОЭ >20 мм/ч).

Stryker L.S. et al. [15] изучали значимость предоперационного уровня СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) в предсказании исходов ревизионного повторного протезирования коленного сустава после артропластики. В группе из 69 пациентов (44 мужчины и 26 женщин) было проведено 72 процедуры. Неблагоприятный исход операции отмечался в 20 случаях (28%), когда требовалось проведение дополнительных вмешательств по поводу инфекционных осложнений. В группе благоприятного исхода уровень СРБ, в среднем, составлял 173,7 мг/л, а в группе неблагоприятного исхода – 159,0 мг/л ($p=0,31$). Предоперационный уровень СОЭ в обеих группах составлял, в среднем, 61,3 мм/ч ($p=0,49$). Соответственно, было показано, что СОЭ и СРБ нельзя использовать в качестве предикторов неблагоприятного исхода ревизионного повторного протезирования коленного сустава после артропластики.

Keramidarlis D. et al. [9] попытались найти взаимосвязь между предоперационным уровнем маркеров воспаления и бактериальной контаминацией брюшной полости (и, соответственно, частотой инфекционных осложнений) при хирургическом лечении колоректального рака. В проспективное исследование были включены 56 пациентов, у 31 (55,3%) из которых отмечался повышенный уровень прокальцитонина, бактериальная контаминация брюшной полости по данным культурального исследования при интраоперационном заборе образцов отмечалась у 6 (11%) пациентов. В данном исследовании предоперационный уровень прокальцитонина коррелировал с выраженностью системной воспалительной реакции, связанной с бактериальной контаминацией брюшной полости, но не коррелировал с послеоперационным койко-днем, количеством осложнений и летальностью в раннем послеоперационном периоде.

По данным Piper K.E. et al. [12] предоперационный уровень СРБ и СОЭ обладают слабой чувствительностью в диагностике инфекционных осложнений протезирования плечевого сустава. Предоперационный уровень С-реактивного белка 4,6 мг/л и более обладал 79% чувствительностью и 68% специфичностью в прогнозировании инфицирования имплантов после операций на позвоночнике.

В соответствии с имеющимися скудными литературными данными, большинство исследователей не обнаружили взаимосвязи предоперационного высокого уровня маркеров системного воспаления и частоты послеоперационных осложнений, за исключением Togan T. et al., которые выявили статистически значимое возрастание послеоперационных осложнений аорто коронарного шунтирования при предоперационном уровне СОЭ >20 мм/ч.

Связь повышенного уровня СОЭ с ростом частоты тяжелых послеоперационных осложнений РЦ имеет несколько возможных объяснений. Так, причиной относительного увеличения уровня СОЭ может быть инфекционный воспалительный процесс, а также, системное распространение опухоли, которые, как известно, могут служить противопоказаниями к плановому хирургическому лечению. Для объяснения полученных данных требуются дальнейшие исследования.

К недостаткам нашей работы следует отнести ее ретроспективный характер, а также отсутствие стандартизованного подхода к лечению осложнений в связи тем, что в течение 14 лет (период выборки с 1999 по 2012 г., включительно) тактика борьбы с некоторыми осложнениями менялась. Например, в более раннем временном периоде при гнойном пиелонефрите производилась открытая нефростомия (3b), а в более позднем – пункционная (3a). К преимуществам относится значительное количество пациентов (по сравнению с большинством аналогичных зарубежных исследований), что увеличивает статистическую значимость.

Заключение

В настоящем исследовании впервые была продемонстрирована значительная прогностическая ценность маркера системного воспаления в предсказании тяжелых послеоперационных осложнений (≥ 3 степени по классификации Клавье-Диндо) РЦ. Умеренное возрастание предоперационного уровня СОЭ (в пределах от 11 до 30 мм/ч) было наиболее значимым предиктором тяжелых осложнений. Пациентов из данной группы следует предупреждать о повышенной вероятности тяжелых послеоперационных осложнений, и при возможности рекомендуется применять альтернативную схему лечения.

Литература (references)

1. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. и др. Предикторы ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии // Онкоурология. – 2010. – Т.4. – С. 42-47. [Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. et al. *Onkologia. Oncourology*. – 2010. – V.4. – P. 42-47. [in Russian]
2. Ahmed K. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium // *European Urology*. – 2014. – V.65, N2. – P. 340-347.
3. Aziz A. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European Multicenter cohort // *European Urology*. – 2014. – V.66. – P. 156-163.
4. Buscarini M., Pasin E., Stein J.P. Complications of radical cystectomy // *Minerva Urology Nefrology*. – 2007. – V.59. – P. 67-87.

5. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. et al. The Clavien-Dindo Classification of surgical Complications. Five year experience // *Annals of surgery*. – 2009. – V.250, N2. – P. 187-196.
6. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications A new proposal with evaluation in a Cohort of 6336 patients and results of a survey // *Annals of surgery*. – 2004. – V.240, N2. – P. 205-213.
7. Fisher M.B. Svatek R.S., Hegarty P.K. et al. Cardiac history and risc of postprostatectomy cardiac complications // *Urology*. – 2009. – V.74, N5. – P. 1085-1089.
8. Isbarn H., Jeldres C., Zini L. et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer // *The Journal of Urology*. – 2009. – V.182, – P. 70-77.
9. Keramidaris D., Koronakis N., Lagoudianakis E.E. et al. Procalcitonin in patients with colorectal cancer // *Journal of BUON*. – 2013. – V.18, N36. – P. 23-28.
10. Martin R.C. 2nd, et al. Quality of complications reporting in the surgical literature // *Annals of Surgery*. – 2002. – V.235, N6. – P. 803-813.
11. Novara G., De Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer // *The Journal of Urology*. – 2009. – V.182, N3. – P. 914-921.
12. Piper K.E., Fernandez-Sampedro M., Steckelberg K.E. et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection // *PLoS One*. – 2010. – V.5, N2. – e9358. doi: 10.1371/journal.pone.0009358.
13. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology // *European Urology*. – 2009. – V.55. – P. 164-176.
14. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer // *European Urology*. – 2019. – V.55. – P. 815-825.
15. Stryker L.S., Abdel M.P., Hanssen A.D. Predictive value of inflammatory markers for irrigation and debridement of acute TKA infection // *Orthopedics*. – 2013. – V.36, N6. – P. 765-770.
16. Studer U.E., Burkhard F.C. Twenty years' experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned // *The Journal of Urology*. – 2006. – V.176, N1. – P. 161-166.
17. Svatek R.S., Fisher M.B., Matin S.F. et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria // *The Journal of Urology*. – 2010. – V.183, N3. – P. 929-934.
18. Taylor J.M., Feifer. A., Savage C.J. Evaluating the utility of preoperative nomogram for predicting 90-day mortality following radical cystectomy for bladder cancer // *BJU International*. – 2011. – V.109. – P. 855-859.
19. Togan T., Gunday M., Ciftci C., Bingol H. Can preoperative erythrocyte sedimentation rate serve as an indicator for midterm adverse events after coronary bypass grafting? // *Heart Surgery Forum*. – 2015. – V.18, N2. – P. 47-52.

Информация об авторах

Рындин Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онкоурологической патологии РНПЦ ОМР имени Н.Н. Александрова, Беларусь. E-mail: aryndzin@gmail.com

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuub7@mail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.