

На правах рукописи



Осминин Сергей Викторович

Инновации в хирургии рака желудка

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Комаров Роман Николаевич
Ветшев Фёдор Петрович

Официальные оппоненты:

Израилов Роман Евгеньевич - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, заведующий отделом

Рябов Андрей Борисович - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по хирургии

Захаренко Александр Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии факультета послевузовского образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» сентября 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) является важной, социально значимой проблемой как в Российской Федерации, так и в мире в целом [Каприн А. Д. и др., 2022; Sung H. и др., 2020].

За прошедшие два десятилетия изменилась парадигма лечения больных РЖ [Al-Ostoot F. H. и др., 2024]. Так, в настоящее время доминирует концепция комбинированный подход, который подразумевает первоначальное стадирование опухолевого процесса, а далее выбор в пользу проведения предоперационной лекарственной терапии или первичного хирургического лечения [Lordick F. и др., 2022; Ajani J. A. и др., 2022; Wang F. H. и др., 2021].

Хирургическая операция по-прежнему остается единственным радикальным методом лечения РЖ [Ajani J. A. и др., 2022; Wang F. H. и др., 2021]. Широкое внедрение в повседневную хирургическую практику мини-инвазивных видеоскопических технологий, позволило уменьшить послеоперационный болевой синдром, время пребывания в стационаре и период реабилитации больных РЖ [Kim H. H. и др., 2019; Son S. Y. и др., 2022, Marano L. и др., 2021].

Результатом технического совершенствования эндовидеохирургического оборудование стало появление приборов для дополнительной визуализации анатомических структур [Nagano S. и др., 2023, Nakanishi K. И др., 2022]. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зелёным (ИЗ) позволяет оценить артериальный кровоток в анастомозируемых участках желудочно-кишечного тракта и за счёт этого уменьшить риск развития несостоятельности соустьей [Huh Y. J. и др., 2019]. Маркировка опухоли ИЗ обеспечивает возможность оценить её распространенность и локализацию; флуоресцентная лимфография способствует прецизионному и тщательному выполнению лимфаденэктомии, при этом увеличивается количество удаленных лимфатических узлов [Liao Y. и др., 2022].

Идея улучшения качества жизни пациентов после операций по поводу РЖ, за счёт сохранения физиологического пассажа пищи по ДПК стала поводом для разработки и внедрения в рутинную хирургическую практику операций типа «двойной путь» («double tract») после проксимальных резекций желудка и гастрэктомий, а также вариантов интерпозиции участка тощей кишки между пищеводом и ДПК или желудком и ДПК [Ручкин Д. В. и др., 2015; Otsuka R. и др., 2017; T. Olesiński и др., 2017].

Год к году растет количество онкобольных с конкурирующими сердечно-сосудистыми нозологиями [Bray F. и др., 2021]. К сожалению, данная категория коморбидных пациентов может получить хирургическую помощь, лишь в многопрофильных центрах, где специалисты

обладают опытом лечения как онкологических, так и кардио-васкулярных болезней [Комаров Р. Н. и др., 2023].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на более чем 150-летнюю историю, на сегодняшний день в хирургии рака желудка остается ряд нерешенных тактических и технических вопросов.

Так, в течение последних трех десятилетий мы наблюдаем бурное развитие и совершенствование мини-инвазивных технологий – широкое внедрение в повседневную хирургическую практику лапароскопических и роботизированных оперативных вмешательств. Параллельно, можно наблюдать развитие технологий дополнительной интраоперационной визуализации и навигации в режиме реального времени, среди которых, наибольшую распространенность получила методика флуоресцентной лимфо- и ангиографии ИЗ.

Современные возможности анестезиологического пособия и технического обеспечения операционных позволяют, в условиях крупных хирургических центров, выполнять одномоментные вмешательства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и злокачественных опухолях желудка, пациентам, которых несколько десятилетий назад сочли бы неоперабельными.

Изменились тактические подходы к лечению больных раком желудка: успешное применение предоперационной химиотерапии у пациентов с местно-распространенными формами заболевания позволилократно увеличить общую и безрецидивную выживаемость. На фоне улучшения онкологических результатов комбинированного лечения пациентов, страдающих РЖ, хирурги начали изучать и разрабатывать варианты более физиологичных способов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, в частности с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, стараясь тем самым обеспечить больным лучшее качество жизни.

В отечественной литературе можно встретить лишь ограниченное количество научно-исследовательских работ, в которых авторы анализируют результаты внедрения инновационных технологий в хирургию рака желудка. В связи с этим, мы решили изучить эффективность и безопасность внедрения актуальных методик в рутинную клиническую практику, с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком желудка.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком желудка, за счёт внедрения инновационных хирургических методик и технологий.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты применения предоперационной химиотерапии по схеме FLOT на безопасность и эффективность хирургического лечения больных раком желудка отечественной популяции.

2. Провести сравнительный анализ робот-ассистированных, лапароскопических и традиционных операций у больных РЖ с изучением непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения.

3. Определить роль и значимость применения интраоперационной флуоресцентной навигации и ангиографии с индационином зелёным в хирургии рака желудка; оценить их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

4. Сравнить непосредственные результаты и функциональный статус больных, оперированных по поводу РЖ с и без сохранения пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке.

5. Обосновать выбор тактики одномоментного или этапного хирургического лечения у больных РЖ с конкурирующими заболеваниями коронарных, магистральных и периферических артерий, клапанными пороками сердца.

Научная новизна

Впервые проведен многофакторный сравнительный анализ влияния проведения предоперационной химиотерапии FLOT на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РЖ, включая показатели выживаемости, и функциональный статус пациентов.

Впервые проведён сравнительный анализ непосредственных и отдалённых результатов рутинного применения робот-ассистированных и лапароскопических операций в лечении больных раком желудка.

Впервые разработана и описана оригинальная методология маркировки опухоли и регионарных лимфатических узлов раствором ИЗ для проведения флуоресцентной лимфографии и навигации при мини-инвазивных и традиционных операциях по поводу рака желудка.

Впервые исследована эффективность и безопасность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии и флуоресцентной лимфографии при операциях по поводу РЖ.

Впервые комплексно изучена безопасность, отдаленные функциональный и онкологический результаты восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта по типу «double tract» после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии.

Впервые предложена и обоснована хирургическая тактика комбинированного лечения больных РЖ с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана безопасность проведения предоперационной противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FLOT больным РЖ, с точки зрения влияния на общее течение послеоперационного периода и развитие хирургических осложнений.

Анализ результатов внедрения мини-инвазивных технологий в оперативное лечение больных РЖ, доказал безопасность и онкологическую эффективность робот-ассистированных хирургических вмешательств, а также их преимущества в виде уменьшения болевого синдрома и диспептических расстройств у больных в отдаленном послеоперационном периоде.

Разработанная в ходе исследования методология проведения интраоперационной флуоресцентной лимфографии и ангиографии при традиционных и мини-инвазивных операциях по поводу РЖ, позволит внедрить эту технологию в рутинную клиническую практику и улучшить результаты лечения больных в профильных стационарах.

Результаты изучения вариантов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстные кишки, как после резекций желудка, так и после гастрэктомии продемонстрировали их безопасность и преимущества в функциональных результатах.

Предложенная тактика хирургического лечения больных РЖ с конкурирующими ССЗ позволяет максимально безопасно оказывать высокотехнологичную помощь данной тяжелой категории пациентов.

Методология и методы исследования

Сбор, обработка и анализ исходных данных проводились с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ. Результаты, полученные в ходе работы, оценивались с помощью методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование предоперационной химиотерапии по схеме FLOT в комбинированном лечении больных местно-распространенным РЖ отечественной популяции позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, при этом не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений.

2. Робот-ассистированные и лапароскопические операции по поводу РЖ являются безопасными и онкологически-радикальными, при этом обеспечивают больному все преимущества мини-инвазивных вмешательств: меньшую хирургическую травму, ускоренную реабилитацию и лучший функциональный статус.

3. Интраоперационная флуоресцентная ангиография и лимфография индоцианином зелёным, при операциях по поводу РЖ, позволяют безопасно и надежно оценить кровоснабжение стенки пищевода, желудка и тонкой кишки, визуализировать регионарные лимфатические коллекторы, повышая безопасность и качество лимфаденэктомии.

4. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке в ходе хирургического лечения больных РЖ не приводит к увеличению количества интра- и послеоперационных осложнений, при этом улучшает непосредственные и отдаленные функциональные результаты.

5. При наличии у пациента РЖ и конкурирующих заболеваний сердца и/или сосудов возможно безопасное и радикальное с онкологической точки зрения проведение как этапных, так и одномоментных оперативных вмешательств.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обусловлена достаточным объёмом первичного материала, рассчитанным по общепринятой формуле для выборочной совокупности, применением современных статистических методов при обработке и анализе базы данных. Полнота и объём материала в достаточной мере обосновывают выводы и предложения, вытекающие из полученных результатов и отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения, выводы и рекомендации чётко обоснованы и логично вытекают из данных, полученных автором. Все результаты соответствуют имеющемуся и полученному первичному материалу, достоверны и не вызывают сомнений. В работе использован достаточный набор литературных источников.

Основные положения и результаты данной работы были представлены и обсуждены на научных симпозиумах и конференциях:

- 1) XXV Российский онкологический конгресс, 9–11 ноября 2021 г., г. Москва, Россия;

- 2) V Международный Форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни», 19–23 сентября 2022 г., г. Москва, Россия;
- 3) XIV Съезд Хирургов России, 25–27 ноября 2022 г., г. Москва, Россия;
- 4) Семинар-совещание хирургов Красноярского края, 9 июня 2023 г., г. Красноярск, Россия;
- 5) IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023», 3–7 июля 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия;
- 6) Медицинский технологический форум «Технологии в клинике: техника, лекарства, обучение, безопасность», 6–7 апреля 2023 г., г. Москва, Россия;
- 7) 15-й Съезд РОХ, IX Конгресс Московских хирургов, 24–26 октября 2023 г., г. Москва, Россия;
- 8) Всероссийский конгресс «Управление рисками и качеством медицинской помощи», 14 декабря 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия;
- 9) Конференция «120-летие первой онкологической клиники России», 1–2 декабря 2023 г., г. Москва, Россия;
- 10) Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии и онкологии основных локализаций», 29–30 апреля 2024 г., г. Бухара, Узбекистан;
- 11) Международный молодежный научный форум «Медицинская весна», 16–17 мая 2024 г., г. Москва, Россия;
- 12) I Всероссийский мультидисциплинарный конгресс с международным участием «Неотложная онкология», 6–7 июня 2024 г., г. Казань, Россия;
- 13) VII Ежегодная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященная памяти академика Г.В. Бондаря, 18–19 апреля 2024 года, г. Донецк, Россия;
- 14) XVIII Международный конгресс хирургов и гастроэнтерологов Евразии, 11–14 сентября 2024 г., г. Баку, Азербайджан;
- 15) I Научно-практическая конференция ИКМ им. Склифосовского «Инновационные тренды в клинической практике», 12 ноября 2024 г., г. Москва, Россия;
- 16) Научно-практическая конференция «Университетская онкологическая клиника», 5–8 декабря 2024 г., г. Москва, Россия;
- 17) XI Московский международный фестиваль эндоскопии и хирургии, 24–26 декабря 2024 г., г. Москва, Россия.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.9. Хирургия, а именно пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», пункту 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и пункту 6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных

методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических», и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Личный вклад автора

Участие автора является ключевым на всех этапах работы и заключается в выборе направления научного исследования, постановке цели и задач, сборе и анализе данных, их статистической обработке. Исходя из критериев включения, автором самостоятельно проведены отбор пациентов, сбор анамнестических и клинико-диагностических данных, наблюдение, консультирование и анкетирование пациентов в отдаленном периоде. На основании полученных данных автором была проведена статистическая обработка показателей, являющихся первичными и вторичными конечными точками исследования, сравнение их с имеющимися данными в литературе. Автор принимал непосредственное участие в качестве оперирующего хирурга и ассистента в значительной доле операций, включенных в исследование. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от формулирования цели и задач работы до анализа результатов, и формирования аргументированных выводов.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации используются в лечебной и учебной работе кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 26 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, 7 иных публикаций, 7

публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 279 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, в который включены 364 источника (57 отечественных, 307 зарубежных авторов), приложения. Работа иллюстрирована 63 таблицами и 44 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ результатов хирургического лечения больных раком желудка, оперированных в период с января 2018 по декабрь 2022 гг.. Информация о пациентах, включенных в работу получено из проспективно собираемой базы данных клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко Сеченовского Университета.

В соответствии с определенными для данного исследования критериями включения и исключения, для ретроспективного анализа были отобраны 177 пациентов.

Критерии включения:

- добровольное согласие пациента на обработку персональных данных и их использование в научно-исследовательской работе;
- морфологически-верифицированный рака желудка (аденокарцинома и/или перстневидно-клеточный рак);
- возраст пациентов от 18 до 85 лет;
- состояние пациента не более 3 баллов в соответствии со шкалой ECOG.

Критерии исключения:

- больные кардио-эзофагеальным раком I и II типы по Зиверту, когда онкологический процесс классифицируют и лечат как рак пищевода;
- пациенты категории M1 TNM8;
- больные категории ASA IV (American Society of Anesthesiologists);
- пациенты, которым выполнили атипичную и/или эндоскопическую операцию по поводу злокачественной опухоли желудка;
- пациенты, оперированные по поводу рецидива злокачественной опухоли желудка;

– пациенты, которым выполнили циторедуктивные и/или паллиативные операции.

Исходя из использованных хирургических технологий и/или методов лечения, мы выделили 5 групп пациентов для последующего сравнительного анализа.

Группа 1. Пациенты, которым в рамках комбинированного лечения рака желудка, проводили предоперационную химиотерапию по схеме FLOT ($n = 28$).

Группа 2. Пациенты, которым выполнили мини-инвазивные ($n = 46$) хирургические операции: лапароскопические ($n = 34$) и робот-ассистированные ($n = 12$).

Группа 3. Пациенты, оперированные с использованием флуоресцентной лимфоангиографии и ангиографии с оценкой тканевой перфузии индоцианином зеленым ($n = 26$).

Группа 4. Больные, которым выполняли реконструктивный этап хирургического вмешательства с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке ($n = 20$).

Группа 5. Больные раком желудка, страдавшие тяжелыми конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нуждающиеся в одномоментном или этапном хирургическом лечении ($n = 16$).

С целью оценки влияния каждой из внедренных методик на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения РЖ мы провели сравнительный анализ обозначенных групп больных и пациентов при лечении которых эти методики не применялись (Рисунок 1).

Для проведения статистического анализа мы обозначили первичные и вторичные точки исследования (Таблица 1).

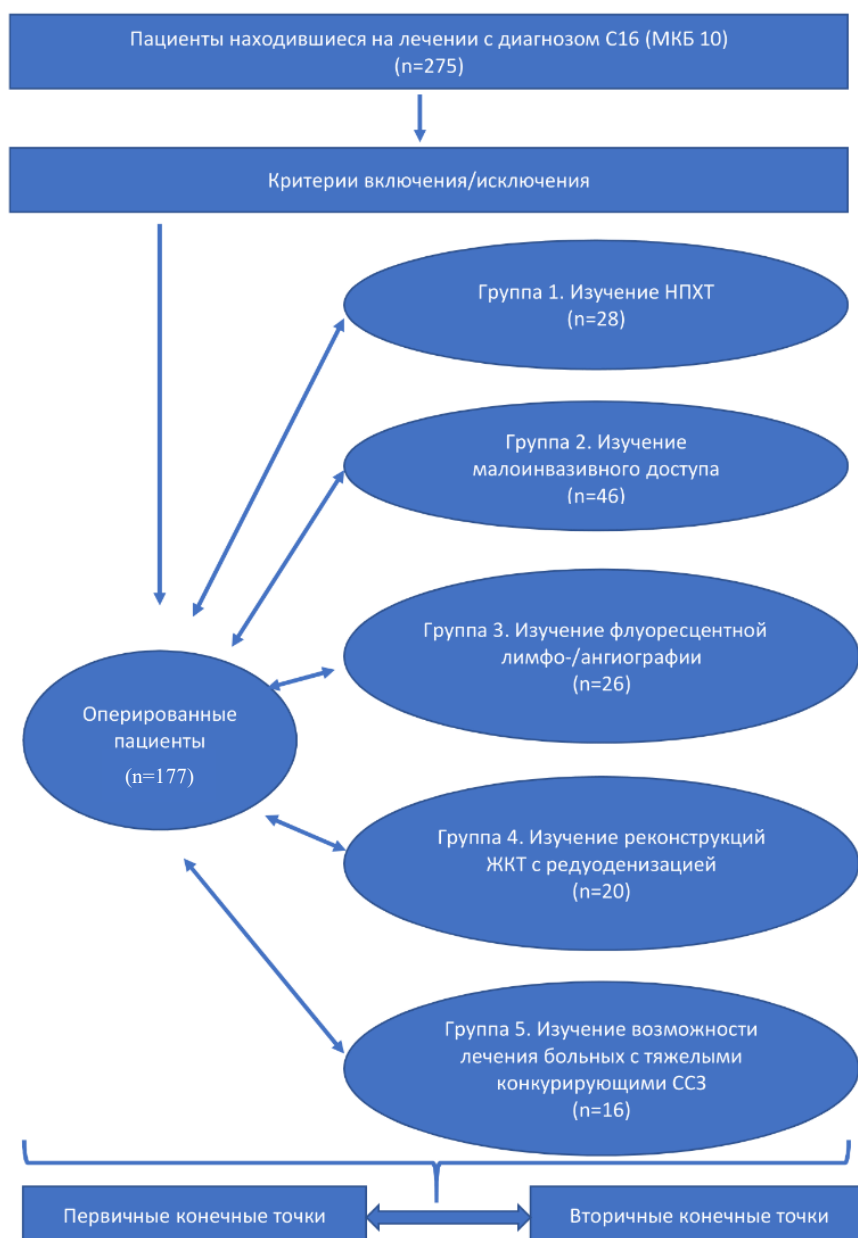


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

Таблица 1 – Первичные и вторичные контрольные точки исследования

<i>Первичные контрольные точки</i>	<i>Вторичные контрольные точки</i>
Летальность в течение госпитализации	Время операции
Медиана выживаемости пациентов	Количество повторных операций
Количество осложнений в раннем послеоперационном периоде (≤ 30 дней с момента операции)	Количество операций с морфологически подтвержденным положительным краем резекции (R1 TNM8)
	Среднее число удаленных лимфатических узлов
	Регрессия опухоли на фоне проведения неoadъювантной полихимиотерапии (RECIST 1.1)
	Морфологическая регрессия опухоли по шкале Мандарда на фоне проведения неoadъювантной полихимиотерапии (Mandard Tumor Regression Grade)

Продолжение Таблицы 1

	Разница в клиническом и патоморфологическом стадировании онкологического процесса
	Функциональный статус
	Безрецидивная выживаемость

Среди больных, вошедших в исследование, преобладали мужчины ($p = 0,060$). Средний возраст пациентов составил 64,1 года (от 28 до 84 лет). Чаще встречались опухоли нижней (42,4%) и средней трети желудка (37,3%) ($p = 0,0001$). Преобладали пациенты ($p = 0,003$) с опухолями высокой степени злокачественности (high grade): аденокарцинома G3 (33,9%) и перстневидно-клеточный рак (28,8%). При клиническом стадировании заболевания преобладали ($p = 0,0001$) опухоли категории T2 (37,9%) и T3 (27,1%), а так же пациенты категории N0 (81,9%) против N+ (18,9%) ($p = 0,0001$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных, включенных в исследование ($n = 177$)

<i>Показатель</i>	<i>Количество пациентов абс. (%)</i>
Пол	
Мужчины	101 (57,1%)
Женщины	76 (42,9%)
Возраст	
– младше 60 лет	50 (28,3%)
– от 60 до 74 лет	103 (58,1%)
– старше 75 лет	24 (13,6%)
Физический статуса (ASA)	
ASA I / ASA II / ASA III	53 (29,9%) / 72 (40,7%) / 52 (29,4%)
Физическое состояние ECOG	
ECOG 0 / 1 / 2 / 3	54 (30,5%) / 82 (46,3%) / 37 (20,9%) / 4 (2,3%)
Локализация опухоли желудка	
– КЭР (Зиверт тип III)	19 (10,7%)
– верхняя / средняя / нижняя треть	7 (3,9%) / 66 (37,3%) / 75 (42,4%)
– тотальное поражение	10 (5,6%)
Осложнения	
– опухолевый стеноз	28 (15,8%)
– дисфагия	17 (9,4%)
– кровотечение	30 (17,0%)
Операции на брюшной полости в анамнезе	44 (24,8%)
Клиническая стадия опухоли	
– cT1 / cT2 / cT3 / cT4	37 (20,9%) / 67 (37,9%) / 48 (27,1%) / 25 (14,1%)
– cN0 / cN+	145 (81,9%) / 32 (18,1%)
Клиническая морфологическая принадлежность опухоли	
– аденокарцинома G1 / G2 / G3 / G4	20 (11,3%) / 41 (23,2%) / 60 (33,9%) / 5 (2,8%)
– перстневидно-клеточный рак	51 (28,8%)

Статистическая обработка данных

Проведен статистический анализ базы данных, включавшей 177 наблюдений и более 100 переменных: бинарных, категориальных и непрерывных. Для бинарных переменных использованы методы сравнения долей – одновыборочный тест пропорций (z-test), логистическая регрессия; для категориальных переменных – тесты на сравнение распределений (критерий Пирсона хи-квадрат), парный дисперсионный анализ (критерий Стьюдента, t-test), множественный дисперсионный анализ (ANOVA), мультиномиальная логистическая регрессия (multinomial logistic regression); для непрерывных переменных – парный дисперсионный анализ (критерий Стьюдента на равенство средних, t-test), множественный дисперсионный анализ (критерий Фишера проверки равенства средних для трех и более групп, ANOVA), множественный регрессионный анализ (МНК оценки среднего).

Исходным этапом исследования являлось выделение исследуемой группы пациентов, остальные пациенты выборки становились выборкой для подбора контрольной группы (Рисунок 2). Выбор контрольной группы обосновывался предпосылками (условиями применимости) и включал в себя следующие действия: (1) рассчитывалась дескриптивная статистика (сравнение распределений, средних и долей с 95%-й доверительной вероятностью) для переменных, отражающих наблюдаемые дооперационные характеристики, по контрольной и исследуемой группам; (2) строилась множественная вероятностная модель попадания пациента в исследуемую группу (множественная логистическая регрессия с зависимой бинарной переменной принадлежности к исследуемой группе).

Сравнение групп по дооперационным характеристикам позволило наилучшим из возможных способов подобрать контрольную группу для исследуемых групп 1–5. Все последующие этапы включали сравнение только исследуемой и контрольной групп. Сравнение характеристик хирургического вмешательства (этап Б, Рисунок 2) и непосредственных результатов лечения (этап В, Рисунок 2) проведено с использованием двух статистических принципов: (1) одномерное сравнение средних по соответствующим характеристикам между исследуемой и контрольной группами; (2) многомерное моделирование при сравнении средних с использованием эконометрических моделей и контролем на наблюдаемые дооперационные характеристики.

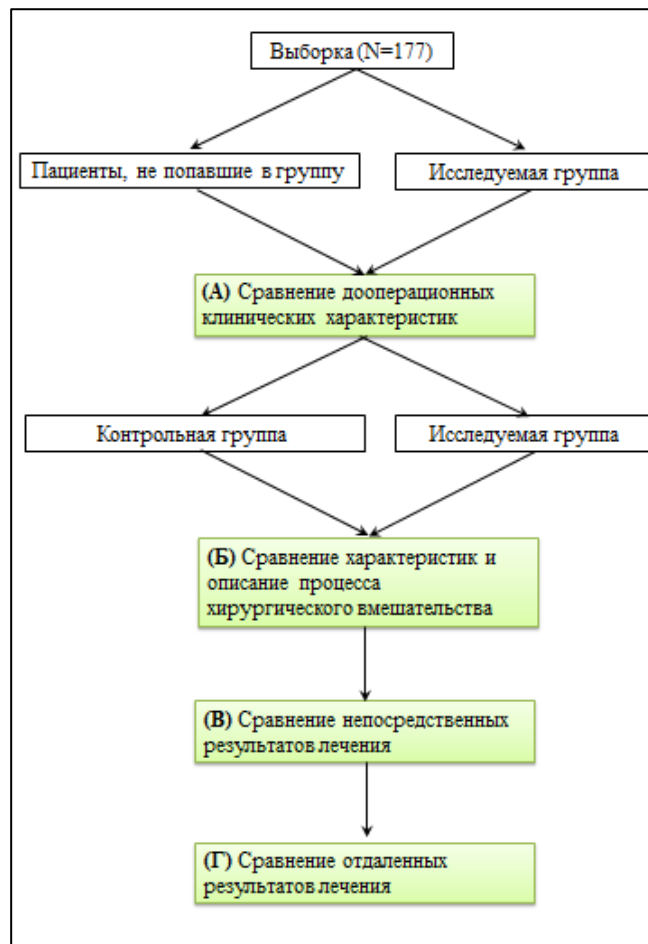


Рисунок 2 – Схематическое изображение дизайна статистического анализа

Сравнение отдаленных результатов лечения между пациентами исследуемой и контрольной группы включало (помимо перечисленных) использование моделей выживания (survival functions) для оценки выживаемости и безрецидивной выживаемости. Выбор весовой функции был традиционным и во всех случаях использован метод Каплана – Майера (Kaplan–Meier product-limit method). Сравнение функций производилось с использованием соответствующего теста (log-rank test). Все расчеты выполнены с использованием статистического пакета Stata 17.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты хирургического лечения всех пациентов, вошедших в исследование

Наиболее частой операций была дистальная резекция желудка ($n = 98$), гастрэктомию выполнили 69 (39,0%) пациентам, а проксимальную резекцию – 10 (5,7%) (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика оперативных вмешательств, выполненных всем пациентам, вошедшим в исследование (n = 177)

Параметр	Вид операции						Вся выборка		p-value
	ГЭ		ДРЖ		ПРЖ		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
	69	39,0	98	55,4	10	5,7	177	100	
Тип анастомоза I:									
– ручной	30	47,8	77	78,6	6	60,0	116	65,5	0,000
– механический	39	52,2	21	21,4	4	40,0	61	34,5	
– циркулярный	27	39,1	0	0,0	3	30,0	30	17,0	
– линейный	12	17,4	21	21,4	1	10,0	34	19,2	
Тип реконструкций:									
– Бильрот I	0	0,0	31	31,6	0	0,0	31	17,5	0,000
– Ру (ДРЖ)	0	0,0	45	45,9	0	0,0	45	25,4	0,000
– Г-Ф	0	0,0	22	22,5	0	0,0	22	12,4	0,000
– ДТР	6	8,7	0	0,0	10	100	16	9,0	0,000
– Ру (ГЭ)	55	79,7	0	0,0	0	0,0	55	31,1	–
– Г-Ш	4	5,8	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0,041
– ЕГП	4	5,8	0	0,0	0	0,0	4	2,3	0,041
Положительный край резекции:									
– R0	63	91,3	94	95,9	10	100	167	94,4	0,324
– R1	6	8,7	4	4,1	0	0,0	10	5,7	–
Длительность операции, мин:									
– средняя	290		234		300				0,000
– медиана	285		230		283				
– минимум	140		90		175				
– максимум	570		420		480				
Количество удаленных лимфоузлов, шт.:									
– средняя	23,5		20,1		21,5				0,037
– медиана	23		17,5		22,5				
– минимум	3		6		6				
– максимум	48		42		36				
Примечание: Г-Ш – реконструкция после гастрэктомии по Гиляровичу – Шалимову, Г-Ф – реконструкция после дистальной резекции желудка по Гофмейстеру – Финстереру, ЕГП – еюно-гастропластика, ГЭ – гастрэктомия, ДРЖ – дистальная резекция желудка									

Статистически значимо чаще, вне зависимости от объема вмешательства, анастомозы формировали вручную ($p < 0,0001$); при выборе механического анастомоза при гастрэктомии чаще использовали циркулярные сшивающие аппараты, нежели линейные – 27 (39,1%) наблюдений против 12 (17,4%) соответственно. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта, как после гастрэктомии, так и при дистальной резекции желудка, преимущественно осуществляли по методу Ру: 55 (79,7%) и 45 (45,9%) наблюдений соответственно. При проксимальной резекции желудка делали реконструкцию типа «double

tract» (n = 10). Медиана продолжительности операции при гастрэктомии составила 285 минут, при дистальной резекции желудка – 230 минут и при проксимальной – 283 минуты. Лимфаденэктомию в объёме D1 выполнили 26 (14,7%) больным, D2 – 151 (85,3%). Медиана числа удаленных лимфатических узлов при гастрэктомии была ровно 23, при дистальной резекции – 17,5, а при проксимальной – 22,5. Положительные края резекции по результатам морфологического исследования были выявлены у 10 (5,7%) больных: у 6 (8,7%) после гастрэктомии и у 4 (4,1%) после дистальной резекции желудка.

Летальных исходов было 5 (2,8%). Два из них были вызваны COVID-19 ассоциированной пневмонией; ещё 2 – несостоятельностью эзофаго-энтероанастомоза после пневмонии; один летальный исход был обусловлен последствиями развившегося в раннем послеоперационном периоде ишемического инсульта головного мозга у пациентки, перенесшей симультанное вмешательство по поводу критического стеноза общей сонной артерии и дистального рака желудка.

Что касается послеоперационных осложнений, то общее их число составило 36 (20,9%) наблюдений, среди которых было 19 (10,7%) малых (Clavien–Dindo I-II) и 17 (9,6%) значимых (Clavien–Dindo III–V), Таким образом, практически отсутствовала разница в количестве малых и значимых послеоперационных осложнений. Количество послеоперационных (Clavien–Dindo I–V) осложнений было значимо больше, среди больных, которым выполняли лимфаденэктомию D1 с D2 лимфаденэктомией (38% против 18%, $p = 0,017$); причем за счёт малых осложнений (Clavien–Dindo I-II) (27% против 8%, $p = 0,017$). Количество значимых (Clavien–Dindo I–V) осложнений было одинаковым при лимфаденэктомии D1 и D2 (8% против 10%, $p\text{-value} = 0,722$).

Среди послеоперационных осложнений у 5 (2,8%) больных была несостоятельность эзофаго-энтероанастомоза после гастрэктомии; из них в 4 наблюдениях соустье было сформировано вручную, в одном – циркулярным сшивающим аппаратом диаметром 21 мм. Было 13 (7,3%) пациентов, которым потребовались повторные хирургические вмешательства, ввиду развившихся у них в послеоперационном периоде осложнений: 9 пациентам выполнили 1 повторную операцию, 2 пациентам – 2 операции; один больной был оперирован трижды; ещё был один пациент, с нарушениями системы гемостаза, перенёс 5 повторных операций, в связи с рецидивирующим кровотечением.

При сопоставлении клинических и патоморфологических данных о глубине инвазии опухоли (сT и pT) совпадение было в 63,8% наблюдений; уменьшение уровня глубины инвазии мы наблюдали у 9,1% пациентов, а увеличение у 27,1% (Рисунок 3). Относительно поражения регионарных лимфатических узлов (категории N), совпадение дооперационных и послеоперационных значений обнаружено у 121 пациентов (68,4%) рассматриваемых пар (Рисунок 4); у 50 пациентов (28,2%) произошел переход из cN0 в pN+; у 6 пациентов (3,4%) обнаружены

переходы из cN+ в pN0. При оценке морфологического строения опухоли до и после операции аденокарцинома G1-G4 и перстневидно-клеточный рак (n = 171), точное совпадение дооперационных и послеоперационных значений обнаружено у 129 пациентов (75,4%), В 11 (6,4%) наблюдениях был переход из перстневидно-клеточного рака в категорию G2 (1 пациент, 0,6%) и G3 (10 пациентов, 5,9%), соответственно. Для 9 пациентов обнаружены переходы из G1, G2, G3 в перстневидно-клеточный рак (по три пары в каждом случае, что составляет суммарно 5,25% всех наблюдений).

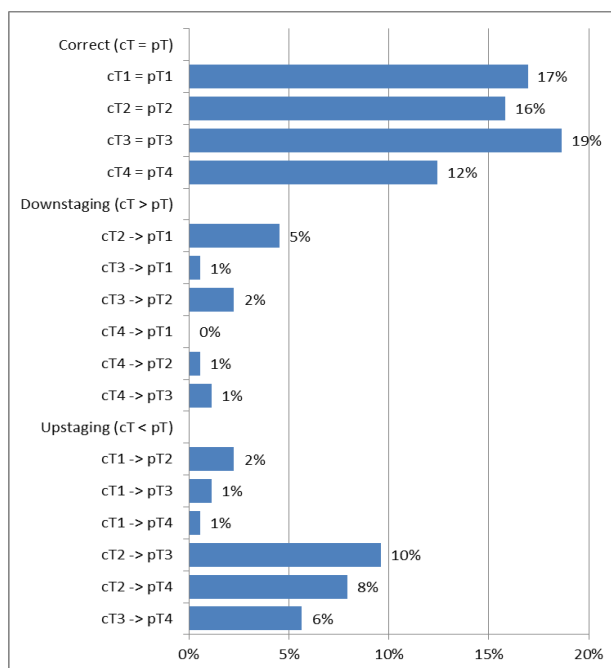


Рисунок 3 – Гистограмма предоперационные и послеоперационные данные о глубине инвазии опухоли (категория T)

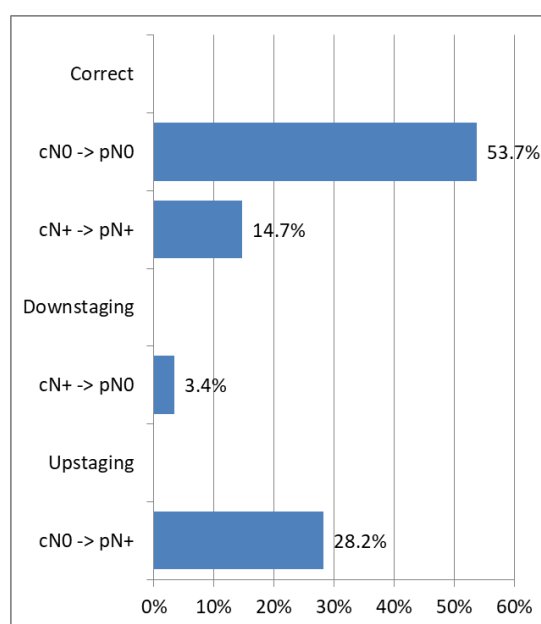


Рисунок 4 – Гистограмма предоперационные и послеоперационные данные о поражении регионарных лимфатических узлов (категория N)

Отдалённые результаты (от 6 до 60 месяцев) лечения удалось отследить у 120 больных; среди них было 39 (32,5%) умерших. Общая трехмесячная выживаемость составила 95,7% (95%-й ДИ [90,0%; 98,2%]), 6-месячная – 94,0% (95%-й ДИ [87,8%; 97,1%]), годовая выживаемость – 86,6% (95%-й ДИ [78,8%; 91,7%]), двухлетняя – 75,6% (95%-й ДИ [66,2%; 82,7%]), трехлетняя – 67,7% (95%-й ДИ [57,2%; 76,2%]) (Рисунок 5 А).

Показатели безрецидивной выживаемости, оказались практически идентичными и составили: через 3 месяца 100%, через 6 - 96,9% (95%-й ДИ [90,8%; 99,0%]), через 12 – 92,7% (95%-й ДИ [85,2%; 96,4%]), через 24– 81,0% (95%-й ДИ [70,6%; 88,0%]) и через 36 месяцев – 76,1% (95%-й ДИ [64,7%; 84,2%]) (Рисунок 5 Б).

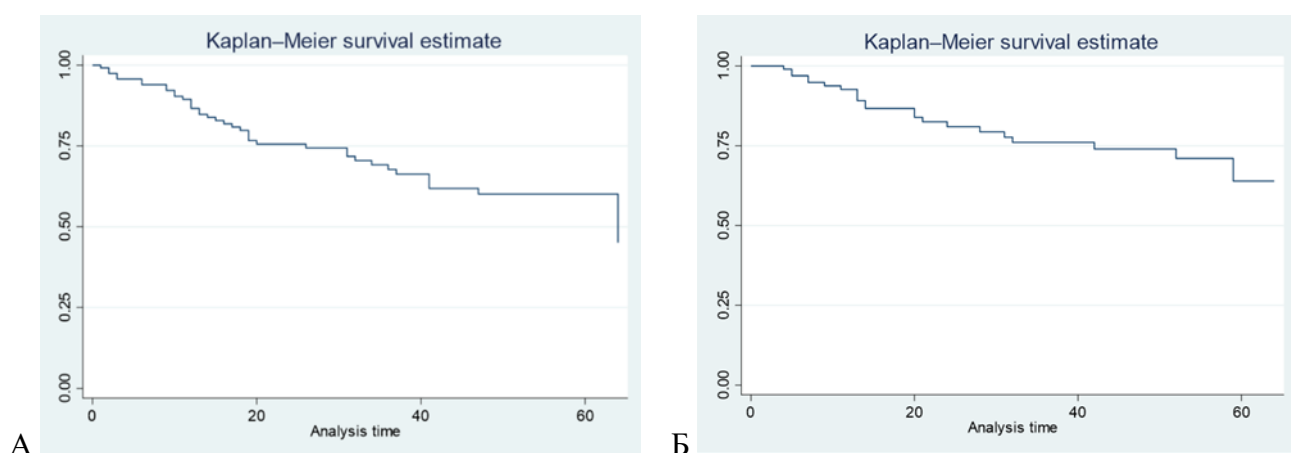


Рисунок 5 – Модели выживаемости всех пациентов, вошедших в исследование (n = 177): А – модель общей выживаемости; Б – модель безрецидивной выживаемости

Провести опрос относительно их функционального состояния нам удалось у 77 больных. В отдаленном периоде о потере веса нам сообщили 10,39% пациентов. Практически с одинаковой частотой больные жаловались на ощущение боли – 32,47% опрошенных, на общую слабость – 33,77% наблюдений и расстройство желудка – 27,27% (Рисунок 6).

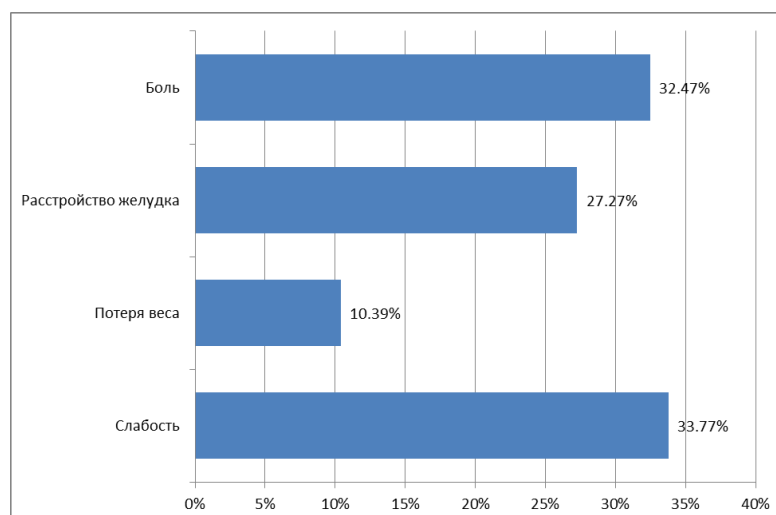


Рисунок 6 – Гистограмма. Результаты оценки функционального состояния пациентов (n = 77)

Результаты проведения предоперационной химиотерапии больным раком желудка

В группу пациентов получавших предоперационную полихимиотерапию по схеме FLOT вошли 28 пациентов (15 мужчин и 13 женщин). До операции проводили 4 курса НПХТ, перерыв между курсами составлял 2 недели, с последующим контрольным обследованием для оценки клинического патоморфоза и исключения прогрессии заболевания. При подозрении на распространение опухоли за пределы стенки желудка, наличие в брюшной полости свободной жидкости, перитонеального канцероматоза – выполняли диагностическую лапароскопию с взятием смывов из брюшной полости для оценки распространенности опухолевого процесса. Контрольная группа составила 149 больных. По результатам статистического анализа, мы исключили больных старше 75 лет, поскольку таковых не было среди пациентов, получавших предоперационную химиотерапию; группа сравнения составила 118 пациентов.

Пациенты в обеих группах статистически не различались по возрасту ($p = 0,110$); физическому статусу ASA (Американского общества анестезиологов) ($p = 0,541$); физическому статусу онкологических больных ECOG ($p = 0,120$), локализации опухолевого процесса в желудке ($p = 0,063$); клинически диагностированной глубине инвазии опухоли (сТ) ($p = 0,099$) и морфологическому строению опухоли ($p = 0,787$).

В основной группе было больше пациентов с признаками поражения регионарных лимфатических узлов (сN+): 18 (64,3%) против 11 (9,3%) ($p < 0,001$). Поражение регионарных лимфатических узлов оценивали по результатам МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и эндоУЗИ: пораженными считали лимфоузлы размерами 8 мм и более по короткой оси и/или с измененной архитектоникой. Так как наличие признаков поражения регионарных лимфатических узлов является показанием к проведению предоперационной химиотерапии, считаем вполне логичным распределение больных категории сN+ по клиническим группам.

Хирургический этап лечения пациентам основной группы проводили спустя 4–6 недель после завершения предоперационной химиотерапии. Эффективность лекарственного противоопухолевого лечения оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1. (Таблица 4) При подозрении на прогрессию заболевания или в случае диагностики разнонаправленной динамики ответа на химиотерапию выполняли диагностическую лапароскопию. Степень лечебного патоморфоза после НПХТ оценивали по шкале A. M. Mandard.

Доля мини-инвазивных операций (лапароскопических или робот-ассистированных) в основной группе составила 25,0%, в контрольной – 27,1% ($p = 0,974$). Контрольная и основная группы не отличались по резекционному объёму вмешательств ($p = 0,154$): гастрэктомия 16

(57,1%) против 47 (39,8%); дистальная резекция 10 (35,7%) против 66 (55,9%) и проксимальная резекция 2 (7,2%) против 5 (4,3%).

В основной группе во всех наблюдениях выполняли лимфодиссекцию в объеме D2. В контрольной группе 22 (18,6%) пациентам выполнили лимфодиссекцию D1, в то время как, в группе сравнения её не выполняли ($p = 0,013$).

Таблица 4 – Ответ на предоперационную химиотерапию (RECIST 1.1) по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Основная ($n = 28$)
Ответ на НАПХТ (RECIST 1.1)	
– CR	0 (0%)
– PR	21 (75,0%)
– PD	5 (17,9%)
– SD	2 (7,1%)

В раннем послеоперационном периоде осложнения I–V степени по классификации Clavien–Dindo диагностировали у 9 (32,1%) пациентов основной группы и у 28 (17,8%) из группы сравнения ($p = 0,091$). При этом у 4 (14,3%) и 10 (8,5%) осложнения соответствовали малым (CD I–II), а у 5 (17,9%) и 10 (8,5%) – большим (CD III–V) (Таблица 5).

Таблица 5 – Непосредственные результаты хирургического лечения ($n = 146$)

Показатель	Основная группа ($n = 28$)	Контрольная группа ($n = 118$)	Уровень значимости (p -value)
Осложнения I–V степени по Clavien–Dindo, n (%)	9 (32,1%)	21 (17,8%)	$p = 0,091$
Осложнения I–II степени (малые) по Clavien–Dindo, n (%)	4 (14,3%)	10 (8,5%)	$p = 0,348$
Осложнения III–V степени (значимые) по Clavien–Dindo, n (%)	5 (17,9%)	10 (8,5%)	$p = 0,142$
Летальный исход, n (%)	1 (3,6%)	3 (2,5%)	$p = 0,764$
Повторные хирургические операции, n (%)	3 (10,7%)	9 (7,6%)	$p = 0,593$
Длительность операции, мин, среднее [95%-й ДИ]	319 [286; 352]	250 [237; 264]	$p < 0,001$
Кровопотеря, мл, среднее [95% ДИ]	252 [199; 305]	226 [207; 245]	$p = 0,294$
Длительность госпитализации, дни, среднее [95% й ДИ]	17 [13; 20]	17 [16; 18]	$p = 0,992$
Среднее количество удаленных лимфоузлов, $n \pm CO$	$26 \pm 8,6$	$21 \pm 8,4$	$p = 0,010$
Медианное количество удаленных лимфоузлов, n (min – max)	24 (15–47)	20 (3–48)	

Продолжение Таблицы 5

Положительный край резекции			
– R0	26 (92,9%)	112 (94,9%)	p = 0,667
– R1	2 (7,1%)	6 (5,1%)	
Степень патоморфоза по Mandard			
– TRG 1	0		
– TRG 2	6 (26,1%)		
– TRG 3	9 (39,1%)		
– TRG 4	7 (30,4%)		
– TRG 5	1 (4,4%)		

Послеоперационная летальность в первые 30 суток составила 3,6% и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,764$).

Между двумя группами больных не было разницы в интраоперационной кровопотере ($p = 0,294$) и времени пребывания в стационаре ($p = 0,992$). Средняя продолжительность операции в основной группе была дольше, чем в контрольной ($p\text{-value} < 0,001$). С нашей точки зрения эта разница обусловлена дополнительным временем, которое требовалось для этапа мобилизации желудка и лимфаденэктомии в условиях местно-распространенного опухолевого процесса и измененных на фоне предоперационной химиотерапии тканей у пациентов основной группы наблюдения. Количество удаленных ЛУ было больше в группе пациентов, получивших НПХТ ($p\text{-value} = 0,01$). Края резекции R0 достигнуты у 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной ($p = 0,667$).

Степень лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах при гистологическом исследовании оценили у 23 пациентов основной группы. У 22 больных диагностировали ответ на лечение: у 6 (26,1%) пациентов отмечена II степень регрессии по шкале Mandard, у 9 (39,1%) – III степень, у 7 (30,4%) – IV степень.

С целью получения более достоверных результатов сравнения по наиболее значимым показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции R1, рецидив и/или прогрессия РЖ мы провели квазирандомизацию процедурой мэтчинга с учетом подбора ближайших соседей, в ходе которой использовали следующие характеристики схожести наблюдений: возраст, глубина инвазии, клинические признаки поражения регионарных ЛУ, гистологическое строение опухоли (Рисунок 7).

При оценке средних значений ковариантов (Таблица 9) между двумя группами не было отмечено различий по частоте возникновения рецидива или прогрессии заболевания ($p = 0,560$) и наличию положительного края резекции R1 ($p = 0,750$).

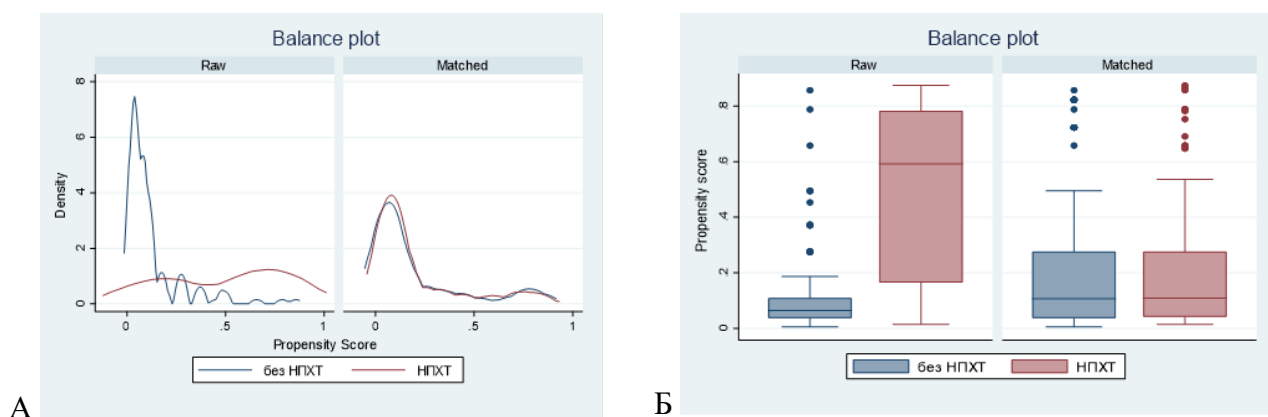


Рисунок 7 – Распределения характеристик для основной и контрольной групп до (Raw) и после (Matched) подбора пар соответствия

Общее количество послеоперационных осложнений (CD I-IV) было больше в основной группе больных ($p = 0,031$), однако если рассматривать отдельно малые (CD I–II) и значимые (CD III–V) осложнения, то статистически значимой разницы между их количеством мы не наблюдали (Таблица 6).

Таблица 6 – Оценки среднего по отдельным характеристикам для основной и контрольной группы с учетом подбора ближайших соседей процедурой мэтчинга

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		p-value
	Среднее	95%-й ДИ	Среднее	95%-й ДИ	
Осложнения I–V степени по Clavien-Dindo	0,162	[0,101; 0,223]	0,500	[0,274; 0,726]	0,031
Малые осложнения по Clavien-Dindo (I-II степени)	0,107	[0,052; 0,162]	0,369	[0,124; 0,615]	0,094
Значимые осложнения по Clavien-Dindo (III–V степени)	0,079	[0,034; 0,124]	0,304	[0,064; 0,545]	0,142
Наличие рецидива или ухудшения (прогрессия)	0,267	[0,158; 0,376]	0,194	[0,013; 0,374]	0,560
Положительный край резекции R1	0,083	[0,017; 0,149]	0,116	[-0,074; 0,307]	0,750

Примечание: В последнем столбце таблицы указан уровень значимости тестируемой гипотезы о равенстве средних значений соответствующего показателя

Общая 6-месячная выживаемость в контрольной группе составляет 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно (Рисунок 8). Безрецидивная 6-месячная выживаемость в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; безрецидивная 12-месячная выживаемость в контрольной группе составила 92,1%, в группе с НПХТ – 93,3%.

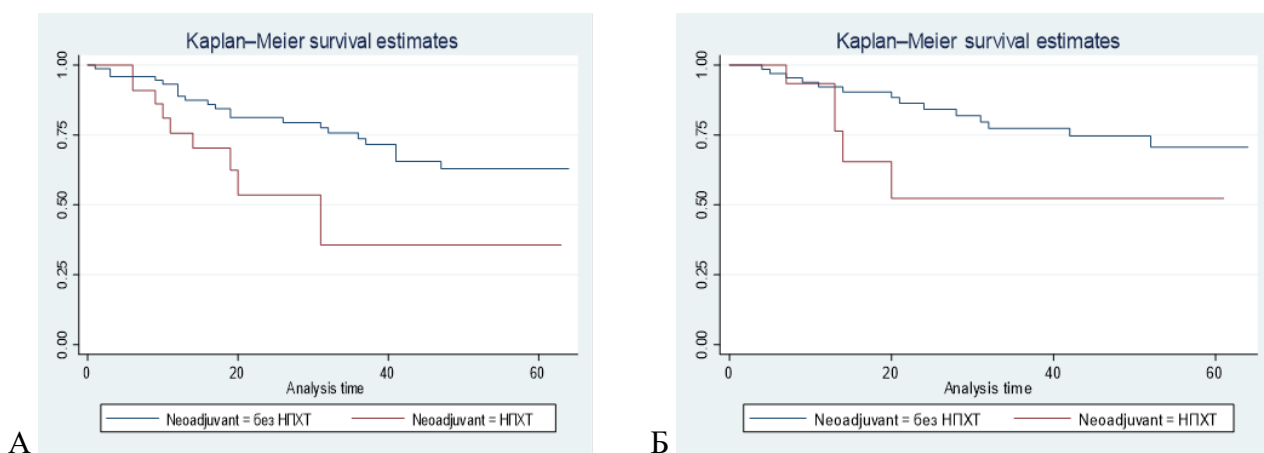


Рисунок 8 – График функции общей (А) и безрецидивной (Б) выживаемости для основной и контрольной групп пациентов.

После преодоления порога 12-месячной выживаемости наблюдалось значительное снижение как общей, так и безрецидивной заболеваемости больных основной группы. Возможно, отсутствие статистически значимой разницы в 6- и 12-месячной как общей, так и безрецидивной выживаемости между двумя группами больных, обусловлено тем, что у пациентов, которых мы направляли на проведение НПХТ априори клиническая стадия опухолевого процесса, а соответственно и прогноз выживаемости были хуже, относительно больных из группы сравнения. И мы позволили себе сделать предположение, что без проведения НПХТ, показатели выживаемости больных, включенных в основную группу, могли бы быть еще более неблагоприятными.

Результаты внедрения мини-инвазивных технологий в лечение больных раком желудка

Группу пациентов, в хирургическом лечении которых применяли мини-инвазивные технологии составили 46 пациентов (26% от общего числа больных, включенных в исследование): 27 мужчин и 19 женщин. Из них 34 пациентов оперировали лапароскопически, а 12 – с использованием РХК «daVinci Si». Группу контроля составили пациенты, которые были оперированы из срединной или верхнесрединной лапаротомии. В основной группе не было пациентов с физическим статусом ECOG 3, расположением опухоли в проксимальной трети желудка, а также морфологическим строением «аденокарцинома Grade 4», поэтому группа контроля составила 116 пациентов.

Между сравниваемыми группами больных не было различий по гендерной принадлежности ($p = 0,835$), возрасту ($p = 0,281$), функциональному статусу ASA ($p = 0,117$), локализации опухоли в желудке ($p = 0,217$), гистологическому строению опухоли ($p = 0,708$),

глубине инвазии опухоли (сТ) ($p = 0,843$) и признакам поражения регионарных лимфатических узлов (сN) ($p = 0,575$).

Пациентов с наличием опухолевого кровотечения чаще оперировали открытым доступом: 26 (22,4%) пациентов контрольной группы и 1 (2,2%) основной группы ($p = 0,002$) (Таблица 7). С нашей точки зрения это связано с более тяжелым функциональным статусом на фоне хронической или острой анемии, а также объемных опухолей с зоной некроза, требующих зачастую проведения операции по срочным или экстренным показаниям. Больных статуса ASA II было статистически значимо меньше в группе МИ вмешательств ($p = 0,068$), но статистическая значимость находится на уровне 10%, поэтому мы рассматриваем данный результат как неоднородность/малую численность выборки, и не рассматриваем его как клинически значимый для исследуемой когорты пациентов. Вероятность мини-инвазивной операции для пациентов со статусом ECOG 1 была статистически значимо ниже среди больных, которым выполнили мини-инвазивные операции ($p = 0,091$; статистическая значимость на уровне 10%).

Таблица 7 – Описательная статистика клинических характеристик пациентов по группам с открытым и малоинвазивным доступом ($n = 162$)

Характеристика	Доступ, n (%)				Оценка вероятности МИ доступа
	Открытый	МИ	Итого	p-value	Коэффициент (p-value) [95%-й ДИ]
Классификация:				0,117	
ASA I	30 (41,3%)	19 (30,2%)	49 (30,2%)		Ref,
ASA II	52 (30,4%)	14 (40,7%)	66 (40,7%)		-0,174* (0,068) [-0,360;0,013]
ASA III	34 (28,3%)	13 (29,0%)	37 (29,0%)		-0,077 (0,492) [-0,296;0,143]
Шкала:				0,016	
ECOG 0	29 (47,8%)	22 (31,5%)	51 (31,5%)		Ref.
ECOG 1	60 (39,1%)	18 (48,1%)	78 (48,1%)		-0,148* (0,091) [-0,321;0,024]
ECOG 2	27 (13,0%)	6 (20,4%)	33 (20,4%)		-0,183 (0,104) [-0,403;0,038]
Осложнения:				0,002	
Кровотечение	26 (2,2%)	1 (16,7%)	27 (16,7%)		-0,479*** (0,008) [-0,831;-0,127]
n	116	46	162		n = 162. Pseudo R2 = 0,161 Chi2 = 31,18*. p-value = 0,093

Примечание: *** статистическая значимость на уровне 1%; ** – статистическая значимость на уровне 5%; * – статистическая значимость на уровне 10%; Ref. – референсная группа, относительно которой сравнивается вероятность

При локализации опухоли в средней трети желудка чаще применяли лапароскопический доступ, чем РА (14 (41,2%) пациентов против 2 (16,7%) соответственно) ($p = 0,045$; статистическая значимость на уровне 5%) (Таблица 8). Возможно, что в

выбранный для исследования временной период, хирургам было привычнее и технически легче выполнять более расширенные резекционные вмешательства, включая предельно-субтотальную резекцию, на желудке лапароскопическим доступом, чем РА.

Все преимущества РХК наиболее ярко раскрываются при опухолях относительно небольших размеров, не выходящих за пределы серозной оболочки желудка, исходя из этого в группе РА операций по сравнению с лапароскопическими преобладали пациенты с опухолями категории сТ2 и сТ3 относительно ($p = 0,044$ и $p = 0,009$; статистическая значимость на уровне 5% и 1% соответственно).

Таблица 8 – Описательная статистика клинических характеристик пациентов по группам с открытым, лапароскопическим и роботическим доступом ($n = 162$)

Характеристики	Доступ			Выборка	p-value
	Открытый	ЛС	РА		
Шкала ECOG:					
– ECOG 0	29 (25,0%)	15 (44,1%)	7 (58,3%)	51 (31,5%)	0,038
– ECOG 1	60 (51,7%)	13 (38,2%)	5 (41,7%)	78 (48,1%)	
– ECOG 2	27 (23,3%)	6 (17,6%)	0 (0,0%)	33 (20,4%)	
Локализация опухоли:					
– КЭР	15 (12,9%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	17 (10,5%)	0,100
– дистальная треть	48 (41,4%)	18 (52,9%)	8 (66,7%)	74 (45,7%)	
– средняя треть	45 (38,8%)	14 (41,2%)	2 (16,7%)	61 (37,7%)	
– тотальное поражение	8 (6,9%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	10 (6,2%)	
Осложнения:					
– кровотечение	6 (22,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	27 (16,7%)	0,008
n	116	34	12	162	

Примечание: ЛС – лапароскопический доступ, РА – робот-ассистированный доступ

Статистически значимой разницы в объеме лимфаденэктомии в зависимости от доступа выявлено не было ($p = 0,547$). Лимфаденэктомию в объеме D1 выполнили 8 (17,4%) пациентам основной группы и 18 (13,7%) из группы сравнения; D2 38 (82,6%) больным и 113 (86,3%) соответственно.

Гастрэктомию чаще проводили из лапаротомного доступа: 60 (45,8%) наблюдений против 9 (19,6%) из МИ. Чаще мини-инвазивным доступом выполняли дистальные резекции желудка 35 (76,1%) наблюдений в основной группе, против 63 (48,1%) в контрольной ($p = 0,004$). При этом дистальные резекции выполнили 11 (91,7%) больным, оперированным с применением РХК и 24 (70,6%) лапароскопически.

В группе пациентов, оперированных МИ не делали реконструкции на петле тонкой кишке по типу Шалимова – Гиляровича и операции эзофаго-еюно-дуодено пластики (операция «Захарова – Лонгмайера - Генлея»). В то же время, ввиду того, что в группе МИ операций чаще выполняли дистальную резекцию желудка, в ней было больше больных с реконструкцией

Бильрот I – 11 (23,9%) пациентов, Бильрот II в модификации Гофмейстера – Фенстерера – 12 (26,1%) и по Ру – 12 (26,1%) ($p = 0,007$).

Реконструкции типа «double tract» с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке выполняли, как после проксимальной резекции желудка, так и после гастрэктомии, чаще открытым доступом, чем МИ: 14 (10,7%) против 2 (4,3%). При этом МИ выполняли данный вид реконструкции исключительно после проксимальной резекции желудка, в то время, как из традиционного доступа реконструкцию тип «double tract» выполняли и после гастрэктомии.

Логично, что при МИ операциях чаще формировали механические желудочно-кишечные анастомозы ($p = 0,004$). При традиционном лапаротомном доступе у 94 (71,8%) больных формировали ручные анастомозы. Механические циркулярные анастомозы использовали только у больных, оперированных традиционно – 30 (28,2%) пациентов; при этом диаметр головок используемых сшивающих аппаратов были 21 и 25 мм.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов в группе МИ операций было больше, чем в основной и составило 23,6 против 20,7 в ($p = 0,053$). Наибольшее число лимфатических узлов удаляли в ходе ЛС вмешательств: 24,0 против 21,0 (РА) против 20,7 ЛУ соответственно ($p = 0,072$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Описательная статистика значимых непосредственных результатов операции выборки пациентов ($n = 162$)

Характеристика	Средние значения [95%-й ДИ]				Модели множественной регрессии	
	Открытый доступ	МИ доступ	Вся выборка	p-value	Различия средних (p-value) ^{a)}	R2
Количество удаленных лимфатических узлов, шт,	20,7 [19,3; 22,2]	23,6 [20,8; 26,3]	21,5 [20,2; 22,8]	0,053	2,882 (0,052) n = 162	0,143
Длительность операции, мин,	252,1 [237; 266]	278,3 [253,7; 302]	259,5 [247; 272]	0,062	35,6 (0,011) n = 162	0,165
Потеря крови, мл	255,1 [234; 275]	182,8 [157; 207]	232,0 [214; 249]	0,000	-51,0 (0,005) n = 100	0,272
Наблюдений	116	46	162			

Время операции было в среднем больше на 36 минут в основной группе ($p = 0,062$). Это обусловлено продолжительностью ЛС операций, так как при сравнении ЛС, РА и традиционных вмешательств средняя продолжительность операций, составляла 291,3 против 241,3 против 252,2 минут соответственно ($p = 0,031$). Мы связываем это с тем, что РА операции были технически более удобными за счет того, что у больных, вошедших в РА группу, были опухоли меньшей распространенности и локализации, преимущественно в дистальной трети желудка, о чём мы упоминали, говоря про клинические характеристики пациентов сравниваемых групп. Также ЛС

операции были более трудоёмкими ввиду локализации опухоли и большего количества удаляемых групп ЛУ. Интраоперационная кровопотеря была ожидаемо меньше при МИ вмешательствах ($p < 0,001$), особенно при РА вмешательствах (среднее значение 161,0 мл).

В отдалённом послеоперационном периоде пациенты оперированные с применением РХК, которые на 27,3% реже испытывали болевые ощущения ($p = 0,023$) и на 26,9% диспепсию ($p = 0,031$), чем больные, оперированные традиционным доступом (Рисунок 9). Мы связываем это с тем, что в группе РА операций чаще выполняли резекционные, то есть органосохраняющие вмешательства, которые обеспечивают лучшее качество жизни. Помимо этого, использование РХК обеспечивает более прецизионную хирургическую технику, которая минимизирует денервацию желудка, и обеспечивает лучший функциональный результат в отдалённом периоде.

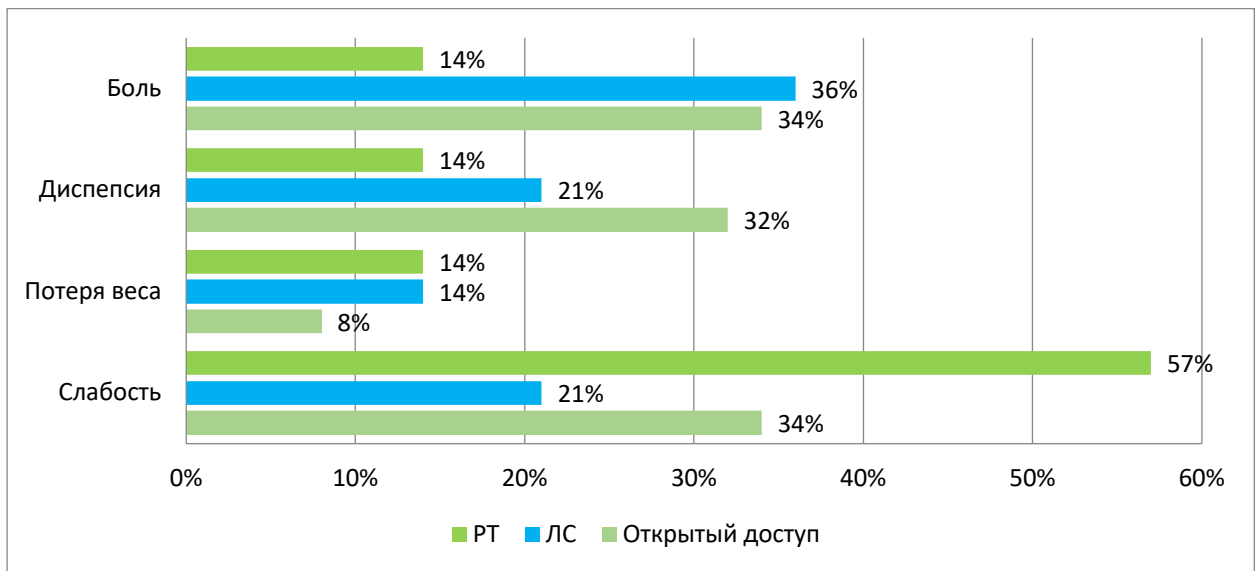


Рисунок 9 – Гистограмма клинических симптомов пациентов обеих групп в отдаленном периоде

Статистически значимой разницы в общей выживаемости при сравнении основной группы пациентов с контрольной, а также при сравнении групп пациентов, которым выполнили МИ операции, как ЛС, так и РА, а также открытые операции по поводу РЖ получено не было. Трёхлетняя выживаемость составила 68,11% (95%-й ДИ [55,6%; 77,8%]) для группы с открытым доступом и 65,9% (95%-й ДИ [44,2%; 80,8%]) для группы с МИ доступом (Рисунок 10).

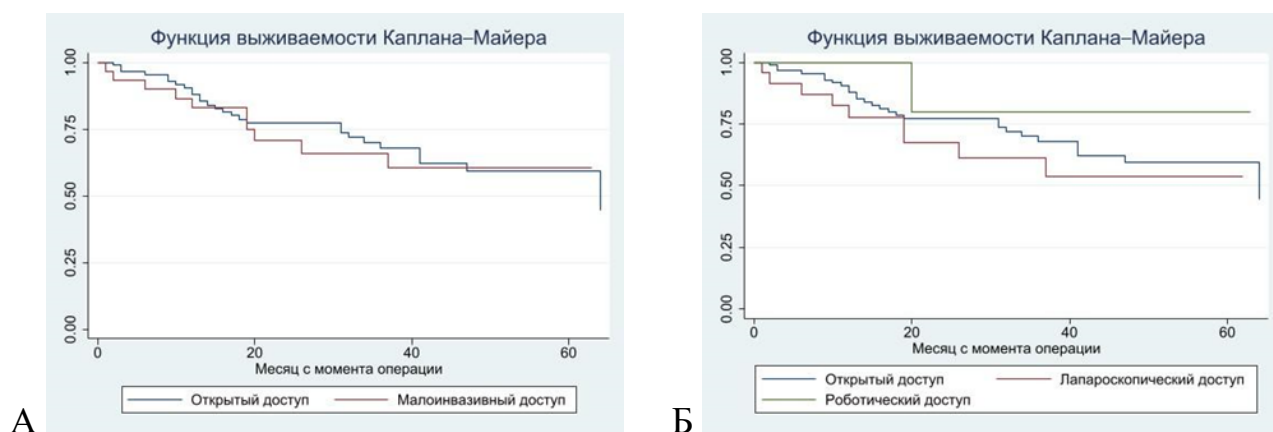


Рисунок 10 – Модель выживаемости: А – для пациентов с открытым и малоинвазивным доступом; Б – для пациентов с открытым, лапароскопическим и роботическим доступом

Результаты применения флуоресцентной навигации и ангиографии индоцианином зелёным

Флуоресцентную навигацию и ангиографию индоцианином зелёным (ИЗ) использовали в хирургическом лечении 26 пациентов (16 мужчин и 10 женщин). Группу сравнения составили пациенты, которые были оперированы без применения технологии флуоресцентной визуализации. После сопоставления исходных клинических данных основной и контрольной групп, мы выяснили, что в основной группе не было пациентов с физическим статусом ECOG 3, а также морфологическим строением аденокарцинома Grade 4, поэтому из группы сравнения были исключены 8 наблюдений и она составила 143 пациента.

Пациенты в основной и контрольной группах статистически значимо не отличались по среднему возрасту ($p = 0,775$), полу ($p = 0,552$), функциональному статусу ASA ($p = 0,474$), локализации опухоли в желудке ($p = 0,802$), морфологическому строению опухоли ($p = 0,534$), глубине инвазии опухоли (cT) ($p = 0,668$) и признакам поражения регионарных лимфатических узлов (cN) ($p = 0,672$). Среди пациентов, в хирургическом лечении которых применяли флуоресцентные технологии, в абсолютных значениях было меньше наблюдений с осложнениями основного опухолевого процесса. Так количество больных с опухолевыми стенозами было 1 (3,8%) наблюдений в основной группе против 23 (16,1%) в контрольной; с дисфагией 1 (3,8%) против 12 (8,4%) соответственно; с кровотечением из опухоли 3 (11,5%) против 25 (17,5%) соответственно. В основной группе на 15% больше было пациентов статуса ECOG 0 и ECOG 1, в то время как в группе сравнения преобладали больные статуса ECOG 2 ($p = 0,072$; уровень значимости 10%). В группе пациентов с применением ФН ИЗ было меньше пациентов с клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов (cN+) ($p = 0,078$).

По объёму выполненных оперативных вмешательств не было статистически значимых различий между сравниваемыми группами: гастрэктомию выполнили 34,6% больных основной

и 39,2% контрольной группы ($p = 0,623$); дистальную резекцию 61,5% и 54,6% соответственно ($p = 0,496$); проксимальную резекцию 3,9% и 6,3% ($p = 0,668$).

Что касается этапа восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта, то флуоресцентную ангиографию всегда использовали при еюногастропластике (операция типа Захарова – Лонгмайера) после гастрэктомии ($p < 0,001$), так как при этом типе реконструкции принципиальную роль играет надежность кровоснабжения анастомозируемых участков пищевода, двенадцатиперстной кишки и непосредственно участка тонкой кишки, используемого в качестве «вставки».

Статистически достоверно реже ($p = 0,020$) ФА ИЗ использовали при Ру-реконструкции после гастрэктомии – всего в 3 (11,5%) наблюдениях. Мини-инвазивным доступом были оперированы 19 (73,1%) пациентов, среди них 8 (30,8%) – лапароскопически и 11 (42,3%) – с применением РХК.

Между изучаемыми группами больных не было статистически достоверной разницы по сделанному объёму лимфодиссекции: в основной группе объём D1 выполнили 5 (19,2%) пациентам и 20 (14,0%) в контрольной ($p = 0,482$); D2 – 21 (80,8%) и 123 (86,0%) соответственно ($p = 0,054$). При этом внутри обеих групп чаще выполнили лимфаденэктомию D2 ($p < 0,001$).

При оценке непосредственных результатов хирургического лечения пациентов двух групп мы не выявили статистически значимых различий по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,422$); а также малых (Clavien–Dindo I–II) ($p = 0,617$) и значимых (Clavien–Dindo III–V) ($p = 0,219$). Количество повторных оперативных вмешательств в исследуемых группах больных достоверно не различалось ($p = 0,459$): 1 (3,8%) пациент основной группы и 12 (8,4%) – группы сравнения (Таблица 10).

Таблица 10 – Непосредственные результаты хирургического лечения больных РЖ с применением технологии флуоресцентной навигации и ангиографии ($n = 144$)

Результаты операции	Оценки вероятностей для групп, [95% ДИ] ^{а)}		Характеристики качества моделей	
	без ICG	с ICG	R2	p-value
Доля осложнений по Clavien–Dindo:				
– I–V степени	0,197 [0,138; 0,256]	0,264 [0,104; 0,424]	0,175	0,143
– I–II степени	0,107 [0,061; 0,154]	0,149 [-0,017; 0,315]	0,241	0,221
– III–V степени	0,095 [0,051; 0,139]	0,131 [0,002; 0,261]	0,219	0,393
Положительный край резекции	0,074 [0,029; 0,118]	0,044 [-0,044; 0,132]	0,179	0,906
Повторная операция	0,087 [0,043; 0,132]	0,042 [-0,038; 0,122]	0,201	0,698
Удаленных ЛУ, шт	20,9 [19,6; 22,2]	25,7*** [22,6; 28,8]	0,159***	0,001
Госпитализация, дней	16,7 [15,6; 17,8]	15,2 [12,6; 17,7]	0,032	0,109

Продолжение Таблицы 10

Длительность операции, мин,	255,7 [243,5; 267,9]	283,7* [254,1; 313,3]	0,142***	0,003
Потеря крови, мл	240,2 [224,1; 256,2]	181,1** [137,7; 224,6]	0,225***	0,003
Примечание: *** – статистическая значимость на уровне 1% (p-value < 0,01); ** – статистическая значимость на уровне 5% (p-value < 0,05); * – статистическая значимость на уровне 10% (p-value < 0,10)				

Длительность пребывания в стационаре составила в среднем 15,3 койко-дней для больных группы с применением флуоресцентных технологий и 16,7 койко-дней для группы сравнения. Таким образом в абсолютных значениях пациенты основной группы почти на 1,5 суток раньше покидали стационар, однако данные значения не являются статистически значимыми ($p = 0,274$).

Количество «положительных» краёв резекции (R1) не отличалось в обеих группах ($p = 0,631$).

Использование флуоресцентной навигации позволяло удалять в среднем на 4,8 лимфатических узла больше ($p = 0,006$). Так среднее количество удаленных лимфатических узлов в контрольной группе составило 20,9 (95%-й ДИ [19,6; 22,2]), в то время как в основной – 25,7 (95%-й ДИ [22,6; 28,8]). С нашей точки зрения этот факт является клинически значимым, поскольку может способствовать более точному стадированию опухолевого процесса ввиду расширения данных о категории (pN) и, следовательно, менять дальнейшую тактику комбинированного лечения в пользу назначения и/или изменения схемы адъювантной ХТ. С другой стороны, более тщательная лимфаденэктомия повышает онкологическую радикальность операции, опосредованно улучшает прогноз лечения в целом.

Результатом более тщательной лимфаденэктомии стало увеличение средней продолжительности операции в основной группе пациентов – в среднем на 28 минут дольше ($p = 0,089$): средняя длительность операции в основной группе было 284 минуты (95%-й ДИ [254; 313]), а в контрольной 256 минут (95%-й ДИ [244; 268]).

В основной группе пациентов наблюдалось статистически значимо меньшую кровопотерю – на 59 мл меньше по сравнению с основной ($p = 0,015$). Это может быть обусловлено более прецизионной техникой работы с тканями, а также минимизацией рисков повреждения кровеносных сосудов в ходе лимфаденэктомии за счет применения технологии маркировки регионарных лимфатических коллекторов.

Мы не получили статистически значимых различий между группами по наличию рецидива и/или прогрессии заболевания ($p = 0,283$), общей ($p = 0,424$) и безрецидивной ($p = 0,914$) выживаемости; а также таким клиническим проявлениям, как слабость ($p = 0,695$), потеря веса ($p = 0,517$) и диспепсия ($p = 0,709$). Трёхлетняя выживаемость составила 67,5% (95%-

й ДИ [56,2%; 76,5%]) для группы без ФН ИЗ и 88,2% (95%-й ДИ [60,6%; 96,9%]) для группы с ФН ИЗ (Рисунок 11).

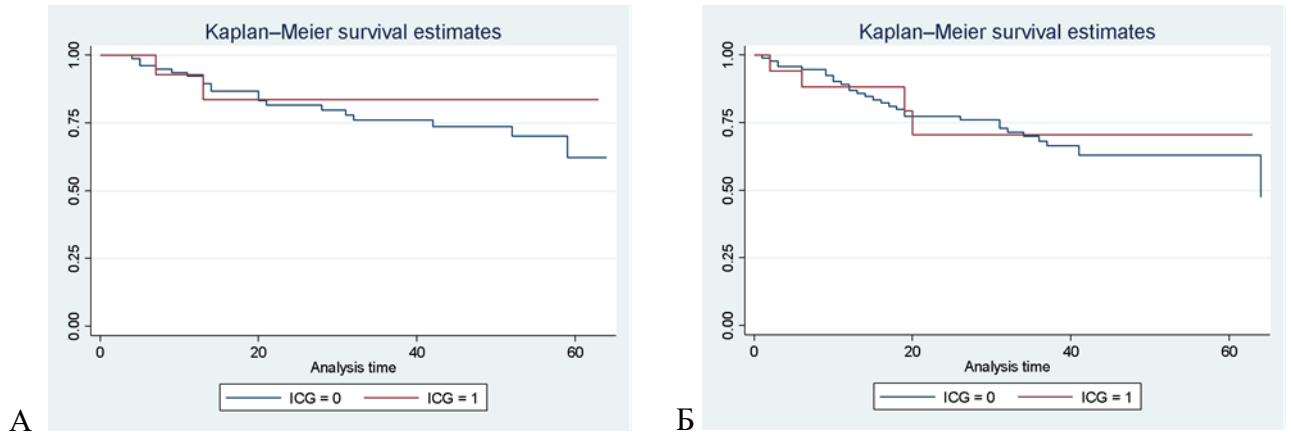


Рисунок 11 – Модели выживаемости для пациентов основной и контрольной групп:
 А – модель безрецидивной выживаемости; Б – модель общей выживаемости

Интересно отметить, что пациенты, в хирургическом лечении которых применяли флуоресцентные технологии статистически значимо ($p = 0,036$) реже испытывали боль в отдаленном периоде (Рисунок 12).

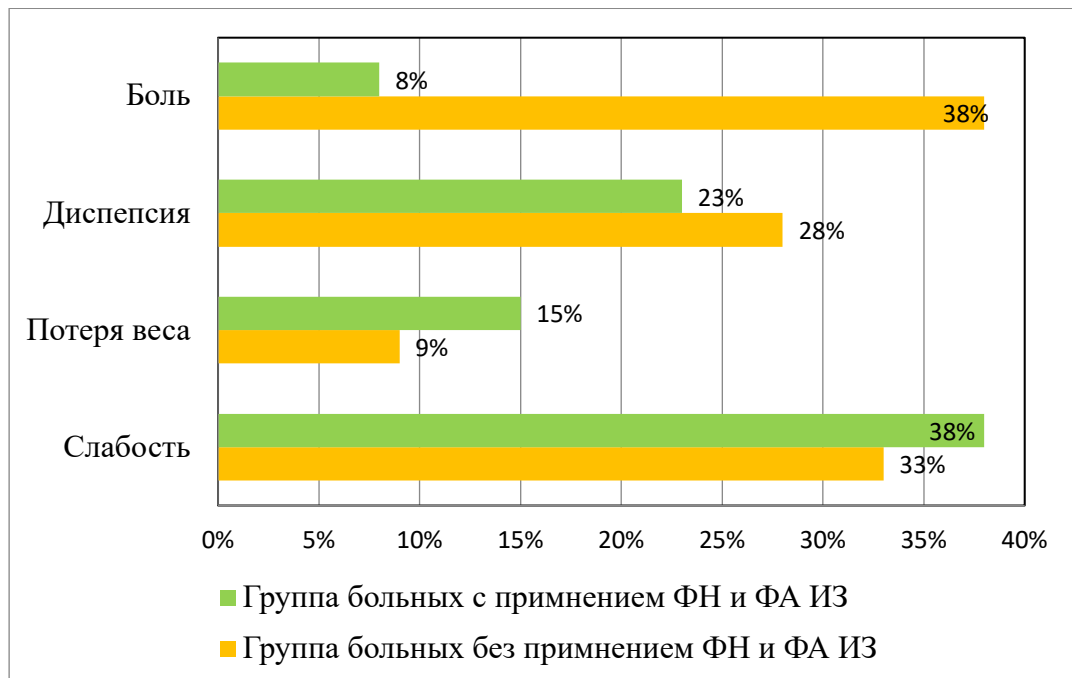


Рисунок 12 – Гистограмма клинических симптомов пациентов обеих групп в отдаленном периоде

Среди больных основной группы болезненные ощущения в животе встречались у 24 (38%) респондентов группы сравнения и лишь у одного (8%) основной группы. Возможно, причина

меньшего болевого синдрома в основной группе связана с более прецизионной работой в ходе лимфаденэктомии в области чревного ствола и сосудов его ветвей, и как следствие – меньшая травматизация волокон нервного чревного сплетения.

Результаты выполнения хирургических операций с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке больным раком желудка

В нашем исследовании 20 пациентам после резекционного этапа операции и лимфаденэктомии выполнили восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке (ДПК). Реконструктивный хирургический этап включал операции типа «double tract», как после гастрэктомии, так и после проксимальной резекции желудка; и операции изоперистальтической эзофаго-еюногастродуоденопластики с замещением желудка сегментом тощей кишки.

Мы не выполняли реконструкции с редуоденизацией больным с тотальным опухолевым поражением желудка ($n = 10$). Также из группы сравнения были исключены пациенты, которым выполняли дистальную резекцию желудка ($n = 98$). Справедливо будет сказать, что при реконструкции по Бильрот I ($n = 31$) также сохраняется пассаж по ДПК, однако при этом виде реконструкции отсутствует эзофаго-энтероанастомоз, наиболее рискованный с точки зрения развития несостоятельности, количество которых может варьировать от 3 до 7% [Gertsen E. C. И др., 2020; Inokuchi M. и др., 2015].

Больные в исследуемых группах были однородны по гендерному составу ($p = 0,814$) и возрасту ($p = 0,139$). Пациенты обеих групп также статистически значимо не отличались ни по функциональному статусу ASA ($p = 0,781$), ни по ECOG ($p = 0,212$). Не было статистически значимой разницы по количеству пациентов, перенесших ранее операции на брюшной полости ($p = 0,322$), а также по осложнениям основного опухолевого процесса, таким как стеноз ($p = 0,378$), дисфагия ($p = 0,378$), кровотечение ($p = 0,252$). Однако, в абсолютных значениях в основной группе было меньше больных с опухолевыми кровотечениями ($n = 3$), чем в группе сравнения ($n = 14$).

Интересно отметить, что статистически значимо чаще операции с сохранением пассажа пищи по ДПК, выполняли пациентам с локализацией опухоли в зоне кардии ($p < 0,001$) и проксимальной трети желудка ($p < 0,001$) (Рисунок 13). Этот параметр обусловлен количеством наблюдений, в которых выполняли проксимальную резекцию желудка с реконструкцией типа «double tract». При этом значимо реже в основной группе встречались больные у которых первичный опухолевый очаг локализовался в средней трети органа ($p < 0,001$).

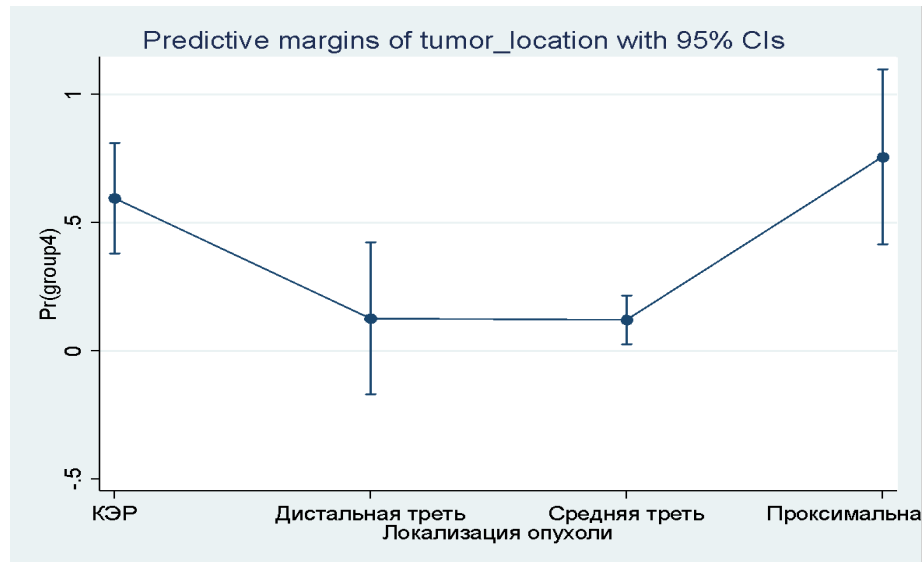


Рисунок 13 – Распределение вероятностей выполнения реконструктивного хирургического вмешательства с сохранением пассажа по двенадцатиперстной кишке по клинической характеристике локализации опухоли

В исследуемой группе больных реконструкция типа «double tract» была выполнена 10 пациентам после проксимальной резекции желудка и 6 пациентам после гастрэктомии; ещё 4 пациентам после гастрэктомии выполнили эзофаго-еюногастродуоденопластику (Рисунок 14). При этом, лапароскопическим доступом, за исследуемый период времени, было оперировано только 2 (10%) пациента, которым выполнили проксимальная резекция желудка с реконструкцией типа «double tract» (Рисунок 15). Всем пациентам, вошедшим в группу сравнения, выполняли реконструктивный этап по Ру, лапароскопически были оперированы 14 (28%) пациентов.

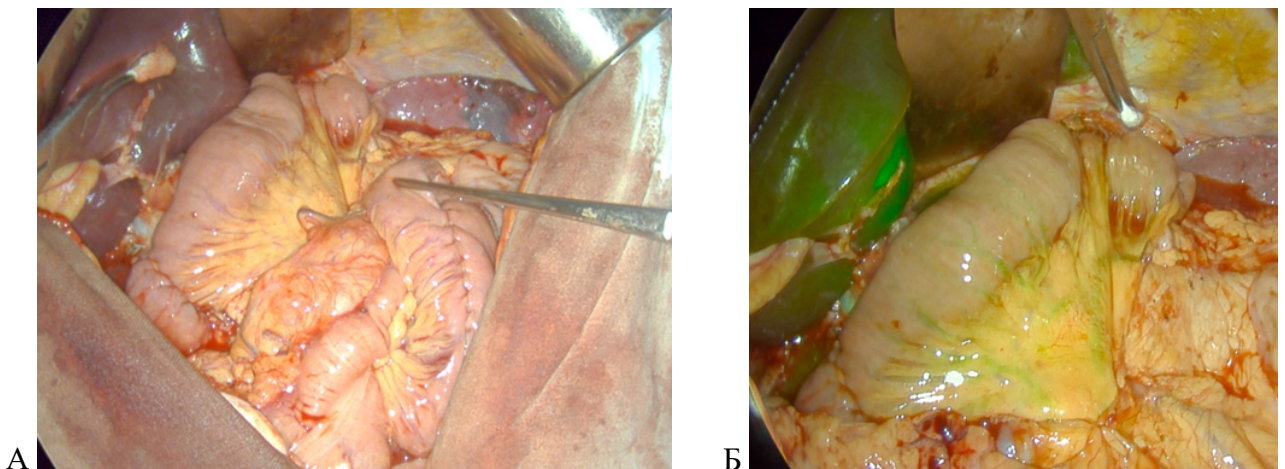


Рисунок 14 – Интраоперационные фотографии финального этапа операции гастрэктомии с ЕГП: А – нативное фото; Б – фотография в режиме флуоресценции после внутривенного введения раствора ИЗ

С технической точки зрения не было статистически значимой разницы по видам формирования эзофаго-еюноанастомоза (ЭЕА). Ручной двухрядный ЭЕА сформировали 11 (55,0%) пациентам основной группы и 18 (36%) – группы сравнения ($p = 0,149$).

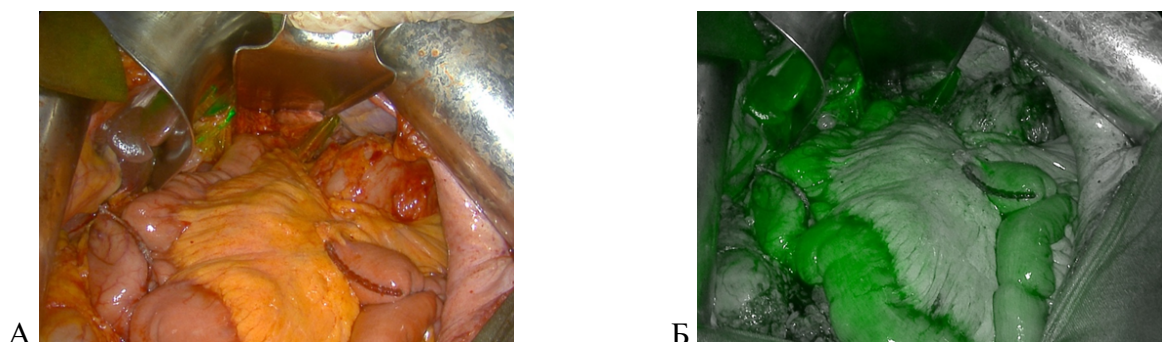


Рисунок 15 – Интраоперационные фотографии финального этапа операции проксимальной резекции желудка с «double tract» реконструкцией: А – нативное фото; Б – фотография в режиме флуоресценции после внутривенного введения раствора ИЗ

В основной группе наблюдений статистически значимо чаще выполняли лимфаденэктомию в объеме D1+, чем в контрольной (7 против 3 пациентов, $p = 0,001$). Это связано с тем, что в основной группе было больше больных категории cT2 ($n = 10$) и cN0 ($n = 15$), что делало возможным выполнение обозначенного объема лимфаденэктомии.

При изучении непосредственных результатов мы не выявили статистически значимых отличий между двумя группами по общему количеству послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,368$), а также малых (Clavien–Dindo I-II) ($p = 0,224$) и значимых (Clavien–Dindo III–V) ($p = 0,652$). Между исследуемыми когортами пациентов не было значимой разницы по количеству наблюдений с «положительными» краями резекции (R1) ($p = 0,577$), повторными операциями ($p = 0,871$) и летальными исходами ($p = 0,871$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Описательная статистика непосредственных результатов операции выборки пациентов ($n = 70$)

Характеристики	Реконструкции с исключением ДПК		Реконструкции с редуоденизацией		Вся выборка		Статистика и p-value
	N	%	N	%	N	%	
Осложнения по Clavien–Dindo							
– I–V степени	10	20,0	6	30,0	16	22,9	0,368
– I-II степени	3	6,0	3	15,0	6	8,6	0,224
– I–II–V степени	7	14,0	2	10,0	9	12,9	0,652
Положительный край резекции	3	6,0	2	10,0	5	7,1	0,557
Повторная операция	3	6,0	1	5,0	4	5,7	0,871
Летальный исход	3	6,0	1	5,0	4	5,7	0,871

Продолжение Таблицы 11

Характеристики	Среднее	Среднее	Среднее	p-value
Количество удаленных лимфатических узлов	22,7	24,3	23,2	0,543
Длительность госпитализации, дней	16,7	17,3	17	0,722
Длительность операции, мин,	283,7	298,3	288	0,448
Потеря крови, мл	298,2	218,6	274	0,002
Наблюдений	50	20	70	

По результатам оценки функционального статуса в отдаленном периоде мы выяснили, что пациенты, которым выполняли операции с сохранением пассажа пищи по ДПК, реже наблюдали снижение массы тела ($p = 0,211$), испытывали болезненные ощущения ($p = 0,638$) и слабость ($p = 0,638$). Пациенты после реконструкций с редуоденизацией статистически значимо реже страдали от диспепсии ($p = 0,007$) (Рисунок 16).

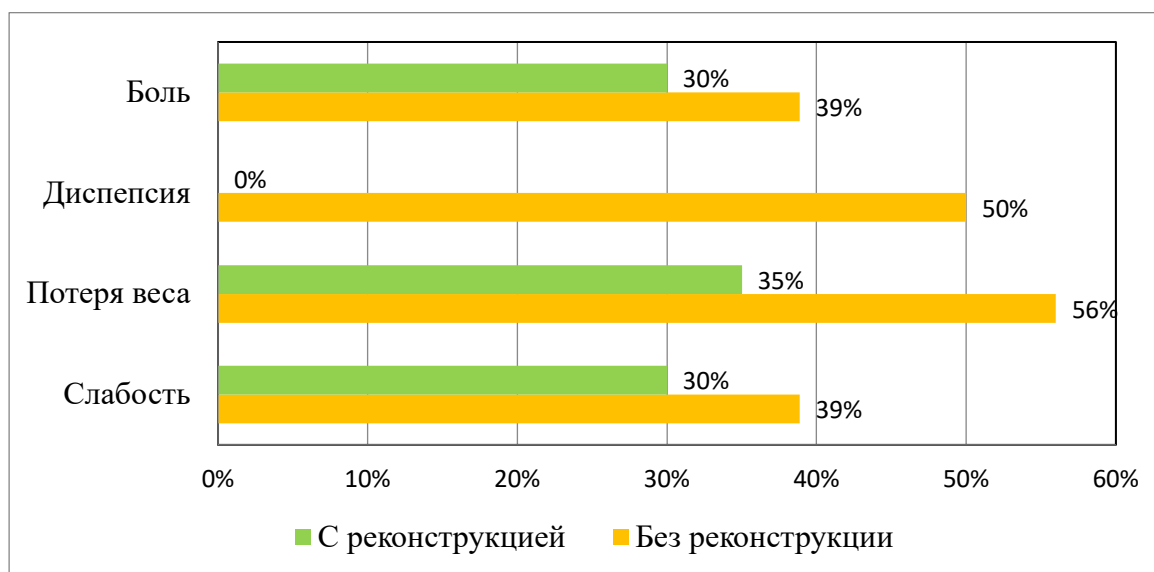


Рисунок 16 – Гистограмма оценки функционального статуса пациентов, которым выполняли операции с охранением пассажа по ДПК и без него

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в отдаленные сроки, больные, у которых ДПК оставалась задействована в процессе пищеварения и сохраняла свои физиологические функции, чувствовали себя лучше с функциональной точки зрения (Рисунок 17). Лучший функциональный статус может играть решающую роль в ускорении периода реабилитации и восстановлении работоспособности пациентов, а также обеспечить скорейшее начало следующего этапа лечения, например, лекарственной противоопухолевой терапии.

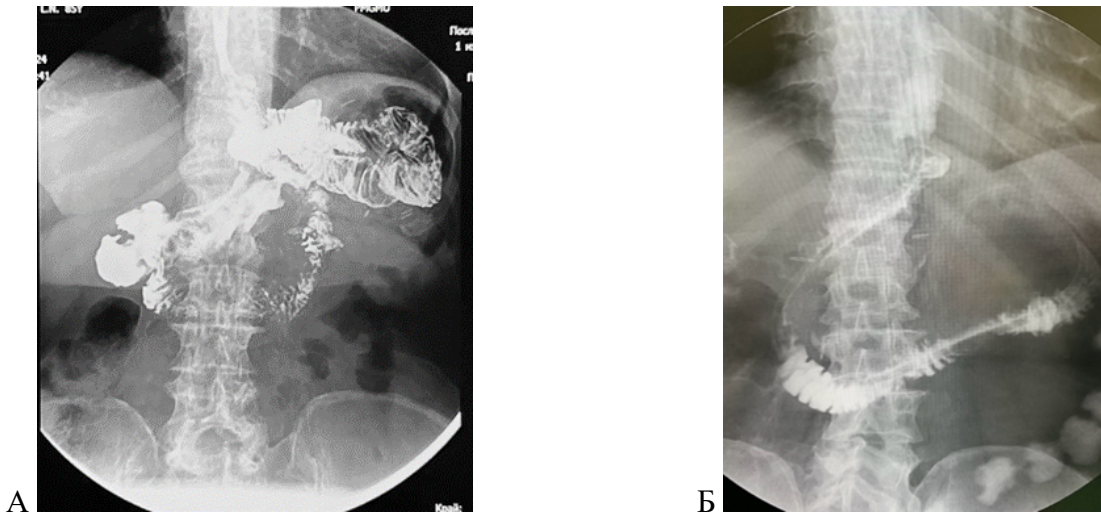


Рисунок 17 – Рентгенограммы: А – реконструкция типа «double tract» после проксимальной резекции желудка; Б – реконструкция с интерпозицией участка тонкой кишки после гастрэктомии

Годовая выживаемость не различалась и составила 86,73% (95%-й ДИ [78,6%; 91,9%]) для группы с исключением пассажа по ДПК и 87,5% (95%-й ДИ [38,7%; 98,1%]) для группы больных, которым выполняли реконструкции с редуоденизацией; 3 летняя выживаемость для двух групп составила 67,5% (95%-й ДИ [56,8%; 76,1%]) и 87,5% (95%-й ДИ [38,7%; 98,1%]) соответственно (Рисунок 18).

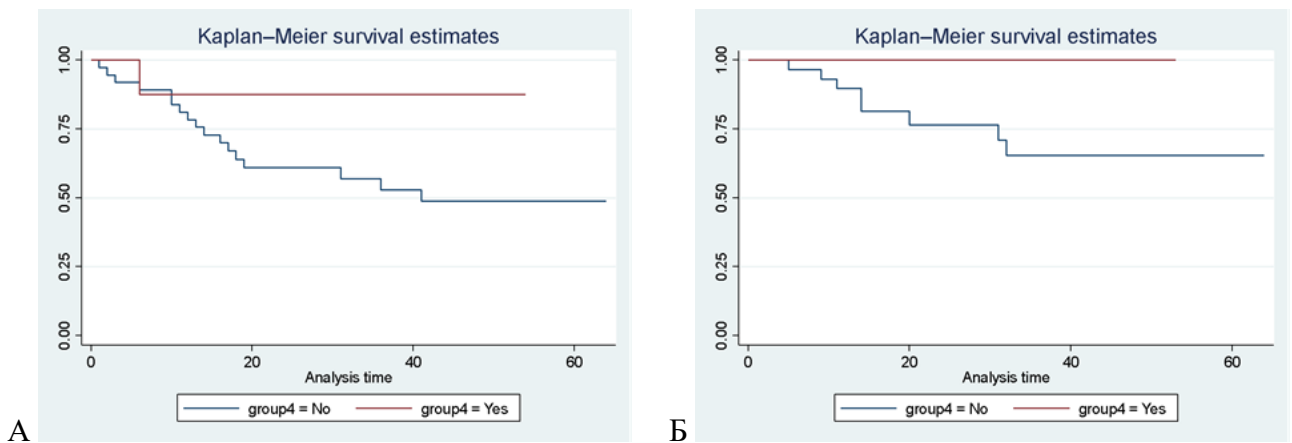


Рисунок 18 – Модели выживаемости для пациентов основной и контрольной групп: А – модель общей выживаемости; Б – модель безрецидивной выживаемости

Результаты лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В основную группу наблюдения вошли 16 пациентов, с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): 7 больным были выполнены одномоментные хирургические

вмешательства по поводу РЖ и ССЗ, у 9 пациентов лечение было разделено на два этапа (Таблица 12).

Среди больных основной группы не было наблюдений с функциональным статусом ASA I, ASA II и ECOG 3; локализацией опухоли в проксимальной трети тела желудка и морфологическим строением, соответствующим аденокарциноме G4; а также с опухолевыми кровотечениями и дисфагией, ввиду чего группа сравнения составила 95 пациентов.

Таблица 12 – Ключевые клинические характеристики пациентов основной группы наблюдения (n = 16)

№ пациента	Пол	Возраст		ССЗ	Локализация опухоли	cT	cN	ASA	ECOG
Пациенты, которым выполняли одномоментные операции									
1	м	66		СЛ	н/3	2	0	III	2
2	ж	67		АБЦА	с/3	2	0	III	0
3	м	81		АБА	н/3	2	0	II	0
4	м	63		АБЦА	н/3	2	0	III	1
5	м	62		ИБС	с/3	2	0	III	0
6	м	61		ИБС	в/3	2	0	III	0
7	м	65		АБА	н/3	3	0	II	2
Пациенты, которым выполняли этапные операции									
8	м	67		ИБС	в/3	4	1	III	0
9	ж	76		ИБС	н/3	3	0	III	1
10	ж	73		ИБС	с/3	3	0	III	1
11	м	67		ИБС	тотал	3	0	III	1
12	м	71		АБЦА	н/3	2	0	III	1
13	ж	64		ИБС	н/3	1	0	III	1
14	ж	75		ИБС	н/3	2	0	III	1
15	ж	81		ИБС	н/3	1	0	III	0
16	м	45		ИБС	н/3	1	0	III	1

Примечание: СЛ – синдром Лериша, АБЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АБА – аневризма брюшной аорты

В основной группе пациентов наиболее частой операцией по поводу РЖ была дистальная субтотальная резекция желудка (n = 10), а хирургическим вмешательством по поводу

заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – аорто-коронарное шунтирование (АКШ) (n = 10) (Таблица 13).

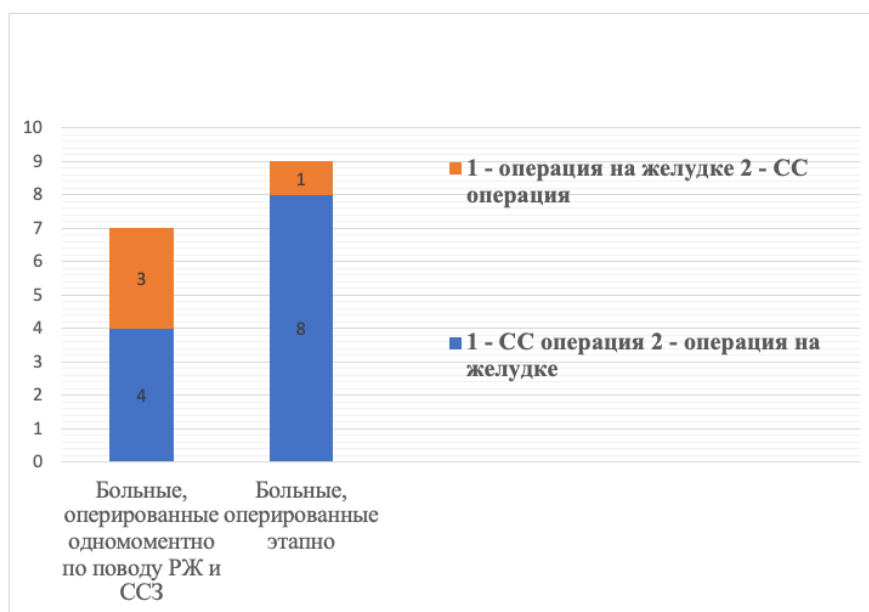
Таблица 13 – Характеристика оперативных вмешательств, выполненных пациентам основной группы наблюдения (n = 16)

№ пациента	СС операция	Операция на желудке	Тип реконструкции	Осложнения (Clavien–Dindo)
Пациенты, которым выполняли одномоментные операции				
1	бифуркационное аорто-бедренное протезирование	ЛДРЖ	ГФ	CD 3-5
2	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 3-5 exitus letalis
3	линейное протезирование брюшной аорты	ДРЖ	Ру	CD 1-2
4	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 3-5
5	АКШ	ГЭ	ДТР	CD 1-2
6	АКШ	ГЭ	Ру	CD 0
7	линейное протезирование брюшной аорты	ГЭ	ШГ	CD 0
Пациенты, которым выполняли этапные операции				
8	АКШ	ЛГЭ	Ру	CD 0
9	АКШ + протезирование аортального клапана	ДРЖ	Ру	CD 0
10	АКШ	ДРЖ	Ру	CD 0
11	АКШ	ГЭ	ШГ	CD 0
12	каротидная эндартерэктомия	ДРЖ	Ру	CD 1-2
13	АКШ из минидоступа	ЛДРЖ	ГФ	CD 0
14	АКШ	ГЭ	Ру	CD 0
15	АКШ	ДСЖ	Ру	CD 1-2
16	АКШ из минидоступа	РА-ДРЖ	ГФ	CD 0
Примечание: АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ДРЖ– дистальная резекция желудка, ЛДРЖ – лапароскопическая дистальная резекция желудка, РА-ДРЖ – робот-ассистированная дистальная резекция желудка, ГЭ – гастрэктомия, ЛГЭ – лапароскопическая гастрэктомия, ГФ – реконструкция Бильрот II в модификации Гофмейстера – Фенстерера, ДТР – реконструкция типа «двойной тракт», ШГ – реконструкция по Шалимову – Гиляровичу				

Пациентам, страдавшим ИБС и окклюзионным поражением брахиоцефальных сосудов, с целью предупреждения ишемии миокарда и/или головного мозга, сначала выполняли АКШ или

КЭАЭ, после нейтрализации гепарина и обеспечения возможности адекватного гемостаза, переходили к абдоминальному онкологическому этапу.

При этом полностью сводили и послойно ушивали стернотомную рану только после окончания вмешательства на желудке, чтобы при возникновении внештатных кардиохирургических ситуаций, оставалась возможность незамедлительного доступа к источнику проблемы. При этапном лечении пациентов основной группы, считаем предпочтительным начинать лечение с операции по поводу ССЗ, так как это зачастую позволяет снять все анестезиологические противопоказания к лечению онкологического заболевания (Рисунок 19).



Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СС – сердечно-сосудистые

Рисунок 19 – Гистограмма распределения этапов операций (сердечно-сосудистого и операции на желудке) у больных основной группы

У пациентов основной группы выше было общее количество послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo I–V) ($p = 0,028$), а также малых осложнений (Clavien–Dindo I-II) ($p = 0,015$). При этом разницы по числу значимых осложнений между основной группой и группой сравнения не было ($p = 0,708$). Не было различий между исследуемыми группами по количеству наблюдений положительных краёв резекции (R1) ($p = 0,769$) и число удаленных лимфатических узлов – в среднем 19,8 в основной группе и 21,4 – в контрольной ($p = 0,434$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение непосредственных результатов операции по группам пациентов с ССЗ и контрольной группе

Характеристики	Контрольная группа		Группа с ССЗ		Выборка		Статистика
	N	%	N	%	N	%	p-value
Осложнения по Clavien–Dindo:							
– I–V степени	18	19	7	44	25	23	0,028
– I–II степени	9	10	5	31	14	13	0,015
– III–V степени	9	10	2	13	11	10	0,708
Положительный край резекции	8	8	1	6	9	8	0,769
Повторная операция	8	8	2	13	10	9	0,598
Характеристики	Среднее значение		Среднее значение		Среднее значение		p-value
Количество удаленных лимфатических узлов	21,4		19,8		21,2		0,434
Длительность госпитализации, дней	16,9		16,7		16,8		0,919
Длительность операции, мин,	259,8		306,9		266,5		0,024
Потеря крови, мл	252,9		221,1		248,4		0,349
Наблюдений	95		16		111		

Между основной и контрольной группами пациентов ($p = 0,919$), а также пациентами оперированными этапно и одномоментно ($p = 0,604$) не было разницы по длительности пребывания в стационаре. Однако в абсолютных значениях, пациенты после одномоментных вмешательств в среднем проводили в стационаре на 2,1 койко-дня больше, чем оперированные этапно. Длительность операции была выше в основной группе: в среднем 306,9 минут против 259,8 ($p = 0,434$). Причем, ожидаемо, за счёт одномоментных операций, средняя продолжительность которых составляла 327,8 минут. Объём интраоперационной кровопотери в основной и контрольной группах статистически значимо не отличались ($p = 0,349$). Логично, что интраоперационная кровопотеря была значимо выше во время выполнения симультанных хирургических вмешательств ($p = 0,011$).

Клинические отдаленные результаты для данной группы пациентов нам не удалось оценить ввиду малого числа наблюдений в самой группе; более того с учётом умерших пациентов, всего лишь у 4 больных удалось узнать их актуальный функциональный статус. Безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 66,7% для основной и 81,6% для группы сравнения; 3-летняя выживаемость – 66,7% для основной и 76,5% для группы сравнения, но статистически значимых различий вновь не обнаружено. Общая 2-летняя выживаемость составила 50% для основной и 75,9% для группы сравнения; 3-летняя выживаемость – 50% для

основной и 67,9% для группы сравнения, однако статистически значимых различий между показателями выживаемости не обнаружено.

ВЫВОДЫ

1. Применение неoadъювантной химиотерапии по схеме FLOT в лечении больных раком желудка не влияет на количество малых ($p = 0,348$) и значимых ($p = 0,142$) послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность ($p = 0,764$), количество повторных операций ($p = 0,593$), интраоперационную кровопотерю ($p = 0,294$) и время пребывания больных в стационаре ($p = 0,992$).

2. Проведение НПХТ FLOT позволяет уравнивать показатели выживаемости у больных с исходно более высокой, за счет наличия пораженных лимфатических узлов, стадией опухолевого процесса. Общая и безрецидивная 6- и 12-месячная выживаемость пациентов (95,9% против 90,9% и 88,8% против 75,7% соответственно), получавших НПХТ FLOT, статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов, не получавших НПХТ.

3. Применение МИ вмешательств (лапароскопических и робот-ассистированных) в хирургии РЖ не увеличивает количество послеоперационных осложнений ($p = 0,780$) и летальных исходов ($p = 0,111$); позволяет улучшить непосредственные результаты операции: увеличить количество удаляемых лимфатических узлов ($p = 0,053$) и уменьшить интраоперационную кровопотерю ($p < 0,001$).

4. МИ вмешательства при раке желудка обеспечивают адекватный онкологический радикализм, так как не влияют на частоту выявления положительных краёв резекции (R1; $p = 0,187$) и не ухудшают отдалённые результаты выживаемости пациентов (трёхлетняя выживаемость при открытом доступе 68,11% 95%ДИ [55,6%; 77,8%], при МИ доступе 65,9% 95%ДИ [44,2%;80,8%]), а также их функциональный статус.

5. Использование РХК в лечении больных РЖ является безопасным, так как не влияет на развитие послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo I-V, $p = 0,148$). При этом выполнение РА операций позволяет уменьшить время продолжительности операции ($p = 0,031$) и минимизировать интраоперационную кровопотерю ($p < 0,0001$); в отдаленном периоде улучшить функциональный статус больных и показатели общей (38,6 месяцев) и безрецидивной выживаемости (35,3 месяца).

6. Флюоресцентная навигация и ангиография является безопасным методом маркировки границ опухоли, картирования лимфатических узлов и оценки кровоснабжения анастомозируемых участков желудочно-кишечного тракта, так как не увеличивает число

послеоперационных осложнений, летальных исходов; помогает удалить большее количество лимфатических узлов ($p = 0,001$), что опосредованно улучшает прогноз лечения.

7. Применение методов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, является безопасным и позволяет улучшить отдаленные функциональные результаты лечения больных РЖ: уменьшить диспепсию, потерю веса и ощущение общей слабости.

8. При наличии у пациентов РЖ и тяжелых ССЗ, целесообразно проводить этапное лечение, причем начинать с операции по поводу заболевания сердечно-сосудистой системы.

9. Безопасное выполнение одномоментных вмешательств, при РЖ и ССЗ возможно только бригадами опытных хирургов и анестезиологов-реаниматологов, в крупных многопрофильных медицинских центрах, обладающих достаточным опытом в кардиохирургии и онкологических операциях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам отечественной популяции, в том числе с отягощенным соматическим статусом, страдающим местно-распространенным раком желудка можно безопасно и эффективно проводить предоперационную химиотерапию FLOT.

2. Робот-ассистированные и лапароскопические операции в лечении больных РЖ являются безопасными и эффективными с точки зрения онкологической радикальности.

3. Флуоресцентная лимфография ИЗ позволяет улучшить качество и безопасность лимфаденэктомии при операциях по поводу РЖ. Флуоресцентная ангиография ИЗ позволяет надежно оценить артериальный кровоток в анастомозируемых участках кишечника.

4. За счет использования вариантов восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта с сохранением пассажа пищи по ДПК, как после гастрэктомии, так и после резекции желудка, можно обеспечить пациентам максимально физиологичный эффективный процесс пищеварения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

5. Пациенты, страдающие РЖ и тяжелыми ССЗ подлежат хирургическому лечению в условиях многопрофильных медицинских центров, при этом предпочтительной является этапная стратегия лечения с приоритетом первостепенного выполнения сердечно-сосудистого оперативного вмешательства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при местно-распространенном и генерализованном раке желудка / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых,

Ф. П. Ветшев, Н. М. Абдулхакимов, **С. В. Осминин**, А. В. Дулова // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2017. – № 10. – С. 25-30. – DOI: 10.17116/hirurgia20171025-30. [Scopus]

2. Непосредственные результаты лапароскопических операций при местнораспространенном раке желудка. — Текст: непосредственный / Ф.П. Ветшев, Н.М. Абдулхакимов, А.А. Чесарев, **С.В. Осминин**, Т.В. Хоробрых, А.Ф. Черноусов // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018" / Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 65.

3. **Осминин, С.В.** Методы реконструкции желудочно-кишечного тракта после гастрэктомии по поводу рака желудка / С.В. Осминин, Р.Н. Комаров, Д.Л. Иванов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №12. – С.68-75. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-68-75

4. Одномоментные лапароскопические операции у больных с первично-множественным синхронным раком желудка и почки / Ф.П. Ветшев Е.В. Шпоть, Т.В. Хоробрых, **С.В. Осминин**, А.М. Дымов, А.В. Проскура // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2020. – № 12. – С. 27-31. – DOI: 10.17116/hirurgia202012127. [Scopus]

5. Лапароскопические и робот-ассистированные операции у больных гастроинтестинальной стромальной опухолью желудка / А.Ф. Черноусов, Ф.П. Ветшев, Д.В. Вычужанин, Т.В. Хоробрых, А.В. Егоров, **С.В. Осминин**, Э.Р. Гельмутдинова // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2020. – № 1. – С. 5-13. – DOI: 10.17116/hirurgia20200115. [Scopus]

6. Комаров, Р. Н. Приоритеты отечественной хирургии. Евгений Илларионович Захаров. Тонкокишечная пластика желудка / Р. Н. Комаров, Н.А. Кузнецов, **С.В. Осминин** // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 9. – С. 103-106. – DOI: 10.17116/hirurgia2021091103.

7. Хирургия рака желудка у пациентов с конкурирующей ишемической болезнью сердца (клинические случаи) / Р.Н. Комаров, С.С. Новиков, **С.В. Осминин**, И.Р. Билялов, К.Ю. Рябов, А.В.Заваруев, Л.Р.Базиянц, М.О. Астаева // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 213-224. – DOI: 10.17816/onco111771.

8. Одномоментное хирургическое лечение больных раком желудка и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. — Текст: непосредственный / Р.Н. Комаров, П.В. Царьков, **С.В. Осминин**, А.М. Исмаилбаев // Злокачественные опухоли. Материалы XXV Российского онкологического конгресса / Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – Москва, 2021. – С. 65.

9. **Осминин, С.В.** Физиологические аспекты восстановления пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке после гастрэктомии по поводу рака желудка / С.В. Осминин,

Р.Н. Комаров, Д.Л. Иванов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 352-356. – DOI: 10.14300/mnnc.2022.17085.

10. Simultaneous operations for gastric cancer and aortic aneurysm: a case report / R. Komarov, **S. Osminin**, S. Chernyavsky, I. Ivashov // Journal of Medical Case Reports. – 2023. – Vol. 17. – № 1. – P. 243. – DOI: 10.1186/s13256-023-03843-y.

11. Симультанные операции при раке желудка, пищевода и сердечно-сосудистых заболеваниях/ Р.Н. Комаров, **С.В. Осминин**, А.В. Егоров, С.В. Чернявский, А.В. Заваруев, И.Р. Билялов, М.О. Астаева // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2023. – № 7. – С. 29-36. – DOI: 10.17116/hirurgia202307129. [Scopus]

12. Способы реконструкции после проксимальной резекции желудка по поводу рака / Р.Н. Комаров, **С.В. Осминин**, С.С. Новиков, И.Р. Билялов // **Хирургическая практика**. – 2023. – Т. 8. – № 1. – С. 66-80. – DOI: 10.38181/2223-2427-2023-1-6.

13. НИРЕС и РИРАС при раке желудка: методика и сравнение эффективности. Обзор литературы / **С.В. Осминин**, Ф.П. Ветшев, Л.М Пхакадзе., Г.А. Раджабова, А.И. Салпагарова // **Злокачественные опухоли**. – 2023. – Т. 13. – № 4. С. 37-45. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-45.

14. Эффективность и безопасность одномоментных и этапных вмешательств у больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. — Текст: непосредственный / Р.Н. Комаров, Ф.П. Ветшев, **С.В. Осминин**, И.Р. Билялов., А.В. Егоров, М.О. Астаева, А.Н. Завадский // Вопросы онкологии. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума Белые ночи 2023/ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 22-23.

15. Влияние неоадьювантной химиотерапии на течение раннего послеоперационного периода у больных резектабельной аденокарциномой желудка и пищеводно-желудочного перехода. — Текст: непосредственный / **С.В. Осминин**, Ф.П. Ветшев, Ю.С. Агакина, А.В. Егоров, И.Р. Билялов, Е.В. Евентьева // Вопросы онкологии. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума Белые ночи 2023/ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова — Санкт-Петербург, 2023. — С. 33-34.

16. Интраоперационная флуоресцентная ангиография при эндовидеохирургических операциях по поводу рака пищевода и кардии. — Текст: непосредственный / **С.В. Осминин**, Ф.П. Ветшев, А.В. Егоров, И.Р. Билялов, Е.В. Евентьева, А.Х. Картоев, А.П. Сутин // Вопросы онкологии. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума Белые ночи 2023/ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 47-49.

17. Оценка сатурации тканей желудочно-кишечного тракта кислородом при проведении операций с наложением анастомоза. — Текст: непосредственный / А.А. Кривецкая, Д.М. Кустов, В.В. Левкин, С.С. Харнас, **С.В. Осминин**, Т.А. Савельева // *Фундаментальные и прикладные научные исследования: инноватика в современном мире. Сборник научных статей по материалам X Международной научно-практической конференции в 3 частях / Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки". – Уфа, 2023. – С. 18-24.*

18. Comparison of da Vinci 5 with previous versions of da Vinci and Sina: A review / A. Asadizeidabadi, S. Hosseini, F. Vetshev, **S. Osminin**, S. Hosseini // *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery. – 2024. – Vol. 7. – № 2. – P. 60-65. – DOI: 10.1016/j.lers.2024.04.006*

19. Spectroscopic Saturation Assessment for Different Organs of the Gastrointestinal Tract / Krivetskaya, D. Kustov, T. Savelieva, V. Levkin, **S. Osminin**, E. Eventeva, F. Vetshev, S. Kharnas, A. Gorbunov, V. Loshchenov // **Physics of Particles and Nuclei Letters. – 2024. – Vol. 21. – P. 831–834. – DOI: 10.1134/S1547477124700687. [Scopus]**

20. Флуоресцентная ангиография индоцианином зеленым в миниинвазивной хирургии рака пищевода и кардии / **С.В. Осминин**, Р.Н. Комаров, Т.В. Хоробрых, А.В. Егоров, С.С. Харнас, И.Р. Билялов, Д.Л. Иванов, К.И.Алексеев, Е.В. Евентьева, Е.А. Немилостива // **Эндоскопическая хирургия. – 2024. – Т. 30. – № 2. – С. 19-26. – DOI: 10.17116/endoskop20243002119. [Scopus]**

21. Реконструкция double-tract после гастрэктомии по поводу рака желудка у пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Н. Комаров, С.С. Новиков, **С.В. Осминин**, Б.М. Тлисов, М.О. Астаева, Л.Р. Базиянц // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 6. – С. 58-69. – DOI: 10.17116/hirurgia202406158.*

22. Флуоресцентная навигация и ангиография индоцианином зеленым в хирургии рака желудка / **С.В. Осминин**, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов, К.И. Алексеев, Е.В. Евентьева, М.О. Астаева, С.С. Керамиди // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 2-2. – С. 34-41. – DOI: 10.17116/hirurgia202402234. [Scopus]**

23. Perioperative FLOT chemotherapy for gastric cancer: a retrospective single-center cohort trial / **S. Osminin**, F. Vetshev, I Bilyalov, M. Astaeva, Y. Yeventyeva // **Georgian Medical News. – 2024. – №354. – P. 75-81. – PMID: 39580831. [Scopus]**

24. Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты / **С. В. Осминин**, Ф. П. Ветшев, И. Р. Билялов, А.И. Козлова, А.П. Сутин, М.О. Астаева, Е.В. Евентьева // **Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 284-290. – DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842.**

25. Интраоперационное применение оптико-спектрального метода оценки сатурации биологических тканей кислородом. — Текст: непосредственный / А.А. Кривецкая, Д.М. Кустов,

В.В. Левкин, А.С. Горбунов, В.Д. Паршин, М.А. Урсов, **С.В. Осминин**, Е.В. Евентьева, Ф.П. Ветшев, Т.А. Савельева // XIII Международная конференция по фотонике и информационной оптике. сборник научных трудов / Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ". –Москва, 2024. – С. 143-144.

26. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625799 Российская Федерация. Рак желудка. Непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения – база данных: N 2024625237 : заявл. 13.11.2024 : опубл. 05.12.2024 / **Осминин С.В.**, Ветшев Ф.П., Билялов И.Р., Астаева М.О., Панина Е.В. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – бюл. №12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБА – аневризма брюшной аорты

АК – аденокарцинома

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ГЭ – гастрэктомия

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДРЖ – дистальная резекция желудка

ДТР – реконструкция типа «двойной тракт»

ЕГП – еюно-гастропластика

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗ – индоцианин зелёный

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛДРЖ – лапароскопическая дистальная резекция желудка

ЛПРЖ – лапароскопическая проксимальная резекция желудка

ЛС – лапароскопический доступ

ЛУ – лимфатические узлы

МИТ – мини-инвазивные технологии

МИ – мини-инвазивный доступ

НПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия

ПГС – постгастрэктомический синдром

ПКР – перстневидно-клеточный рак

ПРЖ – проксимальная резекция желудка

РА – робот-ассистированный доступ

РЖ – рак желудка

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РХК – роботизированный хирургический комплекс

ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФА – флуоресцентная ангиография

ФЛ – флуоресцентная лимфография

ФН – флуоресцентная навигация

ХТ – химиотерапия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия