

На правах рукописи

НЕЧАЕВА  
АННА ФЕДОРОВНА

ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ  
ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент  
Гуляев Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты: Рзаев Джамиль Афетович  
доктор медицинских наук, главный врач ФГБУ  
«Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава  
России

Таняшин Сергей Владимирович  
доктор медицинских наук, ведущий научный  
сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр нейрохирургии имени  
академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой  
помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента  
здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г. в \_\_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт  
Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и  
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Достижения современной хирургии, обусловленные совершенствованием нейровизуализационных методик, внедрением новых операционных технологий и инновационной фармакологической поддержке нейроанестезиологического пособия позволили улучшить прогноз у пациентов со злокачественными опухолями основания черепа как в отношении продолжительности безрецидивного периода, так и качества их жизни. Наряду с естественным течением онкологического заболевания, сопутствующей патологией и особенностями адъювантной терапии весьма важными, а вероятно и более значимыми факторами, определяющими эффективность проводимого лечения, являются послеоперационные осложнения. Именно последние обуславливают повторные ревизионные хирургические вмешательства, назначение массивной антибактериальной терапии, переливание крови и её компонентов. Послеоперационный неврологический дефицит у таких больных обычно ассоциируется с длительным восстановительным периодом, ведет к ухудшению качества жизни больных и препятствует своевременному проведению адъювантной терапии (Таняшин С.В. 2021; Усачев Д.Ю., 2020; Fugate J.E., 2015; Sarnthein J. 2016). Все вышеизложенное имеет не только сугубо прикладное значение с клинической точки зрения, но и носит ярко выраженную негативную эмоциональную окраску со стороны больного и его близких, а также администрации клиники. Важное значение периоперационные осложнения имеют и с экономической точки зрения.

В настоящее время частота местных послеоперационных осложнений у нейрохирургических больных находится в диапазоне от 10 – 51 % и сильно варьирует в зависимости от нозологической формы (Григорьев А.Ю., 2003; Белов И.Ю., 2014; Рзаев Д.А., 2021; Rolston J.D., 2014; Rock A.K., 2017).

### Степень разработанности темы исследования

Снижение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, выявление модифицируемых и не модифицируемых факторов риска, их профилактика и купирование носят несомненный научный и практический интерес (Рзаев Д.А.,

2020; Дашьян В.Г., 2022). Создание единого инструмента для стратификации послеоперационных осложнений актуально с точки зрения качественной оценки влияния различных факторов на исход и длительность лечения, объективизации эффективности функционирования клиники.

Отсутствие четких критериев значимости предикторов осложнений хирургического лечения у больных со злокачественными опухолями основания черепа и рекомендаций по прогнозированию и профилактике исходов у этой группы больных делает данную тему актуальной и требует активного многофакторного исследования с использованием комплексного подхода.

### Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа путём выявления предикторов осложнений хирургического лечения.

### Задачи исследования

1. Выявить факторы риска, обуславливающие побочные нежелательные последствия хирургического лечения больных с распространенными злокачественными опухолями основания черепа.
2. Изучить частоту и основные причины послеоперационной летальности у больных с данной патологией.
3. Исследовать структуру послеоперационных негативных результатов у пациентов со злокачественными опухолями основания черепа.
4. Разработать шкалу оценки степени тяжести осложнений у нейрохирургического пациента.

### Научная новизна

На основании математического метода экспертного анализа разработана и внедрена в практику оригинальная шкала оценки степени тяжести послеоперационных осложнений у нейрохирургического больного, позволяющая объективизировать качество оказания медицинской помощи.

Впервые проведён комплексный многофакторный анализ взаимосвязи

между показателями со стороны пациента (вес, возраст, сопутствующая соматическая патология и т.д.), особенностей основного заболевания (степени злокачественности, биологического поведения, распространения опухоли, наличия адъювантного лечения в анамнезе и т.п.) и параметрами оперативного вмешательства (оперативный доступ, длительность манипуляций, радикальность удаления опухоли) для выявления предикторов осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа.

Разработан способ реконструкции основания передней черепной ямки при выполнении блок-резекции распространенной опухоли переднего отдела основания черепа (приоритетная справка №2019139121, 2019г.), для снижения риска развития локальных негативных результатов хирургического лечения у данной группы пациентов.

Сформирована форма оценки риска кровотечений у пациентов нейрохирургического профиля для решения вопроса о назначении антикоагулянтов и дезагрегантов с целью профилактики тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

#### Теоретическая и практическая значимость

Использование дифференцированной формы оценки риска кровотечения у нейрохирургического пациента, выявление групп предикторов послеоперационных осложнений и применение методов математического анализа в прогнозировании исходов операций позволило снизить частоту негативных результатов хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа с 29,2 % до 24,5 % с параллельным изменением их структуры за счет снижения тяжелых, особенно летальных осложнений.

#### Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Для достижения поставленной цели и решения изучаемых задач проведено когортное ретро- проспективное одноцентровое исследование, основанное на анализе результатов комплексного обследования и хирургического лечения 161 больного с распространёнными

опухолями основания черепа, оперированных на клинической базе НИЛ интегративных нейрохирургических технологий РНХИ им. А.Л.Поленова – нейрохирургическом отделении №5 НМИЦ Алмазова 2013-2019 гг. Работа выполнялась поэтапно с использованием клинического, экспериментального, статистического методов, метода сравнения и включала в себя четыре этапа. На первом этапе проводился анализ архивных историй болезней пациентов со злокачественными опухолями основания черепа по интересующим параметрам (характеристики пациента, особенности основного заболевания и параметры хирургического вмешательства). На втором этапе проводилась специальная процедура многомерной экспертизы, известной как методика Руа. На третьем этапе проводилось сравнение и статистическая обработка полученных результатов по основным параметрам (возникновение или отсутствие негативных результатов хирургического лечения). На четвертом этапе на основе клинического исследования, сопоставления результатов и сделанных выводов, разрабатывался алгоритм разбиения выборки – дерево классификаций, позволяющий оценить риск развития послеоперационных осложнений в процентном соотношении.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и не параметрического анализа в пакете компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc.) Для определения нормальности распределения использовались критерии Шапиро-Уилка (исследуемое число наблюдений менее 50) и Колмогорова-Смирнова (число наблюдений более 50).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовался F-критерий Фишера для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для сравнения несимметрично распределенных признаков – его непараметрический аналог: тест Крускала-Уоллиса. Для сравнений по дихотомическому показателю был применен точный критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение двух исследуемых групп пациентов по временным показателям (время операции, время реанимации и время госпитализации) проводилось по методу Каплана-Мейера (Лог-ранговый критерий, тест Гехана) без цензурированных данных.

Для решения основной задачи – выяснения причин послеоперационных осложнений, а также некоторых сопутствующих задач к набранному массиву данных, — было применено несколько многомерных методов статистического анализа. Среди них: многомерное шкалирование (метод Саати), факторный анализ, общая линейная модель дискриминантного анализа, построено дерево классификации. К методу главных компонент в факторном анализе был подключен метод вращения факторов варимакс.

#### Основные положения выносимые на защиту

В группе среднетяжелых осложнений чаще всего встречаются локальные проблемы, обусловленные модифицируемыми показателями, воздействие на которые как с тактической, так и с технологической точек зрения может снижать их частоту и выраженность и улучшить результаты лечения данной когорты больных.

Наиболее грозными, летальными, осложнениями в хирургии злокачественных опухолей основания черепа являются тромбогеморрагические осложнения, предикторами которых являются не модифицируемые факторы, обусловленные коморбидным статусом больного.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации были представлены и обсуждались на Ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО «Новые технологии в нейрохирургии» (2018, 2019, 2020), на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2020), на VIII Санкт-Петербургском септическом форуме и Конгрессе Ассоциации по неотложной хирургии (2021).

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также практическую деятельность нейрохирургических отделений ГБУЗ «Областная клиническая больница КО», СПб ГБУЗ «Александровская больница», ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России.

### Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 10 научных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

### Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором определена актуальность, цели и задачи исследования. Обобщение данных мировой научной литературы, набор клинического материала, включающего 161 пациента со злокачественными опухолями основания черепа, из которых 41 (25.5 %) операция выполнена при его непосредственном участии и 120 (74.5 %) архивных наблюдения. Выполнена статистическая обработка материала с подведением промежуточных и окончательных итогов исследовательской работы, сформулированных в виде основных положений диссертации. Проведение анкетирования и набор материала для проведения многомерной экспертизы. Разработка формы для оценки риска кровотечений у пациента нейрохирургического профиля.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на **141 страницах** машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 39 рисунками. Указатель литературы содержит 198 источников, из них 58 отечественных и 140 зарубежных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения изучаемых задач проведено исследование во II и IV отделениях РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, V отделение ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, выполнен тщательный ретроспективный анализ 161 истории болезни больных со злокачественными опухолями основания черепа, пролеченных в период с 2013-2019 гг. Все больные оперированы. Хирургическое вмешательство у данных больных являлось частью комплексного противоопухолевого лечения. Гистологический диагноз верифицирован при биопсийном исследовании операционного



материала. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство.

Критерии включения пациентов в 1 группу: возраст пациентов старше 18 лет; наличие верифицированного диагноза: злокачественное новообразование основания черепа; отсутствие ранних и отдаленных осложнений хирургического лечения.

Критерии включения пациентов во 2 группу: возраст пациентов старше 18 лет; наличие верифицированного диагноза: злокачественное новообразование основания черепа; возникновение ранних и отдаленных осложнений хирургического лечения.

Критерии исключения пациентов из 1 и 2 группы: абсолютные противопоказания к оперативному лечению со стороны других органов и систем; тяжелый соматический статус (по шкале Карновского 50 % и менее), когда риск хирургического вмешательства превышает риск консервативного лечения.

Выполнено сравнение по данным показателям между двумя группами пациентов (группа 1 – пациенты, у которых послеоперационный период протекал без особенностей. В эту группу вошли 114 больных (70,8 %) со злокачественными опухолями основания черепа. Группа 2 – пациенты, имеющие нежелательные эффекты хирургического лечения. Данную группу составили 47 больных (29,2 %). В исследование вошли пациенты в возрасте от 19 до 84 лет, средний возраст составил 55 лет. Женщин было 78, мужчин 83 пациента, соотношение по полу соответственно 1:1,064. В анамнезе адьювантное лечение получили: 43 пациента (26,7 %) – лучевую терапию и 21 больной (13,0 %) – химиотерапию. Морфологический ряд был представлен 16 различными видами опухолей, среди которых преобладали эпителиальные опухолевые процессы 40,37 % (n=65), такие как плоскоклеточный рак 16,2 % (n=26), синоназальный рак 8,1 % (n=13) и аденокарцинома 5,6 % (n=9) и т.д. Саркомы диагностированы у 12 пациентов (7,5 %). Разделение пациентов по гистологическому строению опухолей представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по гистологическому типу опухолей

Гистологический тип	Число пациентов	%
Аденокарцинома	8	4,97
Плоскоклеточный рак	26	16,15
Базально-клеточный рак	9	5,59
Саркома	12	7,45
Хордома	16	9,94
Анапластическая менингиома	31	19,25
Аденокистозная карцинома	8	4,97
ЗООПН	3	1,86
В-клеточная лимфома	7	4,35
Метастазы	2	1,24
Плазмоцитома	6	3,73
Цилиндрома	2	1,24
Эстезионеробластома	15	9,32
Синоназальный рак	14	8,07
Злокачественная параганглиома	2	1,24
Всего	161	100%

По локализации опухолей превалировал средний отдел основания черепа в 60 (37,3 %) случаях, на передний отдел основания черепа пришлось 46 (28,6 %), с распространением в носоглотку 23 (14,3 %) и на распространённые 28 (17,4%) наблюдений.

Все пациенты, вошедшее в данное исследование, оперированы. Наиболее часто проводилась блок-резекция, которая является эффективным доказанным методом хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями основания черепа – 41 (25,5 %). Данная техника направлена на удаление опухоли единым блоком в пределах здоровых тканей, что отвечает основному принципу хирургии в онкологии – абластике, и позволяет увеличить безрецидивный период, однако увеличивает операционное время, требует пластического закрытия дефекта, что увеличивает риски послеоперационных осложнений. Реже использовался птериональный доступ 35 (21,7 %), трансфациальный с различными вариациями 29 (18,0 %) и трансназальный эндоскопический 28 (17,4 %).

В ходе работы собраны и проанализированы 55 факторов, а именно характеристики пациента (вес, возраст, сопутствующая соматическая патология и

т.д.), особенности основного заболевания (степени злокачественности, биологического поведения, распространения опухоли, наличие адъювантного лечения в анамнезе и т.п.) и параметры хирургического вмешательства (оперативный доступ, длительность манипуляций, радикальность удаления опухоли). На основании наличия или отсутствия послеоперационных осложнений больные были разделены на две группы. Первую группу составили 114 исследуемых пациентов (70,81 %) со злокачественными опухолями основания черепа, у которых послеоперационный период протекал без особенностей. Вторую группу – 47 больных (29,19 %) составили пациенты, имеющие нежелательные эффекты хирургического лечения. Оценка тяжести хирургических осложнений является важным инструментом, позволяющим анализировать причины их возникновения, тем самым повысить безопасность и улучшить качество оказания медицинской помощи. С этой целью большинство исследователей пользуются классификацией, разработанной Р.А. Clavien et al. в 1992 г. и усовершенствованной Dindo et al. в 2004 г. Однако данный метод оценки не учитывает особенности нейрохирургических пациентов. Для возможности проводить комплексный анализ результатов хирургического лечения между врачами, различными учреждениями, временными периодами, прикладных научных исследований для объективизации данных и улучшения качества исходов оперативного лечения, в данной работе разработана оригинальная шкала оценки степени тяжести негативных результатов оперативного лечения у нейрохирургического больного (Таблица 2). С этой целью на базе кафедры прикладной математики и экономико-математических методов Санкт-Петербургского Государственного Экономического Университета проведена специальная процедура многомерной экспертизы, известная как методика Руа.

Таблица 2 — Многомерная шкала оценки степени тяжести осложнений

Признак	Критерии	Баллы
1	2	3
Качество жизни (Карновского, %)	100 %	0,00
	80-90 %	0,34
	70-40 %	0,63
	<=30 %	0,83
	СМЕРТЬ	5,0

Продолжение таблицы 2

1	2	3
Назначение антибиотикотерапии	Без антибиотикотерапии	0,00
	Перорально	0,21
	В\в, 1 линия до 2х недель	0,41
	1-2 линия, 2-4 недели	0,28
	Более 4х недель	1,0
	Не эффективная антибиотикотерапия	0,83
Реанимационный койко-день	До 24 часов	0,00
	До 3х дней	0,44
	От 3х до 10 дней	0,68
	>= 10 дней	0,79
	>= 1 месяц	1,00
Необходимость реоперации	Без реоперации	0,00
	Под местной анестезией	0,19
	Под общей анестезией «+» эффект	0,46
	>= 2 реоперации, «+» эффект	0,58
	>=2 реоперации, без эффекта	1,0
Удаление импланта (ВПШ, металлоконструкция)	0,73	
Повторная госпитализация	Без повторной госпитализации	0,00
	Дообследование	0,66
	Консервативная терапия	0,79
	Операция	1,00
Итого:	>=4 (%) – тяжёлая степень тяжести	
	2-4 – средняя степень тяжести	
	<2 – легкая степень тяжести	

### Результаты собственных исследований

На основании наличия или отсутствия послеоперационных осложнений больные были разделены на две группы. Первую группу составили 114 исследуемых пациентов (70,81 %) со злокачественными опухолями основания черепа, у которых послеоперационный период протекал без особенностей. Вторую группу — 47 больных (29,19 %) составили пациенты, имеющие нежелательные эффекты хирургического лечения. В первой группе средний возраст составил 55 лет с минимальным и максимальным значением 19 и 84 года. В группе пациентов, у которых отмечались негативные результаты хирургического лечения, средний возраст составил 56, минимальный – 29, максимальный 75 лет. Достоверных отличий по возрасту в группах не

наблюдалось. При анализе групп по половой принадлежности было выявлено, что во второй группе преобладали мужчины (64 %). Значимых отличий по индексу массы тела не обнаружено  $26,81 \pm 5,20$  и  $26,85 \pm 6,03$  соответственно. При анализе клинического анализа крови отмечается однородность групп. Так, показатели гематокрита  $39,83 \pm 5,48$  и  $39,12 \pm 6,15$  и нейтрофилов имеют значения  $58,61 \pm 12,00$  и  $62,03 \pm 10,59$ , соответственно.

### Факторный анализ

К методу главных компонент был подключен метод вращения факторов Варимакс. Этот метод построения независимых друг от друга новых признаков-синдромов – они тоже называются факторами – позволяет чуть-чуть «пошевелить» главные компоненты так, чтобы сделать факторные нагрузки более контрастными, и, в частности, удобными для интерпретации. Важно, что при этом новые факторы остаются не коррелированы друг с другом.

В фактор 1 (11 % объясненной дисперсии, то есть информативности по Фишеру) входят показатели, связанные с техникой и агрессивностью хирургического вмешательства: объем кровопотери, необходимость переливания крови, наличия распространения опухоли по твердой мозговой оболочке, наличие её дефекта и его пластическое закрытие, радикальность удаления опухоли, длительность операции, объёмное хирургическое вмешательство – удаление опухоли единым блоком с одномоментной пластикой ревазулизованными торакодорзальным лоскутом, либо местными тканями, длительный реанимационный койко-день, а также предоперационный койко-день. Особенно важным для нас является его связь с осложнениями  $r = 0,49$  – это корреляция средней силы. Судя по знакам факторных нагрузок, показателями, влияющими и действующими против осложнений, являются только выполнение биопсии или эндоскопического хирургического вмешательства.

Фактор 2 (8 %) объединяет в себе показатели клинического анализа периферической крови – корреляционная плеяда признаков на уровне больше 81 %.

Интересным результатом данного анализа является синдром (симптомо-комплекс) фактор 3 (7 %), в который вошли такие показатели как возраст, наличие

ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, и других соматических патологий, низкий % по шкале Карновского, высокий индекс массы тела и значение д-димера, что указывает на их взаимосвязь, но данная группа показателей не влияют на возникновение или отсутствие осложнений в послеоперационном периоде.

Фактор 4 (6 %) – наиболее важный фактор для нашего исследования, который включает в себя «портрет пациента» с осложнениями. В этот синдром входят признаки со стороны больного и самого онкологического процесса: мужской пол, рецидив опухоли, наличие адъювантного лечения (химио- и лучевая терапия) в анамнезе, высокие показатели мочевины и креатинина, что может входить в паранеопластический синдром. Показателем, играющим против развития негативных результатов хирургического лечения в данной группе, учитывая знаки факторных нагрузок, является выбор птерионального доступа, что скорее всего связано с тяжестью состояния больного и невозможностью выполнения радикального оперативного вмешательства.

Фактор 5(5%) – фактор признака календарного года, то есть накапливаемого в клинике опыта исследуемых операций. В него включен признак операционной бригады, некоторых типов операций и, что важно, логарифмированного количества койко-дней. С набираемым опытом количество койко-дней уменьшается, а операции становятся более сложными и радикальными (количество блок-резекций растет, например). Остальные три фактора 6-8 не интерпретировались, так как имеют слабую связь с признаком индикатора исследуемых групп. Таким образом, выделены две независимых группы предикторов осложнений фактор 1 и фактор 4.

При повторном факторном анализе, полностью повторяющем метод главных компонент и процедуру варимакс для восьми факторов, но уже без признака индикатора групп 1 и 2 таблица факторных нагрузок не претерпела никаких существенных изменений. Таким образом, мы получаем решающее правило с возможностью прогноза попадания пациента в одну из исследуемых групп.

#### Дискриминантный анализ (ДА)

Дискриминантная функция (ДФ) – это тоже фактор, новый признак, равный комбинации исходных с коэффициентами (весами, вкладами каждого из них). Её смысл – единая шкала, которая разделяет исследуемые группы наилучшим образом. Пошаговая процедура в рамках обобщенной модели дискриминантного анализа (с включением) оставила в анализе (в прогнозе) 161 пациента, выбрала для ДФ из всех признаков только три: реанимационный койко-день (в логарифмическом масштабе), «3» (тип операции – блок резекция), креатинин (в логарифмическом масштабе). Точность классификации по выборке составила 83%.

Таблица 4 – Коэффициенты и факторные нагрузки дискриминантной функции

Признак	Коэффициенты ДФ	Факторные веса ДФ
LOG реанимационного койко-дня	1,860	0,771
3 (блок резекция)	0,516	0,714
LOG креатинин	4,628	0,160
Constant	-9,438	

Точность классификации 83%

Таблица 5 – Матрица классификации по построенной дискриминантной функции

Группа	Точность, %	Прогноз	
		Без осложнений	С осложнениями
Группа без осложнений	94%	107	7
Группа осложнений	55%	21	26
Общее количество	83%	128	33

Формула для вычисления значений ДФ на пациенте (Таблица 4):

$$\text{ДФ} = 1,860 \cdot \text{LOG} (\text{количество дней в реанимации}) + 0,516 \cdot \text{«Блок резекция»} + 4,628 \cdot \text{LOG} (\text{креатинин}) - 9,438$$

Здесь значение признака Блок резекция равно 1, если пациенту применялся именно этот тип операции, и 0 – если любой другой; LOG – десятичный логарифм числа. Вычисленное значение сравнивается с нулем: положительные значения ДФ соответствуют прогнозу развития послеоперационных осложнений, отрицательные – их отсутствию.

Дерево решений на основе признаков Повторная операция и Пластика твёрдой мозговой оболочки.

Деревья классификаций представляют собой алгоритмы разбиения выборки, упрощающие восприятие решающих правил. Одно из слабых мест метода деревьев классификации – плохая теоретическая обоснованность модели. Так на сайте <http://statsoft.ru/home/textbook/modules/stclatre.html> одного из ведущих производителей статистических компьютерных программ StatSoft, Inc, USA можно прочитать: «Изучение деревьев классификации не слишком распространено в вероятностно-статистическом распознавании образов (Ripley, 1996), однако они широко используются в таких прикладных областях, как медицина (диагностика), программирование (анализ структуры данных), ботаника (классификация) и психология (теория принятия решений)».

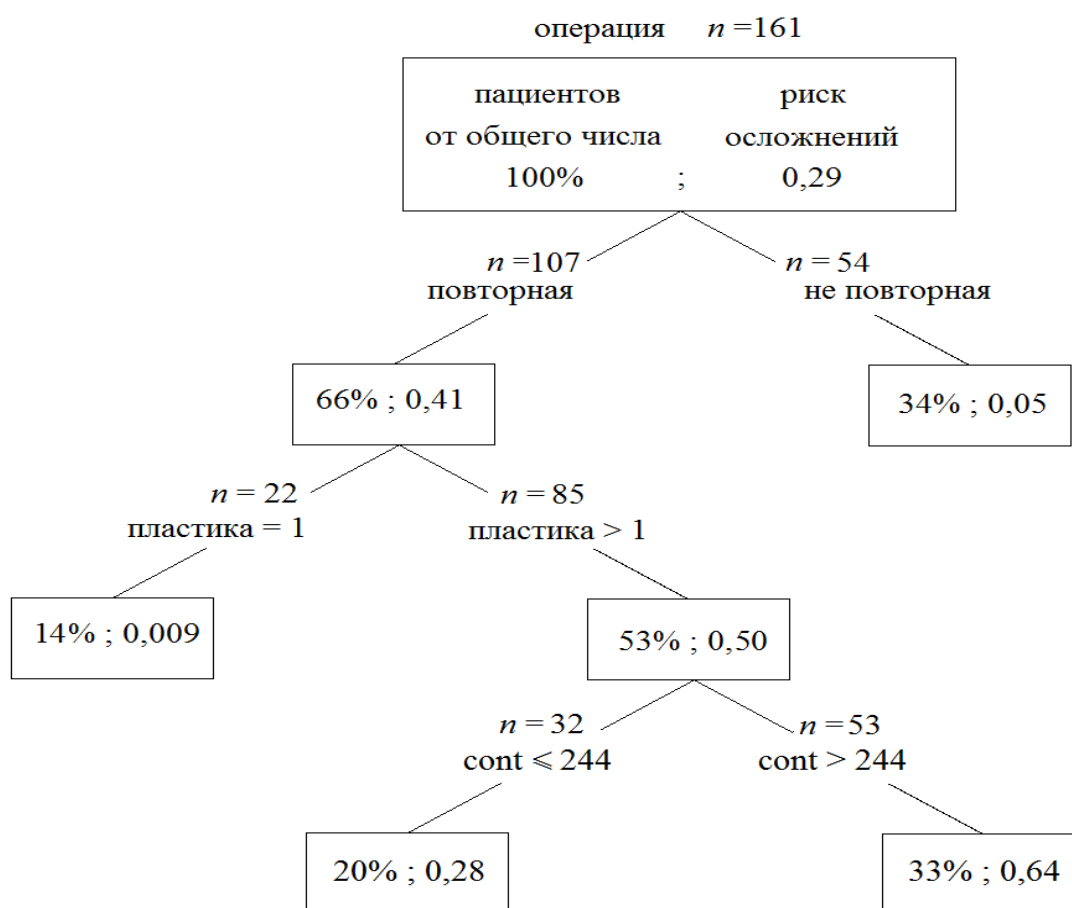


Рисунок 1 – Дерево классификации для исследуемых групп 1 и 2

\*Пластика ТМО: 1. аутотрансплантат (жир, мышца, местные ткани, фасция, апоневроз) 2 герметики, искусственные материалы 3 тдл (кожно-мышечный трансплантат на сосудистой ножке)



Особенно важным было отразить влияние бинарных признаков, откалывающих достаточно многочисленные группы пациентов с очень большим или очень малым риском осложнений, так как бинарный признак сам по себе представляет естественное ветвление. Лидерами среди всех таких бинарных признаков оказались показатели признаки Повторная операция и Пластика ТМО. Это два категориальных признака, первый из которых равен 1 при наличии у пациента в прошлом операций, подобной исследуемой, и равен 0 в остальных случаях, а второй равен применённому материалу для закрытия дефекта ТМО. Последним из листьев был выбран количественный признак Cont равный длительности операции в минутах, который расщеплял выборку уже по вполне обычному принципу дискриминирующей линейной комбинации (Wu X., et al. 2007).

#### Ограничения исследования

Для улучшения прогностических результатов исследования необходимо кластеризация типов постоперационных осложнений пациентов. Как оказалось, это требует значительного увеличения объема выборки – не менее, чем в два раза.

#### Сравнение групп по временным признакам

Оценки Каплана-Мейера были применены для сравнения двух исследуемых групп по временным показателям типа кривых дожития (конечных точек). Признак количества предоперационных койко-дней пациента является важным фактором развития инфекции в послеоперационном периоде.

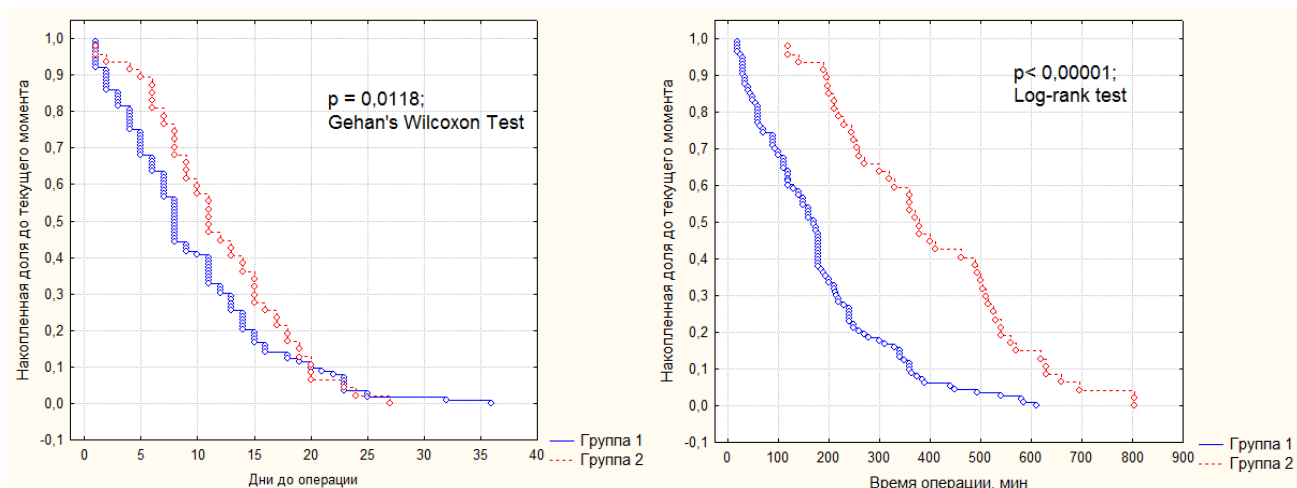


Рисунок 2 – а. Оценки Каплана-Мейера кривых дожития признака day времени до операции для групп 1 и 2; б. Оценки Каплана-Мейера кривых дожития признака long времени операции для групп 1 и 2

Для сравнения кривых дожития для этого признака для групп 1 и 2 применялось несколько критериев, самым значимым из которых оказался тест Гехана-Вилкоксона:  $p = 0,0118$  (Рисунок 2а). Для сравнения кривых дожития long (времени операции), и reap (времени реанимации) в двух группах был применен лог-ранговый критерий (Рисунок 2б).

В обоих случаях достаточно надежную статистически значимую разницу между группами:  $p < 0,0001$ , соответственно. Этот факт подтверждает, что эти два признака являются одними из основных факторов риска появления осложнений и несомненно проявятся анализе данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования мы применили новый математический подход, позволивший осознать бесперспективность определения значимости отдельно взятого фактора. Математический анализ позволил выделить две независимые группы предикторов осложнений. В первую группу вошли показатели, связанные с техникой и агрессивностью хирургического вмешательства: объем кровопотери, необходимость переливания крови, распространение опухоли по твердой мозговой оболочке, её дефект, радикальность удаления опухоли, длительность операции, объёмное хирургическое вмешательство (удаление опухоли единым блоком с одномоментной пластикой реваскуляризованными торакодорзальным лоскутом), а также длительный предоперационный койко-день. Во вторую группу входят признаки со стороны пациента и самого онкологического процесса: мужской пол, рецидив опухоли, наличие адъювантного лечения (химио- и лучевая терапия) в анамнезе, высокие показатели мочевины и креатинина, что может входить в паранеопластический синдром.

Такие показатели как возраст, наличие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, и других соматических патологий, низкий % по шкале Карновского, высокий ИМТ и повышенное значение д-димера, несмотря на

положительную корреляцию между собой, не влияют на возникновение или отсутствие негативных результатов лечения в послеоперационном периоде.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют отсутствие отдельно взятых статистически обоснованных симптомов или клинических факторов - предикторов, самостоятельно и независимо влияющих на неблагоприятный исход хирургического лечения больных с распространенными злокачественными опухолями основания черепа. Напротив, синдромологическое сочетание местных, общих и организационных проблем безусловно оказывает существенное влияние на итог операции, при этом не все математически предсказанные комбинации могут быть оформлены в некий клинический эквивалент.

## ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного анализа предикторами осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа являются комбинации следующих показателей: необходимость переливания крови ( $p=0,000$ ), наличие дефекта ТМО ( $p=0,003$ ), удаление опухоли единым блоком с одномоментной пластикой свободным лоскутом ( $p=0,0001$ ), длительный предоперационный койко-день ( $p=0,010$ ), мужской пол ( $p=0,039$ ), рецидив опухоли ( $p=0,0001$ ) и химио- и лучевая терапия в анамнезе ( $p=0,004$  и  $p=0,02$ ).

2. Наиболее частыми негативными результатами хирургического лечения у пациентов со злокачественными опухолями основания черепа были местные осложнения - 20% наблюдений. В структуре последних диагностировались: длительное заживление раны без присоединения инфекции 13,9%, в 25,3% случаев отмечалось развитие инфекции в области хирургического вмешательства, в 6,33% наблюдениях отмечались проблемы с кровоснабжением свободного кожно-мышечного лоскута, у 3,8% привело к тотальному некрозу трансплантата.

3. Послеоперационная летальность составила 3,75%, основной причиной смертности являются тромбогеморрагические осложнения.

4. На основании оригинальной шкалы оценки степени тяжести осложнений у больных нейрохирургического профиля в структуре послеоперационных негативных результатов у пациентов со злокачественными опухолями основания черепа в нашей серии наблюдений наиболее часто в 57,5% случаях диагностировались средне-тяжёлая степень тяжести, реже формировалась лёгкая степень 25,5%, тяжёлая степень осложнений встречалась крайне редко – 17% больных.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение негативных результатов хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями основания черепа. Для улучшения прогностических результатов исследования необходимо кластеризация типов послеоперационных осложнений пациентов.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В отсутствие в настоящее время четких клинических рекомендаций по профилактике и лечению тромботических и геморрагических осложнений у пациентов нейрохирургического профиля, выбор метода лечения последних необходимо подбирать строго индивидуально, на основании особенностей биологического поведения опухоли, её локализации и характера хирургического вмешательства. Разработанная в ходе научного исследования форма оценки риска, позволяет объективизировать данный подход.

2. При планировании хирургического вмешательства особое внимание следует уделить на группу факторов - необходимость переливания крови, проращение опухоли дефекта ТМО и необходимость её пластического закрытия, предоперационный койко-день, рецидив опухоли и химио- и лучевая терапия в анамнезе, - оказывающих наиболее выраженное влияние на развитие послеоперационных осложнений.

3. Использование разработанной оригинальной шкалы оценки степени тяжести позволяет объективизировать анализ качества не только конкретного хирургического вмешательства, но и эффективность клиники в целом.

4. Для профилактики раневой ликвореи у больных с распространенными

опухолями краниофациальной локализации целесообразно использование многослойных надежно кровоснабжаемых надкостнично-апоневротических лоскутов.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нечаева, А.Ф. Предикторы осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа (обзор литературы) / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт. // Материалы VI Ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО "Новые технологии в нейрохирургии". – Великий Новгород, 2018. – Режим доступа: [http://www.medline.ru/conference/tezis/tezis\\_ntn2018.phtml](http://www.medline.ru/conference/tezis/tezis_ntn2018.phtml)

2. Нечаева, А.Ф. Оценка предикторов осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа за 2018-2019гг. /А.Ф. Нечаева // Материалы I Всероссийской конференции молодых нейрохирургов. – 2019. – Т. 21, №3. – С. 62.

3. Нечаева А.Ф. Редкий случай коллизионных опухолей – менингиома и глиобластома. Случай из практики /Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, А.Ф. Нечаева, Л.Б. Митрофанова, Ю.С. Лахина, Н.Л. Васькова, А.А. Петров // Материалы конкурса клинических наблюдений «Российский нейрохирургический фестиваль «5 стихий». – 2019. - с. 45-47.

4. Нечаева, А.Ф. Способ реконструкции основания передней черепной ямки при выполнении блок-резекции распространенной опухоли переднего отдела основания черепа: Патент № 2730955 / Д.А. Гуляев, Н.А. Примак, И.Ю. Белов, А.Ф. Нечаева // **Бюл. Изобретение. Полезные модели.** – 2020. – № 24. – С. 1-7.

5. Нечаева, А.Ф. Профилактика тромбоэмболических осложнений у нейрохирургического пациента / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт.// Материалы VII ежегодной конференции нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа. – СПб, 2020. – Режим доступа: [http://medline.ru/conference/sbornik\\_nh7v/t68.pdf](http://medline.ru/conference/sbornik_nh7v/t68.pdf)

6. Нечаева, А.Ф. К вопросу о профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов нейрохирургического профиля / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт.// **Medline. ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2020. – Т. 21. – №. 2. – С. 1064-1073.

7. Нечаева, А.Ф. Структура осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт.// **Материалы XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения».** – 2021. – Т. XIII. – С. 115-116.

8. Нечаева, А.Ф. Многомерная экспертиза, как инструмент формирования шкалы оценки тяжести осложнений в нейрохирургии / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, М.Е. Плинер и соавт.// **Российский нейрохирургический журнал им. профессора АЛ Поленова.** – 2021. – Т. 13, №. 3. – С. 5-11.

9. Нечаева, А.Ф. Анализ факторов риска осложнений хирургического лечения больных со злокачественными опухолями основания черепа за 2013-2019 гг. / А.Ф. Нечаева, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт.// **Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе.** – 2021. – №. S2. – С. 56-56.

10. Нечаева, А.Ф. Предикторы хирургических осложнений в хирургии распространенных опухолей основания черепа / Д.А. Гуляев, И.Ю. Белов, А.Ф. Нечаева и соавт.// **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2022. – №8. – С. 585-593

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВТЭ - венозная тромбоземболия

ВЧД - внутричерепное давление

ГКС - глюкокортикостероиды

ДФ – дискриминантная функция

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИМТ - индекс массы тела

ИОХВ - инфекция области хирургического вмешательства

МРЗС - метициллин-резистентный золотистый стафилококк

НМГ - низкомолекулярные гепарины

ОПН – острая почечная недостаточность

ОТН - острый тубулярный некроз

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ТМО - твёрдая мозговая оболочка

ТЭЛА - тромбоз легочной артерии

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость