

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Козодаева Маргарита Вячеславовна

**ИЗУЧЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТОКОЛА
УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ**

3.1.9 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Сажин Александр Вячеславович,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Основные положения протокола ускоренного восстановления.....	9
1.2. Концепция протокола ускоренного восстановления в хирургии поджелудочной железы	19
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Дизайн и материалы исследования	29
2.2. Клиническая характеристика пациентов	30
2.3. Методология предоперационного обследования пациентов.....	32
2.4. Методология интраоперационного периода	36
2.5. Методология послеоперационного периода.....	37
2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....	42
2.7. Клиническая характеристика пациентов	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ	48
3.1. Особенности протокола ускоренного восстановления в сравнении с традиционным протоколом лечения пациентов, перенесших ПДР	48
3.2. Результаты внедрения протокола ускоренного восстановления в лечении пациентов, перенесших ПДР	48
Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ПУВ).....	56
4.1. Интраоперационные результаты	56
4.2. Послеоперационные результаты.....	57
4.3. Предикторы успешной реализации ПУВ.....	59
4.4. Связь реализации значимых компонентов протокола с ранней экстубацией.....	64
4.5. Связь полноты реализации протокола ускоренного восстановления с формированием осложнений	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
Выводы	77
Практические рекомендации.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81
Приложения А (справочное)	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальной проблемой хирургической панкреатологии является периоперационное ведение пациентов. Оперативные вмешательства в абдоминальной онкологии, и, в частности, при опухолях гепатопанкреатобилиарной зоны, сопровождаются мультивисцеральными резекциями, что закономерно ведет к большому количеству послеоперационных осложнений и делает этот раздел хирургии наиболее сложным в рамках послеоперационной реабилитации [1–3]. Эффективным современным способом стандартизации периоперационного ведения больных является концепция ускоренного восстановления (Fast-track, ERAS – Enhanced recovery after surgery), в нашей стране получившая название «Протокол Ускоренного Восстановления» (ПУВ) [4]. В 90-х годах XX века датский анестезиолог и хирург Н. Kehlet разработал концепцию ускоренного восстановления после хирургического вмешательства, в которой обосновал и систематизировал основные патофизиологические звенья развития послеоперационных осложнений и предложил методы их профилактики и мероприятия, проводимые на различных этапах периоперационного периода, которые были разделены на три: предоперационный, интраоперационный и послеоперационный [5–9]. Основными компонентами протокола являются: мульти-модальное обезболивание, раннее энтеральное питание, ранняя активизация, отказ от рутинного использования зондов, минимизация количества дренажей – что приводит к быстрому восстановлению пациента, сокращает продолжительность госпитализации, а значит, снижает финансовые затраты стационара на лечение. Протокол ускоренного восстановления (ERAS, Fast-track) представляет собой мультимодальный подход в лечении пациента на всех этапах периоперационного периода, направленный на повышение качества медицинской помощи [10–12]. Изначально данный протокол нашел применение в колоректальной хирургии [13]. Впервые протокол ERAS для пациентов, у которых выполняется панкреатодуоденальная резек-

ция (ПДР), был опубликован в 2012 году [14]. В настоящее время во многих исследованиях доказана эффективность протокола ускоренного восстановления в лечении пациентов, перенесших ПДР. Считалось необходимым соблюдать полностью протокол для достижения желаемого эффекта, однако в последнее время опубликовано немало публикаций на тему «частичного» его использования, без потери эффективности. В то же время немаловажным является оценка факторов риска послеоперационных осложнений, к которым относят высокие показатели ASA (American society of anesthesiologists), билирубина, анемию, гипоальбуминемию, продолжительность операции, объем кровопотери, позднюю активизацию и начало перорального питания. После внедрения в лечебную практику протокола ранней реабилитации в абдоминальной хирургии актуальным стал вопрос по поиску факторов, влияющих на успех реализации данных программ [15–20]. К факторам относили периоперационные показатели пациента. В свою очередь, факторы были разделены на модифицируемые, на которые можно повлиять в ходе лечения, и немодифицируемые – то есть те, которые нельзя изменить. Компонентами считались применяемые параметры протокола ускоренного восстановления. Выявление модифицируемых факторов и влияние на них в периоперационном периоде способны улучшить послеоперационное восстановление. Вышеизложенное определяет актуальность проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В последнее время вопрос оптимизации периоперационного ведения пациентов с использованием протокола ускоренного восстановления во всех отраслях хирургии стал наиболее актуальным, не только со стороны клинической эффективности и безопасности, но и со стороны экономической составляющей. Несмотря на большое количество зарубежных публикаций, однозначно не определены факторы, влияющие на успешную реализацию протокола.

Подвергнутая детальному анализу проблема периоперационного лечения пациентов, перенесших ПДР, рассмотрена с нескольких позиций: оценки эффективности и безопасности использования компонентов протокола ускоренного восстановления и определения факторов, влияющих на успех реализации данного протокола, что определяется сокращением послеоперационного койко-дня (не более 15), отсутствием повторного перевода пациента в ОРИТ и госпитализации в стационар после выписки в течение 30 дней.

Цель и задачи исследования

Цель – улучшить результаты лечения пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, путем модификации факторов и оценки значимости компонентов протокола ускоренного восстановления, влияющих на его успех.

Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Оценить клиническую эффективность и безопасность протокола ускоренного восстановления на всех этапах периоперационного лечения пациентов, перенесших панкреатогастродуоденальную резекцию.
2. Определить наиболее значимые компоненты, влияющие на клиническую эффективность протокола.
3. Выявить модифицируемые факторы, способствующие успешной реализации протокола ускоренного восстановления на всех этапах периоперационного лечения пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

Научная новизна

Подвергнутая детальному анализу проблема периоперационного лечения пациентов, перенесших ПДР, рассмотрена с нескольких позиций: оценки эффективности и безопасности использования компонентов протокола ускоренного восстановления и определения факторов, влияющих на успех реализации данного прото-

кола – сокращение послеоперационного койко-дня (не более 15), отсутствие повторного перевода пациента в ОРИТ и повторной госпитализации в стационар после выписки в течение 30 дней.

В результате проведенной научно-исследовательской работы оценена прогностическая эффективность факторов и компонентов протокола ускоренного восстановления при лечении пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. Определен комплексный алгоритм периоперационного лечения пациентов, перенесших ПДР, включающий в том числе пред- и послеоперационное наблюдение, коррекцию сопутствующей патологии и нутритивного статуса.

Практическая значимость

Применение протокола ускоренного восстановления в условиях специализированного стационара позволяет улучшить реабилитацию пациентов после ПДР. На основе статистического анализа определены факторы, влияющие на успешное применение ПУВ. Оптимизация протокола, приводящая к быстрому восстановлению физического статуса пациента и ранней выписке из стационара с сохранением качества жизни, имеет практическое значение с целью раннего начала адъювантной химиотерапии - как продолжения основного этапа лечения.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование. Работа выполнена на базе кафедры факультетской хирургии № 1 (заведующий – член-корр. РАН, д. м. н., профессор Сажин А. В.) лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, клинической базой исследования являлось отделение онкологии хирургического профиля ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к. м. н., Свет А. В.). В соответствии с поставленными целью и задачами научной работы

определены дизайн и методы исследования, способы статистической обработки полученного материала. В результате исследования нами представлена клиническая характеристика пациентов, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции, в соответствии с оценкой предоперационного статуса согласно критериям шкал ECOG (Eastern cooperative oncology group), ASA, NRS-2002, индекса коморбидности Charlson. Проанализированы клинико-лабораторные данные на всех этапах периоперационного периода, позволяющие аргументировать эффективность и безопасность протокола ускоренного восстановления. Определены прогностические значимые элементы, способствующие успешной реализации протокола.

Положения, выносимые на защиту

1. Протокол ускоренного восстановления имеет клиническую эффективность и безопасность у пациентов, перенесших оперативное лечение в объеме ПДР.
2. Ранняя активизация, сроки удаления мочевого катетера и дренажей брюшной полости, время начала перорального питания – компоненты, влияющие на клиническую эффективность протокола ускоренного восстановления.
3. Ранняя экстубация и перевод из ОРИТ в первые сутки, контроль уровня альбумина и отказ от пролонгированной внутривенной инфузии после операции – модифицируемые факторы, способствующие успешной реализации ПУВ.
4. Протокол может быть реализован в специализированном стационаре хирургического профиля.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов подтверждена оптимальным количеством пациентов в группах, использованием современных методик сбора и обработки материала, методами многомерного статистического анализа. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практи-

ческие рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования, и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Основные положения диссертации доложены следующих конференциях:

- Национальный хирургический конгресс (Москва, 2017);
- Общероссийский хирургический форум с международным участием (Москва, 2018);
- 17th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery (Германия, 2019, постерный доклад).

По материалам диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, 4 главы, состоящие из литературного обзора, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка использованных сокращений, приложения. Диссертация изложена на 101 странице печатного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 5 рисунками. Указатель литературы включает 154 источника, из которых 12 отечественных и 142 зарубежных автора. Приложение включает 8 таблиц.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные положения протокола ускоренного восстановления

Онкохирургия всегда была связана с необходимостью выполнения обширных резекционных вмешательств и тщательной лимфаденэктомии, что, в свою очередь, влекло за собой хирургическую агрессию и закономерно приводило к развитию различных осложнений в послеоперационном периоде.

В 90-х годах XX века датский анестезиолог и хирург Н. Kehlet разработал концепцию ускоренного восстановления после хирургического вмешательства, в которой обосновал и систематизировал основные патофизиологические звенья развития послеоперационных осложнений и предложил методы их профилактики и мероприятия, проводимые на различных этапах периоперационного периода, которые были разделены на три: предоперационный, интраоперационный и послеоперационный. Данный протокол ведения больных получил название «fast-track». Первые публикации на эту тему были описаны после использования в кардиохирургии, ортопедии и колоректальной хирургии. Было доказано, что применение мультимодального подхода к ведению пациентов сокращает время пребывания пациента в стационаре [1–5].

Некоторые элементы мультимодального подхода, описанного Н. Kehlet, использовались в лечении больных еще задолго до появления протокола «fast-track». Традиционный протокол ведения больных не был настолько систематизирован, пристальное внимание отдельным элементам, таким как нормотермия, поддержание «нулевого баланса» жидкости, многокомпонентное обезболивание, раннее питание и активизация пациента, не уделялось. Большинство из перечисленных пунктов имеет высокую степень доказательности. Например, отказ от механической очистки кишки, использование малоинвазивных доступов, отказ от рутинного дренирования, установки назогастрального зонда, использование эпидуральной анальгезии и ранняя активизация пациента [6–9].

Для реализации протокола необходимо взаимодействие мультидисциплинарной команды специалистов, включающей в себя хирурга, анестезиолога, нутрициолога, реаниматолога, медицинских сестер, врачей-физиотерапевтов, и клинических фармакологов, что обеспечивает полноценную подготовку, наблюдение и лечение на всех этапах периоперационного периода. Преемственность, которая обеспечивается работой мультидисциплинарной команды, является залогом успешного восстановления больного после хирургического вмешательства [6, 10, 11].

В зарубежной литературе термин «fast-track» заменен на «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS), а в России получил название «Протокол Ускоренного Восстановления». Новый протокол отличается тем, что направлен, в первую очередь, на уменьшение количества послеоперационных осложнений и быстрое восстановление после операции, а не только на снижение длительности пребывания пациента в стационаре. Протокол Fast-Track эволюционировал в ERAS благодаря анализу результатов, в том числе отрицательных, более фундаментальному подходу к клинической составляющей протокола, что заставило многих исследователей искать пути оптимизации периоперационного ведения пациентов [44, 113].

Количество проведенных исследований эффективности протоколов ERAS в хирургии толстой кишки, рака желудка и поджелудочной железы значительно увеличилось в последние годы [7, 10, 12–16].

Авторы доказывают, что использование протокола не только приводит к быстрому восстановлению, но и сокращает продолжительность госпитализации, уменьшая число послеоперационных осложнений и летальности, закономерно отражаясь и на экономической составляющей [17–19].

Предоперационный этап

Предоперационное консультирование

Предоперационное консультирование о предстоящей хирургической и анестезиологической деятельности помогает уменьшить страх и беспокойство, а также улучшить подготовку больного к скорейшему послеоперационному восстановлению, что в результате ускоряет процесс выздоровления и выписки. При проведении

беседы с пациентом рекомендуется использовать листовки или презентации, содержащие объяснения процедур и задач, которые пациент должен будет выполнять в периоперационном периоде. Предоперационную встречу с пациентом необходимо проводить хирургу совместно с анестезиологом [6, 8, 20–22].

Предоперационное употребление алкоголя и курение

Доказано, что число послеоперационных осложнений увеличивается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Один месяц предоперационного воздержания от употребления спиртосодержащих напитков, в качестве профилактики, доказывает снижение числа осложнений в послеоперационном периоде. [7, 23].

Что касается курения, то лица, употребляющие более двух сигарет в день в течение одного года, имеют повышенный риск легочных и раневых осложнений. Проведенные РКИ (2003 год) продемонстрировали снижение числа осложнений при воздержании от курения не менее, чем за один месяц до планируемой операции [24, 25].

Отказ от предоперационной механической очистки кишечника

Длительное время предоперационная механическая обработка кишечника считалась рутинной процедурой. В настоящее время доказано, что данная манипуляция не является необходимой, так как она имеет множество недостатков. Основными из них являются неудобство и дискомфорт со стороны пациентов. Также предоперационная очистка кишечника может привести к водно-электролитным нарушениям или вызвать механические повреждения стенки кишечника [24]. По данным мета-анализа от 2003 года, с включением 6 рандомизированных исследований (1159 пациентов), механическая подготовка кишечника не снижает частоту послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомозов, частоту септических осложнений, количество повторных операций [27].

Отказ от предоперационного голодания

Гипотеза о том, что употребление твердой и жидкой пищи может привести к аспирации желудочным содержимым во время операции была опровергнута еще в 90-х годах XX века. Это правило никогда не имело научной основы, но является результатом традиционной предоперационной подготовки. Один из мета-анализов от 2002 года, включающий 22 рандомизированных исследования, доказал, что отказ

от питания накануне операции не изменяет количества желудочного содержимого, pH желудочного сока и не оказывает влияние на снижение частоты осложнений в послеоперационном периоде. Cochrane review от 2003 г. опубликовал данные, что употребление в течение 6 часов до операции твердой пищи и 2 часов жидкостей допустимо, чтобы уменьшить риск аспирации. Доказано, что ограничение питания и питья в предоперационном периоде оказывает влияние на ускорение катаболизма. В результате такое состояние нарушает метаболизм тканей, увеличивает стресс-реакцию организма в послеоперационном периоде и снижает способность организма справляться с осложнениями [28–30].

Предоперационное питание и углеводная нагрузка

В настоящее время доказано, что голодание в предоперационном периоде истощает запасы гликогена в организме. Это состояние создает ситуацию, при которой мышечная масса не способна полноценно компенсировать энергетические потребности организма. Для уменьшения энергетических потерь было решено давать пациентам углеводную нагрузку в предоперационном периоде. По этому поводу было проведено РКИ от 2014 года, в котором исследовалась чувствительность к инсулину и функции β -клеток до и после операции у пациентов в ортопедической хирургии. Группа пациентов, принимающая в качестве предоперационного питания углеводные смеси, показала схожие результаты с контрольной группой – в послеоперационном периоде отмечалось снижение чувствительности к инсулину. При этом, у пациентов, принимающих до операции растворы углеводов, снизилась резистентность к инсулину в послеоперационном периоде [31–33].

Cochrane review от 2014 года, включающий 27 исследований (1976 пациентов), предоставил данные о том, что употребление углеводных питательных смесей в качестве компонента предоперационной подготовки снижает в послеоперационном периоде длительность пребывания пациента в стационаре [30].

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Согласно данным литературы, тромботические осложнения в послеоперационном периоде встречаются в 30% случаев у пациентов со злокачественными ново-

образованиями. Объем оперативного вмешательства только увеличивает риск возникновения ВТЭО (венозные тромбоэмболические осложнения), в связи с чем необходимо проводить предоперационную профилактику тромбоэмболических нарушений и продолжать терапию в послеоперационном периоде. Доказано, что введение профилактической дозы НМГ (низкомолекулярные гепарины) за 12 ч до операции является достаточной мерой профилактики ВТЭО. Однако, следует учитывать введение НМГ при установке эпидурального катетера, так как повышается риск возникновения эпидуральной или спинальной гематомы. Так же, в качестве вспомогательного средства в предотвращении ВТЭО играют немаловажную роль компрессионные эластические чулки, которые следует носить всем пациентам в послеоперационном периоде [34–37].

По данным Cochrane review от 2009 г. необходимо продолжение лечения НМГ в течение всего послеоперационного периода, а также в течение 4 недель после выписки из стационара [35].

Антибиотикопрофилактика

Частота возникновения раневой инфекции в послеоперационном периоде составляет около 7–10%, что требует тщательной антибиотикопрофилактики. Примерно за час до операции пациенту должна вводиться разовая доза антибиотиков, охватывающих аэробные и анаэробные микроорганизмы. При длительности операции более 3,5–4 ч вводится повторная доза препаратов. Антибиотикопрофилактика используется с целью снижения риска раневой инфекции в послеоперационном периоде [38, 39].

Интраоперационный этап

Поддержание нормотермии

Снижение температуры тела во время операции вызывает стрессорную реакцию организма. Было доказано, что во время операции, длительность которой более 2 ч, температура тела снижается на 1–3 °С, в результате чего в 2–3 раза повышается риск послеоперационных инфекционных осложнений, нарушение гемостаза, что приводит к увеличению интраоперационной кровопотери, возникновению аритмий

и ишемии миокарда в послеоперационном периоде. Таким образом, предотвращение интраоперационной гипотермии способствует снижению уровня инфекционных осложнений со стороны операционной раны, возникновению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в результате чего сокращается продолжительность госпитализации [40, 41].

Анестезиологическое пособие

В качестве компонента протокола ERAS отводится отдельная важная роль анестезии.

В рамках протокола ERAS рекомендуется следовать следующим принципам: вводный наркоз с использованием пропофола и опиатов короткого действия, мышечных релаксантов короткого действия, поддержание анестезии в течение операции с использованием ингаляционных анестетиков короткого действия, возможно использование опиоидных анальгетиков короткого действия (например, ремифентанил). Соблюдение этих правил, в первую очередь, снижает риск возникновения послеоперационной тошноты и рвоты [11, 42]. Доказано, что эпидуральная анальгезия в послеоперационном периоде имеет значительное преимущество перед обезболиванием опиоидными анальгетиками, так как лучше снижает уровень боли, уменьшает частоту возникновения послеоперационной тошноты и рвоты, а также снижает частоту возникновения пневмонии, независимо от уровня установки эпидурального катетера [43–45].

Эпидуральная анальгезия является «золотым стандартом» в абдоминальной хирургии, но есть ситуации, в которых она не может быть использована. Внутривенная инфузия лидокаина оказывает обезболивающий и противовоспалительный эффект [46, 47]. В систематическом обзоре от 2008 г (161 пациент) были представлены результаты исследований двух групп пациентов: в одной использовалась непрерывная внутривенная инфузия лидокаина, в другой – пациент-контролируемое обезболивание морфином. Результаты показали снижение интенсивности болевого синдрома, продолжительности послеоперационного пареза кишечника и длительности госпитализации в исследуемой группе пациентов [48]. Аналогичные резуль-

таты опубликованы в РКИ от 2011 г., в группе пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию прямой кишки, прошедших по программе ERAS, показало отсутствие разницы во влиянии на восстановление функции желудочно-кишечного тракта и длительность госпитализации между непрерывной инфузией лидокаина и эпидуральной анальгезией [49].

Также методика ТАР-блока (*Transversus abdominis plane*) предлагает альтернативную замену эпидуральному катетеру. ТАР-блок – это блок периферических афферентных стресс-посреднических импульсов, который достигается без инвазивных вмешательств и снижает риск потенциально опасной гипотензии. Кроме того, риск таких осложнений как эпидуральные гематомы полностью исключаются. Проведения регионарной анестезии с помощью ТАР-блока выполняют под контролем УЗИ (Ультразвуковое исследование), что обеспечивает визуализацию хода иглы через слои передней брюшной стенки, минимизирует возможность повреждения важных анатомических структур и контроль распределения анестетика. Чаще всего, блокады выполняют одномоментно, но возможна установка катетера для введения анестетика в случае длительного использования блока [50]. Несколько РКИ предоставили данные о снижении интенсивности послеоперационной боли и уменьшении употребления опиоидных анальгетиков в течение первых 24–48 ч после операции с использованием ТАР-блоков [51, 52].

Баланс жидкости

Предоперационная углеводная нагрузка, правильно подобранная периоперационная инфузионная терапия тесно связаны со снижением числа осложнений в послеоперационном периоде и является прогностически значимым компонентом в отношении уменьшения продолжительности госпитализации [53, 54].

Инфузионная терапия должна быть направлена на поддержание гомеостаза и «баланса жидкости», и перегрузки жидкости необходимо избегать. Чрезмерное использование физиологического раствора в качестве инфузионной терапии приводит к появлению почечных отеков, снижению почечной функции, а также общее увеличению числа послеоперационных осложнений, по сравнению с использованием

кристаллоидных растворов. Поэтому, в качестве инфузионной терапии в интраоперационном периоде использование сбалансированных кристаллоидных растворов предпочтительнее, чем «нормальный физиологический раствор», который содержит больше хлорид-ионов, по сравнению с внеклеточной жидкостью. Самым распространенным и точным методом, позволяющим количественно определить объем предполагаемой инфузионной терапии, является применение мониторинга сердечного выброса с помощью транспищеводной доплерэхокардиографии [55–57].

Послеоперационная тошнота и рвота

Возникновение тошноты и рвоты в послеоперационном периоде являются одним из стрессорных факторов для пациентов, а также основной причиной задержки в возобновлении перорального приема пищи [58–60].

Использование летучих анестетиков, закиси азота и парентеральных опиатов значительно увеличивают риск возникновения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде. Существуют многочисленные принципы, касающиеся использования профилактических противорвотных препаратов, которые могут уменьшить послеоперационную тошноту и рвоту. Альтернативная стратегия еще не изучена, поэтому можно назначать противорвотные препараты с целью профилактики для всех пациентов, подвергшихся общей анестезии с использованием ингаляционных анестетиков, получавших опиаты или перенесших «большую» операцию. Этот подход приобретает все большую популярность среди анестезиологов [6, 42, 59, 60].

Если, несмотря на профилактику, послеоперационная тошнота и рвота присутствует в послеоперационном периоде, возможно использование дополнительных препаратов. Эффект усиливается, если используется в комбинации более двух противорвотных препаратов [61, 62].

В последние годы профилактике послеоперационной тошноты и рвоты уделяется большое внимание. Это объединяет нефармакологические и фармакологические методы. Нефармакологические методы включают предотвращение использования ингаляционных анестетиков, а также широкое использование пропофола для индукции и поддержания анестезии. Минимальное предоперационное голодание,

предоперационная углеводная нагрузка и адекватная интраоперационная инфузионная терапия также играют немаловажную роль в качестве предупреждения возникновения послеоперационной тошноты и рвоты [61]. Региональные методы анестезии, такие как эпидуральная анестезия и ТАР-блоки, используются с целью уменьшения вводимой дозы опиатов в послеоперационном периоде, которые оказывают влияние на распространенность послеоперационной тошноты и рвоты. В качестве альтернативы опиоидным анальгетикам можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты, которые снижают риск возникновения послеоперационной тошноты и рвоты [63–65].

Отказ от назогастральной интубации

Проведенные исследования показали, что следует избегать установки (или сохранения в послеоперационном периоде) назогастрального зонда после проведенной операции на органах брюшной полости. Пациенты из группы, в которой не был установлен назогастральный зонд, имеют значительно меньше легочных осложнений, более быстрое восстановление перистальтики кишечника, раннее возобновление перорального питания, что в результате приводит к сокращению длительности госпитализации [66–69].

Отказ от рутинного дренирования брюшной полости

Долгое время установка дренажей после обширных оперативных вмешательств на органах брюшной полости считалась рутинной процедурой. Теоретически, основной задачей дренирования была эвакуация жидкости из брюшной полости, диагностика несостоятельности анастомозов. Таким образом, одним из компонентов протокола является отказ от дренирования брюшной полости на усмотрение оперирующего хирурга [9].

Послеоперационный этап

Восстановление перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Послеоперационный парез кишечника является самой частой причиной возникновения кишечной непроходимости в послеоперационном периоде. Наблюдается данное состояние у 25% больных, и связано с высоким риском развития послеоперационных осложнений. В качестве осложнений отмечается рвота, приводящая

к легочной аспирации, нарушению водно-электролитного баланса, задержке перорального питания, нарушению мобилизации пациента, что увеличивает риск возникновения тромбоза глубоких вен. Для профилактики послеоперационного пареза кишечника используют замену наркотических анальгетиков эпидуральной анальгезией, отказ от установки назогастрального зонда и рутинного дренирования брюшной полости, раннее питание и активизацию больного [43, 60, 70, 71].

Для улучшения перистальтики кишечника часто используют жевательную резинку, которая является эффективным средством в восстановлении перистальтики кишечника в послеоперационном периоде. Однако, ее использование имеет ограниченное клиническое значение, так как в настоящее время одним из компонентов протокола ERAS является раннее кормление в послеоперационном периоде [72].

Раннее энтеральное питание

После операции основной целью питания является достаточное обеспечение гомеостаза. В результате длительного голодания, связанного с расстройством желудочно-кишечного тракта происходит нарушение барьерной функции кишечника, что приводит к его дисфункции, инфекции, и сепсису.

Например, раннее пероральное питание в течение первых 24 часов после колоректальной резекции благополучно переносится у 80% больных. Проведенные РКИ показывают, что раннее кормление снижает риск возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность госпитализации.

При этом раннее питание никак не связано с повышенным риском развития несостоятельности анастомозов [73–76].

Например, исследование, проведенное Lucey A. и соавт. еще в 2003 г., показало, что начало послеоперационного перорального питания с первых суток может улучшить моторику желудочно-кишечного тракта, тем самым уменьшая риски послеоперационного гастростаза и кишечной непроходимости [77].

Ранняя активизация

Послеоперационные упражнения должны начинать уже в первый послеоперационный день. Постельный режим связан не только с повышенным риском ВТЭО, но и с рядом нежелательных эффектов, таких как инсулинорезистентность,

снижение оксигенации тканей, легочными осложнениями, потерей мышечной силы. Самым главным фактором, способствующим ранней активизации пациента, является адекватное обезболивание. Остальные компоненты протокола ERAS, например, отсутствие или раннее удаление дренажей или раннее удаление мочевого катетера, благоприятно воздействуют на сроки активизации пациента [7, 12, 78–80].

1.2. Концепция протокола ускоренного восстановления в хирургии поджелудочной железы

Несмотря на активное внедрение малоинвазивных вмешательств, уменьшающих хирургическую травму, процент лапаротомных операций остается высоким, особенно в хирургии периампулярных опухолей гепатопанкреатобилиарной области. Прогресс в области хирургических методов, усовершенствование оборудования, технологий, анестезиологического обеспечения и периоперационной помощи внесли значительный вклад в снижение летальности после проксимальных резекций поджелудочной железы, которая в большинстве крупных европейских центров составляет около 5%, однако процент послеоперационных осложнений остается высоким – до 60–70% [81].

Следует иметь в виду, что хирургия поджелудочной железы особенно сопряжена со специфическими осложнениями: панкреатический свищ, гастростаз, интраабдоминальная инфекция и т. д., которые являются основными причинами отсроченного выздоровления и повторных вмешательств. По данным причинам реализация программы ERAS в панкреатологии затруднена по сравнению с другими областями хирургии [82, 83].

В 2012 году были опубликованы одни из первых клинических рекомендаций по использованию протокола ERAS после ПДР, свидетельствующие о безопасности его использования у данной группы больных. Необходимо отметить, что многие компоненты данного протокола эмпирически экстраполированы из колоректальной хирургии [7, 13].

Большинство проведенных исследований по применению протокола ERAS в хирургической панкреатологии не выявило увеличения частоты осложнений после внедрения протокола, а показатели послеоперационной летальности были сопоставимы, не превышая 1–4% [84, 85].

Свой опыт применения ERAS в хирургии поджелудочной железы описали Takagi K. и соавт. в 2018 году. Авторы сравнили две группы пациентов, включающие по 37 человек в исследуемой и контрольной группах, отметив не только значительно более низкие показатели осложнений (32,4% против 56,8%) и повторной госпитализации (0% против 8,1%), но также снижение продолжительности госпитализации и улучшение качества жизни пациентов при лечении с учетом протокола ускоренного восстановления [86].

Основными примерами ведения больных по программе протокола ERAS при хирургическом лечении рака в панкреатодуоденальной хирургии являются публикации результатов проведенных рандомизированных исследований, обсуждаемые ниже. В исследованиях, проведенных E. Kennedy и соавт. в 2007 году приняли участие 135 пациентов, 91 из которых панкреатодуоденальную резекцию выполняли с учетом компонентов протокола ERAS, и 44 пациента вошли в контрольную группу. Значимых различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений отмечено не было, но при этом в основной группе длительность госпитализации, а соответственно, и затраты на лечение были значительно ниже. В исследовании P. Berberat и соавт. в 2007 году приняли участие 283 пациента, прошедших по программе ERAS после панкреатодуоденальной резекции. По результатам, предоставленным авторами, использование протокола уменьшило интраоперационную кровопотерю до 700 мл, а длительность госпитализации – до 10 суток. Послеоперационная летальность составила 2%, а частота осложнений – 24,7%. По исследованиям G. Balzano и соавт. 2008 года результаты не отличались от данных вышеуказанных авторов. M. Redziwiatr в своем обзоре публикует данные об эффективности протокола ERAS в различных областях абдоминальной онкохирургии, также делает акцент на возникших трудностях в его реализации. E. Melloul и соавт. в результате литературного поиска обнаружили 314 исследований, включающих 27 компонентов

протокола. Проведя Дельфийский консенсус, наибольшей степенью доказательности и строгими рекомендациями к выполнению обладали только 5 из них – контроль интраоперационной нормотермии, использование катетеров для пролонгированной анестезии послеоперационных ран, протоколы антибиотикопрофилактики и профилактики ВТЭО, а также нутритивная предоперационная поддержка для пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ) (потери > 15% массы тела) [17, 44, 84, 87, 88].

Важным вопросом остается возможность дренирования желчных путей при гипербилирубинемии на дооперационном этапе. В Cochrane review были включены 5 рандомизированных исследований, по результатам которых был сделан вывод, что предоперационное билиарное дренирование не снижает уровень смертности у больных с обструктивной желтухой. Однако была отмечена тенденция к снижению послеоперационных осложнений, но при этом также – к повышенному риску процедур, связанных с осложнениями, особенно для чрескожного дренирования. Таким образом, сделан вывод, что предоперационное билиарное дренирование не должно проводиться в плановом порядке у больных с сывороткой билирубина < 250 ммоль/л [7].

Механическая подготовка кишечника может привести к обезвоживанию и смещению водно-электролитного баланса, особенно у пожилых людей. Ретроспективный анализ 2010 года, включающий 200 пациентов, прошедших ПДР, не показал никакой пользы от механической обработки кишечника до операции, как от ограничения питания и употребления жидкости в день операции [89].

Учитывая изобилие высокого уровня доказательств, можно сделать вывод, что использование назогастральной декомпрессии должно быть ограничено у большинства пациентов. Однако замедленное опорожнение желудка – проблема, возникающая в ≈10–25% у пациентов после панкреатодуоденальной резекции, и это может показанием для установки назогастрального зонда [90–92].

Дренирование брюшной полости остается на усмотрение оперирующего хирурга. Обзор литературы по дренированию после панкреатодуоденальной резекции и дистальной резекции поджелудочной железы показал, что установка дренажей не уменьшает частоту образования свищей, общую частоту осложнений, длительность

госпитализации и число повторных госпитализаций. По данному вопросу было проведено РКИ у группы пациентов после резекции поджелудочной железы, которое не предоставило существенных различий в отношении возникновения частоты послеоперационных осложнений и смертности между двумя группами пациентов, с дренированием брюшной полости и без установки дренажей. Кроме того, пациенты, у которых стояли дренажи в брюшной полости, имели значительно большую частоту возникновения внутрибрюшных абсцессов или свищей в послеоперационном периоде [89, 90, 91].

Такое состояние как послеоперационная гипергликемия у больных без сахарного диабета в анамнезе является результатом приобретенной резистентности к инсулину. Заболеваемость и смертность пациентов после больших операций были связаны с увеличением уровня резистентности к инсулину и глюкозы. Такая связь была также продемонстрирована и у больных после панкреатодуоденальной резекции. Основные элементы протокола ERAS по снижению послеоперационной резистентности к инсулину – отказ от предоперационного голодания и механической обработки кишечника, использование углеводных смесей в предоперационном периоде, стимулирование скорейшего возобновления перистальтики кишечника путем оптимизации инфузионной терапии и отказ от употребления опиоидных анальгетиков, а также снижение стрессовой реакции путем поддержания нормотермии в интраоперационном периоде и использования эпидуральной анестезии. По результатам проведенных исследований «контрольный» уровень концентрации глюкозы в крови является спорным. Достижение контроля гликемии с помощью внутривенной инфузии инсулина является сложной задачей из-за риска развития гипогликемии. Глюкозурия с риском гиповолемии возможна, когда уровень глюкозы становится более 12 ммоль/л. Этот уровень был использован в качестве порогового значения в проведенных исследованиях, и данное значение можно рассматривать как предел, чтобы избежать нарушений в водно-электролитном балансе при проведении инфузионной терапии [33, 95, 96].

Соматостатин и его синтетические аналоги (например, октреотид) снижают кровоток и экзокринную секрецию поджелудочной железы. Обоснованием для его

использования является снижение риска возникновения панкреатических свищей путем уменьшения объема экзокринной секреции поджелудочной железы. Было проведено несколько РКИ, которые оценили эффект аналогов соматостатина в панкреатодуоденальной хирургии. В одном проведенном мета-анализе приняли участие 1457 пациентов, перенесших ПДР, и 686 пациентов, прошедших дистальную или другие резекции поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что использование аналогов соматостатина снизило скорость поджелудочной секреции, но образование свищей, а также возникновение других осложнений в послеоперационном периоде остались без значимых изменений. Положительный эффект от использования аналогов соматостатина присутствует в случаях при наличии факторов риска (мягкая поджелудочная железа, небольшой диаметр протока поджелудочной железы), но не подтверждается имеющимися доказательствами [97–99].

Большинство пациентов после ПДР могут возобновить пероральный прием пищи в первые дни послеоперационного периода. Недавнее большое многоцентровое РКИ у пациентов, перенесших операцию на органах верхнего отдела ЖКТ и гепатопанкреатобилиарной зоне (в том числе более 80 пациентов после ПДР), исследовало данный вопрос. По результатам исследования пришли к выводу, что раннее оральное питание безопасно для пациентов. Часто необходима поддержка энтерального или парэнтерального питания, в случае развития осложнений в послеоперационном периоде [76, 100, 101].

В 2019 году Hwang и соавт. было проведено рандомизированное «non-inferiority» исследование – так называемое исследование «неменьшей эффективности». Случайным образом было отобрано 276 пациентов: в группу ERAS и группу с традиционным лечением по 138 пациентов в каждой, в период с 2015 по 2017 гг. Основной конечной точкой была частота возникновения осложнений на момент выписки и в трехмесячный период после. Вторичными конечными точками являлись 30-дневная летальность, длительность пребывания в стационаре, состояние питания (по шкале PGSGA самим пациентом) и общие расходы больницы. Осложнения были отмечены у 64 пациентов (52,0%, группа ERAS) и у 68 пациентов (54,8%, традиционная группа), при этом распределение осложнений по степени тяжести было

одинаковым. Летальность не наблюдалась ни у одного пациента. Две группы существенно не отличались и по вторичным точкам – средний послеоперационный койко-день, балльная оценка пациентом питания по шкале PGSGA и стоимость лечения сопоставимы в обеих группах. Тем не менее, ИМТ, уровень альбумина и PGSGA без отличий от исходного (≥ 4) через три месяца после операции между ERAS и традиционной группой также были сопоставимы: $22,4 \pm 2,75$ против $22,4 \pm 2,65$ кг/м², $2,6 \pm 0,34$ против $2,6 \pm 0,33$ г/л, и 45 пациентов (40,5%) против 50 пациентов (43,1%) соответственно.

Повторная госпитализация потребовалась 21 пациенту в группе ERAS (17,1%) и 14 пациентам в группе традиционного протокола (11,3%), в то время как 6 пациентам (4,9%) в группе ERAS и 2 пациентам (1,6%) в группе традиционного протокола были выполнены повторные операции. Авторы показали, что применение ERAS не уступает традиционному лечению по частоте осложнений, продолжительности госпитализации и летальности, хотя процент повторных госпитализаций остается высоким [102].

Длительное время несоблюдение каких-либо компонентов протокола ускоренного восстановления приводило к одномоментному «выбыванию» пациента из программы, что означало возвращение к обычному, рутинному лечению. Более того, считалось, что соблюдение всех элементов протокола имеет решающее значение.

В своем исследовании Ljungqvist O. и соавт. показали, что увеличение уровня соответствия компонентам протокола на 50–90% уже приводит к снижению частоты осложнений на 20% и продолжительности пребывания в стационаре на 4 дня [103].

Аналогичным образом, другое исследование, проведенное Pędziwiatr M. и соавт. свидетельствует о том, что для сокращения продолжительности пребывания в стационаре необходимо соблюдать не менее 80% компонентов протокола [104].

В проспективном исследовании, опубликованном Vandana Aragwal и соавт. в 2018 г. по поводу применения протокола ускоренного восстановления у 394 пациентов, перенесших резекционные вмешательства на поджелудочной железе, в период с февраля 2014 г. по декабрь 2016 г., также изучался вопрос частоты использо-

вания элементов протокола, который составил в среднем 84% (23–100%). Использование более 80% элементов наблюдалось у 278 пациентов (70,5%) и менее 80% – у 116 пациентов (29,5%). У пациентов с соблюдением протокола более 80% отмечено значительное снижение: основных осложнений (28,7 против 44%, $p = 0,001$); смертности (2,1 против 6,8%, $p = 0,021$); длительности послеоперационного пребывания (11 [5–78] дней против 15 [4–61] дней, $p < 0,001$) [105].

Таким образом, считалось, что наибольшее соблюдение элементов протокола сопряжено со снижением числа послеоперационных осложнений, однако в последнее время в литературе появились работы, свидетельствующие о возможности «частичного» неполного использования протокола без потери эффективности.

В 2018 году в журнале *World Journal of Gastroenterology* был опубликован мета-анализ двадцати исследований типа «случай – контроль», за период с января 1995 года по август 2017 года, включающий 3694 пациента. Сравнили группу ERAS с «частичным» использованием протокола ($n=1886$) и контрольную группу ($n=1808$), которая получала традиционное периоперационное лечение. По сравнению с контрольной группой в группе ERAS были более низкие показатели частоты осложнений I-II по Clavien – Dindo и, соответственно, более короткая послеоперационная продолжительность пребывания в стационаре. Однако не было значительных различий в частоте специфических осложнений, таких как послеоперационные панкреатические фистулы, осложнения средней и тяжелой степени (Clavien – Dindo III–V), летальности, повторной госпитализации и повторных операций в обеих группах [82].

Также Kagedan и соавт. в своем обзоре свидетельствуют о возможном «частичном» использовании компонентов протокола ускоренного восстановления. Согласно опубликованным данным, в группах пациентов, прошедших такой протокол, не отмечается увеличения летальности, а также частоты повторной госпитализации. Компонентами, наиболее часто включаемыми в протоколы ERAS, были: раннее пероральное питание; отказ от назогастрального зонда (НГЗ); ранняя мобили-

зация пациента и отказ / раннее удаление дренажей. Число компонентов в протоколах, проанализированных в этих исследованиях, варьировало от четырех до тринадцати, а среднее количество элементов составляло восемь [106].

В исследование С. Williamsson и соавт. описаны случаи 160 пациентов, перенесших ПДР, в период с октября 2012 г. по август 2016 г. Пациенты разделены на 3 группы, в зависимости от временного промежутка пребывания в стационаре, и пролечены на всех этапах периоперационного периода с учетом протокола ускоренного восстановления. Общий уровень соблюдения протокола с течением времени увеличился с 65% до 72%, пункты пред- и интраоперационного протокола были выполнены более чем на 90%, частота использования послеоперационных компонентов так же выросла – с 48% до 58%. Однако, независимо от этого, послеоперационные осложнения и длительность пребывания в стационаре существенно не изменились [107].

Метаанализ, представленный Yang Cao и соавт. в июле 2019 г., включал в себя 19 исследований – 3387 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию и пролеченных с применением отдельных компонентов протокола ускоренного восстановления. Исследование показало снижение частоты формирования панкреатической фистулы, различных инфекционных осложнений, послеоперационного койко-дня и стоимости лечения без увеличения частоты летальных исходов, повторной госпитализации или релапаротомии [108].

Представленные разными авторами результаты доказали, что применение даже отдельных компонентов протокола у пациентов, оперированных по поводу рака поджелудочной железы в объеме панкреатодуоденальной резекции, положительно влияли на раннюю реабилитацию, уменьшив тем самым продолжительность госпитализации и больничные расходы.

По данным многочисленных исследований отмечено, что наибольший клинический эффект при использовании протокола ERAS следует ожидать у пациентов, возраст которых моложе 65 лет, компенсированных по соматическому и нутритивному статусу, в идеале – без развившихся хирургических осложнений. Часть этих факторов не могут быть скорректированы, например, возраст или оценка по шкале

ASA. В то же время другая часть факторов является модифицируемой – то есть подлежит коррекции, а значит, может способствовать эффективной реализации протокола ERAS [109].

В результате ретроспективного анализа, проведенного Kobayashi и соавт. в период с 2011 по 2017 гг., включающего 187 пациентов, перенесших резекционные вмешательства на поджелудочной железе, были определены условные факторы – предикторы увеличения продолжительности госпитализации и частоты послеоперационных осложнений. Пациенты были разделены на две группы: прошедшие по протоколу ускоренного восстановления (58 пациентов) и не вошедшие в протокол. В первую группу включены пациенты, которые имели осложнения по Clavien – Dindo I, а также были выписаны до 15 суток, во вторую группу – остальные пациенты, оперированные в аналогичном объеме. В результате анализа логистической регрессии были определены условные предикторы увеличения продолжительности госпитализации: возраст (≥ 70 лет), ASA $\geq II$, интраоперационная кровопотеря ≥ 456 мл, уровень альбумина в сыворотке крови до операции ≤ 21 г/л, уровень гемоглобина ≤ 110 г/л, продолжительность операции ≥ 427 мин, гемотрансфузия. Практически те же показатели влияли и на возникновение послеоперационных осложнений по Clavien – Dindo $\geq II$: уровень альбумина ≥ 18 г/л, ASA $\geq II$, продолжительность операции ≥ 546 мин, кровопотеря ≥ 1549 мл, гемотрансфузия [110].

В марте 2019 года была опубликована статья Xiao-Yu Zhang и соавт., посвященная анализу предикторов «неудачного» применения ERAS протокола. В исследование включено 176 пациентов, из которых «сбой» произошел у 59: у 33 (18,8%) пациентов наблюдалось длительное пребывание в стационаре в связи с развившимися осложнениями, 18 (10,2%) пациентов были повторно госпитализированы в течение 30 дней после выписки, и 8 (4,5%) пациентов перенесли повторную операцию. Самыми распространенными послеоперационными осложнениями, влияющими на продолжительность нахождения больного в стационаре и повторную госпитализацию, по данным авторов, являются панкреатическая фистула тип В, гастростаз и хирургическая инфекция, которые составили 36,4%, 48,4% и 12,1% соответственно, в группе длительного пребывания в стационаре, и 33,3%, 27,8% и

44,4% соответственно, в группе повторной госпитализации. Проведенный статистический анализ показал, что уровень $ASA \geq III$, $АЛТ > 100$ Ед/л, билирубин > 80 мкмоль/л и уровень альбумина < 35 г/л являются независимыми факторами риска для длительного пребывания в стационаре. Что же касается повторных операций, то единственным фактором риска по результатам анализа был возраст старше 70 лет. Невозможность раннего начала перорального питания и активизация позднее третьих суток также являются предикторами длительного пребывания в стационаре. Все это является важными детерминантами для успешного послеоперационного ведения пациентов [111].

Программа ускоренного восстановления (ERAS) хорошо зарекомендовала себя на протяжении всего времени ее использования. Однако становится очевидным, что в классическом варианте этот протокол является «перегруженным», поэтому различные авторы пытаются применить его отдельные компоненты, выбирая значимые в той или иной области хирургии. Многие работы на сегодняшний день доказали не только возможность, но и эффективность применения отдельных компонентов протокола ускоренного восстановления в такой сложной области хирургии как панкреатология. В то же время остается вопрос: что же влияет на возможность соблюдения тех самых компонентов протокола? По данным проведенных исследований наиболее частыми факторами-предикторами являются высокие значения ASA , желтуха, анемия, гипопроteinемия, а также продолжительность операции, объем кровопотери, поздняя активизация и др. При этом некоторые из этих факторов возможно скорректировать в процессе лечения, а значит – повлиять на результат.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном сравнительном нерандомизированном ретроспективном одноцентровом исследовании было проанализировано 111 пациентов, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции в период с января 2014 года по декабрь 2019 года. Работа выполнена на базе кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Клинической базой исследования являлось отделение онкологии хирургического профиля ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к. м. н. Свет А. В.).

2.1. Дизайн и материалы исследования

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования нами были проанализированы собственные результаты реализации протокола ускоренного восстановления у пациентов, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции.

85 пациентов, оперированных в период с января 2016 по декабрь 2019 гг., составили основную группу исследования. Послеоперационная реабилитация в основной группе пациентов проводилась согласно стандартному протоколу ускоренного восстановления, который использовался в периоперационном лечении пациентов.

26 пациентов, которые перенесли оперативное лечение в период с января 2014 по декабрь 2015 гг., составили контрольную группу. В периоперационном лечении данной группы пациентов применялся традиционный протокол, который не предполагает перевода из ОРИТ до третьих суток, раннего начала энтерального питания, удаления дренажей на 3–5-е сутки, а также ранней активизации и мультимодальной анальгезии.

Исследуемые параметры включали предоперационное обследование пациентов, послеоперационный период до выписки из стационара, оценку послеопераци-

онных осложнений. Конечными точками являлись продолжительность госпитализации, оценка 30-дневной летальности после операции и частота повторных госпитализаций.

Для определения факторов, влияющих на успешную реализацию протокола ускоренного восстановления 85 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. и пролеченных с учетом компонентов ПУВ, были разделены на две группы: группа пациентов, у которых протокол ускоренного восстановления был успешно применен – 49 пациентов, вторая группа – 36 пациентов, у которых протокол не завершен.

В качестве критериев успешного использования протокола ускоренного восстановления считали послеоперационный койко-день ≤ 15 и одновременное отсутствие повторной госпитализации в стационар [112, 113].

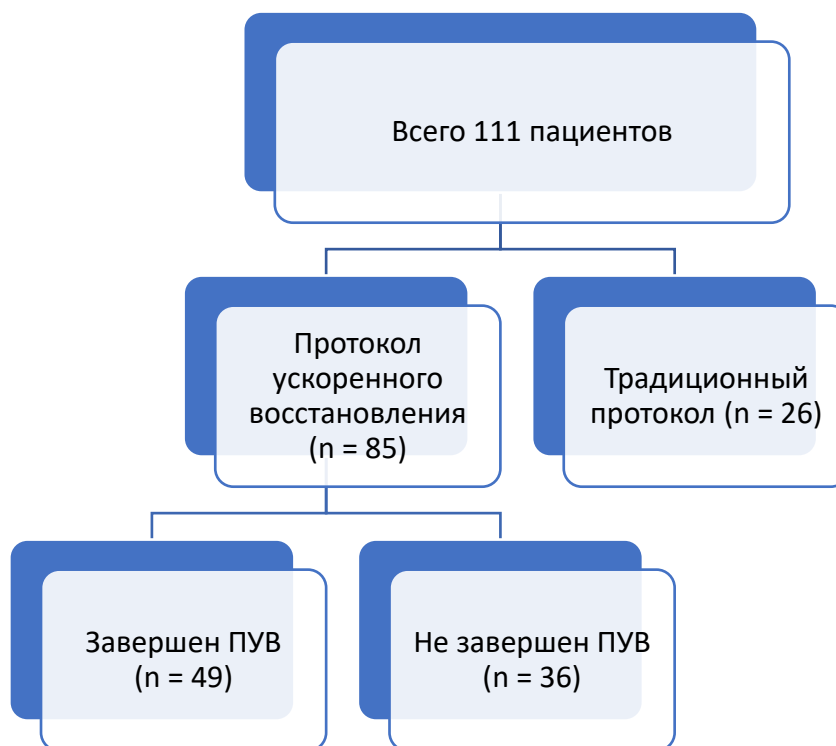


Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Критерии включения/исключения.

Критерии включения:

- новообразование головки поджелудочной железы или периампулярной зоны без признаков сосудистой инвазии и отдаленного метастазирования;
- физический статус пациентов по шкале ECOG не более 1 балла;
- степень операционно-анестезиологического риска по ASA не более 3, что соответствует состоянию сопутствующих заболеваний в стадии компенсации;
- объем хирургического вмешательства – панкреатодуоденальная резекция с D2 лимфодиссекцией.

Критерии исключения:

- физический статус пациентов по шкале ECOG 2 балла и более или степень операционно-анестезиологического риска по ASA более 3;
- объем оперативного вмешательства, расширенный до тотальной панкреатэктомии;
- доброкачественный характер новообразования;
- длительный прием непрямых антикоагулянтов с невозможностью их отмены более чем за 5 дней до операции, что препятствует установке эпидурального катетера;
- наличие психического заболевания, что влияет на комплаентность пациента.

С целью проведения статистического анализа были определены следующие параметры для сравнения:

- предоперационные (пол, возраст, ИМТ, предоперационная билиарная декомпрессия, факт проведения неоадьювантной химиотерапии, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний и нутритивной недостаточности, оценка физического статуса и операционно-анестезиологического риска, лабораторные данные);
- интраоперационные (локализация опухоли, продолжительность операции, кровопотеря, частота комбинированных сосудистых резекций, диаметр главного панкреатического протока и плотность паренхимы поджелудочной железы, количество дренажей).
- послеоперационные (экстубация, перевод из ОРИТ, лабораторные показатели, осложнения, частота релапаротомии, продолжительность госпитализации и повторных госпитализаций, соблюдение компонентов ПУВ).

2.3. Методология предоперационного обследования пациентов

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Все пациенты проходили комплексное предоперационное обследование, которое включало в себя:

- предоперационный осмотр и консультирование хирургом, анестезиологом, терапевтом, при необходимости – нутрициологом, кардиологом, эндокринологом;
- лабораторный скрининг, который включает в себя следующие показатели: общий клинический анализ крови, расширенный биохимический анализ крови, комплексный анализ свертывающей системы крови, определение группы крови по АВ0 и резуса-фактора;
- инструментальный скрининг: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным введением контрастного препарата Омнипак, ЭКГ, ЭХО-КГ, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

При обследовании пациента на дооперационном этапе особое внимание уделялось стратификации периоперационных хирургических и анестезиологических рисков с использованием следующих шкал:

- оценка объективного физического статуса онкологического больного – по шкале ECOG;
- оценка операционно-анестезиологического риска по шкале ASA;
- оценка тяжести сопутствующей патологии и индекса коморбидности Charlson;
- оценка нутритивного статуса по шкале NRS-2002, SGA;
- оценка риска возможных осложнений после хирургического вмешательства при помощи калькулятора POSSUM;
- оценка риска вероятности летального исхода при помощи калькулятора r-POSSUM.

Структура и методология оценки по шкалам ECOG, ASA приведены в Приложении А, Таблицах А.1 и А.2, соответственно [114–117].

Для оценки тяжести сопутствующей патологии использовали шкалу Charlson (Приложение А, Таблицы А.3 и А.4) [118, 119].

Вышеперечисленные шкалы использовались для определения риска развития анестезиологических и хирургических осложнений и летальности в послеоперационном периоде.

Важной частью предоперационного дообследования является контроль нутритивной недостаточности. Вместе с клинико-анамнестическими данными (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), потеря массы тела за 6 месяцев), лабораторными показателями (уровень альбумина, общего белка) с целью скрининга использовалась интегральная шкала NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002), которая рекомендована Европейской ассоциацией по энтеральному и парентеральному питанию (ESPEN) [120]. Подробно шкала NRS-2002 описана в Приложении А (Таблицы А.5 и А.6).

При возрасте больного 70 лет и более, добавляли ещё один балл к общей сумме. Полученные баллы суммировали. Если сумма баллов по шкале NRS-2002 составляла не менее 3, то проводили оценку критериев питательной недостаточности с использованием ряда лабораторных и клинических показателей: общий белок, альбумин сыворотки крови, лимфоциты периферической крови, индекс массы тела (ИМТ). Нутритивную недостаточность и ее степень диагностировали при наличии одного и более критериев, представленных в Приложении А, Таблица А.7. В этом случае проводили нутритивную поддержку.

Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов» (Patient Generated Subjective Global Assessment, PGSGA, чаще просто – SGA). Шкала SGA по сравнению со шкалой NRS включает в себя значительно большее число первично оцениваемых показателей, и именно в SGA детально оценивается большинство факторов, влияющих на метаболизм, а также параметров, отражающих изменения метаболических процессов (Приложение А, Таблица А.8) [121].

При наличии у пациента явлений нутритивной недостаточности необходимо проводить предоперационную коррекцию, что является неотъемлемой частью подготовительного этапа к хирургическому лечению, а также способствует неосложненному течению послеоперационного этапа восстановления. Коррекция нутритивного статуса проводилась согласно рекомендациям Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию (ESPEN) и Международной консенсусной группы по ускоренной реабилитации в хирургической панкреатологии [14, 120].

Алгоритм первичной диагностики нутритивной недостаточности следующий:

- 1) предоперационное обследование: клинический осмотр, оценка ИМТ, дефицита массы тела;
- 2) лабораторные показатели: общий клинический анализ крови, анализ биохимических показателей, в том числе уровня альбумина и общего белка в крови;
- 3) оценка статуса по шкале NRS-2002, SGA, степени выраженности нутритивной недостаточности.

При отсутствии признаков нутритивной недостаточности пациенту проводилось плановое оперативное лечение, при наличии нутритивной недостаточности – предоперационная коррекция.

Алгоритм предоперационной коррекции нутритивного статуса: назначается высокобелковая диета с дополнительным приемом гиперкалорийных питательных сиппинговых смесей (1,2 ккал/мл), суточная потребность 30–35 ккал/кг/сут, суммарно около 400-500 мл в сутки, продолжительностью 14 дней.

После проведенной нутритивной поддержки в обязательном порядке проводился контроль эффективности, который включал в себя:

- повторный физикальный осмотр, контроль веса;
- лабораторный контроль: общий клинический анализ крови, уровень альбумина и общего белка крови.

Нормализация показателей белкового состава крови являлась лабораторным подтверждением адекватности проводимой терапии. После компенсации сопутствующей патологии пациентам выполнено оперативное лечение в объеме панкреатоудоденальной резекции.

Использованный в стационаре стандартный протокол ускоренного восстановления соответствовал принципам, изложенным в европейских рекомендациях и включал компоненты, представленные в Таблицах 1, 2 и 3 [12, 87, 122].

Таблица 1 – Компоненты протокола ускоренного восстановления, реализуемые в предоперационном периоде

Пред- операционный период	– предоперационное консультирование – компенсация сопутствующих заболеваний – нутритивная поддержка – отказ от подготовки кишечника – отказ от голодания – отказ от премедикации – применение углеводных смесей и прозрачных жидкостей за 2 ч до операции – профилактика тромбоэмболических осложнений за 12 ч (НМГ) – эластическая компрессия н/к
---------------------------------	--

На предоперационном этапе проводилось амбулаторное консультирование пациента и его родственников лечащим врачом и анестезиологом. Целью консультирования было ознакомление пациента и его родственников с основными компонентами протокола.

Ограничений накануне операции не было, за 12 часов до оперативного вмешательства с целью профилактики ВТЭО выполнялся укол НМГ в профилактической дозе, компрессионное белье надевали утром в день операции, также пациент за 2 часа до подачи в операционную выпивал 300 мл прозрачного углеводного раствора или сладкий чай.

2.4. Методология интраоперационного периода

Реализуемые на протяжении интраоперационного периода компоненты протокола ускоренного восстановления перечислены в Таблице 2.

Таблица 2 – Компоненты протокола ускоренного восстановления, реализуемые в интраоперационном периоде

Интра-операционный период	– антибиотикопрофилактика и обработка кожи – регионарная (эпидуральная) анальгезия – поддержание нормотермии – использование анестетиков короткого действия – ограничение периоперационной инфузионной терапии – отказ от рутинной назогастральной интубации – дренирование зоны гепатикоеюно- и панкреатоеюноанастомоза – перевод в ОРИТ
---------------------------	--

Операции были выполнены лапаротомным или лапароскопическим доступом под общей анестезией. Всем пациентам после транспортировки в операционную перед интубацией устанавливался эпидуральный катетер с целью проведения многокомпонентной анестезии, центральный венозный катетер для проведения инфузионной терапии в интра- и послеоперационном периоде и парентерального питания, а также внутриартериальный и мочевого катетеры. Выполнялся стандартный объем оперативного вмешательства – панкреатодуоденальная резекция с D2 лимфодиссекцией по классификации международной консенсусной группы по хирургической панкреатологии (ISGPS) [123]. Нами использовался модифицированный анастомоз по Блумгарту со стентированием панкреатического протока с последующим дренированием непосредственно только зоны гепатикоеюно- и панкреатоеюноанастомоза, двумя дренажами Джексона – Пратта без активной аспирации [124].

В эпидуральное пространство вводился местный анестетик Ропивакаин, за счет чего осуществлялось обезболивание. Внутривенно использовались наркотические и ненаркотические анальгетики и миорелаксанты. С целью контроля виталь-

ных функций интраоперационно проводился мониторинг работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Также регистрировалось значительное количество показателей, характеризующих как анестезиологические аспекты лечения пациента, так и хирургические в индивидуальной карте больного: антибиотикопрофилактика, постановка эпидурального катетера, поддержание нормотермии, объем внутривенно вводимых растворов, интраоперационный диурез (объем в мл), постановка назогастрального зонда, объем и этапы операции, длительность оперативного вмешательства (мин), характер оперативного доступа, кровопотеря (мл), постановка дренажей в брюшную полость. Продолжительность операции определялась как время между разрезом и ушиванием послеоперационной раны. Кровопотеря оценивалась в зависимости от объема, полученного в резервуаре аспиратора.

Всем больным при интраоперационном определении хирургом плотности поджелудочной железы как мягкая, начинали постоянную инфузию октреотида в суточной дозе 800 мкг через инфузомат. Что же касается интраоперационной инфузионной терапии, то предпочтение отдавалось типу GDT («Goal-Directed Therapy»), направленной на снижение чрезмерного объема инфузии, при необходимости с использованием катехоламиновой поддержки [125, 126]. Антибиотико-профилактика проводилась с учетом продолжительности операции. Установка НГЗ по показаниям с последующим удалением перед экстубацией.

По окончании оперативного вмешательства по возможности пациент должен быть экстубирован в раннем послеоперационном периоде, то есть непосредственно на операционном столе, иначе в ближайшие часы в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Возможность ранней экстубации позволяет с первых суток начинать реализацию компонентов протокола ускоренного восстановления.

2.5. Методология послеоперационного периода

В нашем исследовании день, когда выполнялась операция, являлся днем операции, а первым послеоперационным днем (ПОД 1) считались следующие сутки с 07-00. По окончании оперативного вмешательства все пациенты были доставлены под наблюдение в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Реализуемые в послеоперационном периоде компоненты протокола ускоренного восстановления перечислены в Таблице 3.

Таблица 3 – Компоненты протокола ускоренного восстановления

<i>Койко- день</i>	<i>Компоненты протокола</i>
1-2	– адекватное обезболивание: неопиоидные анальгетики (НПВС), парацетамол, эпидуральная анальгезия – отказ от опиоидных анальгетиков – профилактика тошноты и рвоты – стимуляция кишечника – активизация пациента в пределах палаты – пероральное питье – прозрачные жидкости, углеводные смеси – удаление мочевого катетера – аналоги соматостатина (по показаниям) – в/в инфузия кристаллоидных растворов 1 л – парентеральное питание – в/в инфузия альбумина – контроль лабораторных показателей, амилазы в дренаже – отказ от АБ-терапии (рутинной) – НМГ и эластическая компрессия н/к в качестве профилактики ВТЭО – ЛФК – перевод из ОРИТ
3	– КТ–контроль ОГК, ОБП с пероральным и в/в контрастированием – УЗАС-контроль – контроль лабораторных показателей, амилазы в дренаже – удаление дренажей (амилаза ≤ 300 Ед/мл, дебет менее 500 мл) – пероральное питание твердой пищей добавлением ферментов – ограничение в/в инфузии – адекватное обезболивание – активизация пациента более 4 ч/сут
4–7	– пероральное питание, расширение диеты до ЩД – полноценная мобилизация – планирование выписки
8–15	Критерии выписки: – отсутствие гипертермии в течение 48 ч – адекватный контроль болевого синдрома при помощи НПВС (по ВАШ ≤ 3) – диета без ограничений – полное восстановление моторики кишечника, регулярный стул – восстановление мобилизации как до операции – пероральный прием лекарственных препаратов

В обязательном порядке регистрировалась продолжительность нахождения пациента в отделении реанимации, факт постановки зонда в послеоперационном периоде, продолжительность и объем инфузионной терапии, сроки удаления мочевого, внутривенного и эпидурального катетеров, дренажей из брюшной полости. Отмечались сроки начала и характер энтерального питания, факт проведения плановой профилактики тошноты и рвоты (введение ондансетрона), профилактики стресс-язв ЖКТ (в/в Омепразол 40 мг $\times$ 2 р./сут.) – в течение 5 дней. Восстановление функции ЖКТ оценивалось аускультативно, а также по времени отхождения газов и первого стула. При возникновении признаков системной воспалительной реакции в виде гипертермии, лейкоцитоза, проводился клинико-лабораторный мониторинг, и при необходимости назначалась антибактериальная терапия, а факт проведения отмечался в базе данных.

Оценка болевого синдрома, начиная со дня операции, производилась с помощью визуально-аналоговой шкалы. Оценка проводилась ежедневно, балл определялся по максимально выраженным в течение дня болевым ощущениям (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Визуально-аналоговая 10-балльная шкала боли для самостоятельной оценки пациентом

В качестве обезболивания использовался протокол мультимодальной аналгезии, который предполагает отказ от опиоидных анальгетиков, имеющих ряд недостатков (тошнота, угнетение перистальтики кишечника). Адекватное обезболивание – один из важных компонентов протокола ускоренного восстановления, которое

способствует ранней активизации пациента. Основным механизмом мультимодального обезболивания направлен на одномоментную блокаду нескольких звеньев ноцицепции. Таким образом, для достижения значимого эффекта в раннем послеоперационном периоде необходимо получать многокомпонентную анальгезию: трамадолом, препаратами группы НПВС, а также парацетамолом – как препаратом центрального действия на уровне таламуса, и ропивакаином, который вводится через эпидуральный катетер. Для удобства пациента с целью обезболивания применяли специальные технические средства: в ОРИТ использовали шприцевой инфузомат со специальным защищенным замковым устройством для загрузки шприца с анестетиком, с целью дозированного болюсного внутривенного введения. В хирургическом отделении продленную эпидуральную анальгезию осуществляли с использованием одноразовой инфузионной помпы, на которой устанавливается необходимая скорость введения лекарственного препарата, с учетом выраженности болевого синдрома и артериального давления, так как анестетик обладает гипотензивным действием. Эпидуральную анальгезию прекращали на 5-е сутки послеоперационного периода с постепенным переходом к монотерапии НПВС.

Нутритивная поддержка является неотъемлемой составляющей послеоперационной реабилитации, позволяет обеспечивать адаптацию организма к условиям перенесенного хирургического стресса. Одной из особенностей протокола ускоренного восстановления является тактика раннего энтерального питания, и отказ от предоперационного «голодания». Пациенты прекращают прием твердой пищи за 6 часов до подачи в операционную, а также за 2 часа до оперативного вмешательства пациенты, не имеющие среди сопутствующих заболеваний сахарного диабета, выпивали 200 мл гиперкалорической смеси. Уже в первые послеоперационные сутки пациентам разрешается в течение дня дробный прием жидкости общим объемом до 500 мл, со вторых суток – прием белково-углеводных смесей (250–500 мл), с третьего послеоперационного дня (после выполнения КТ-контроля, в том числе с пероральным пассажем контрастного вещества по ЖКТ) – дробное питание мясными смесями с переходом к общему столу на 5-е сутки.

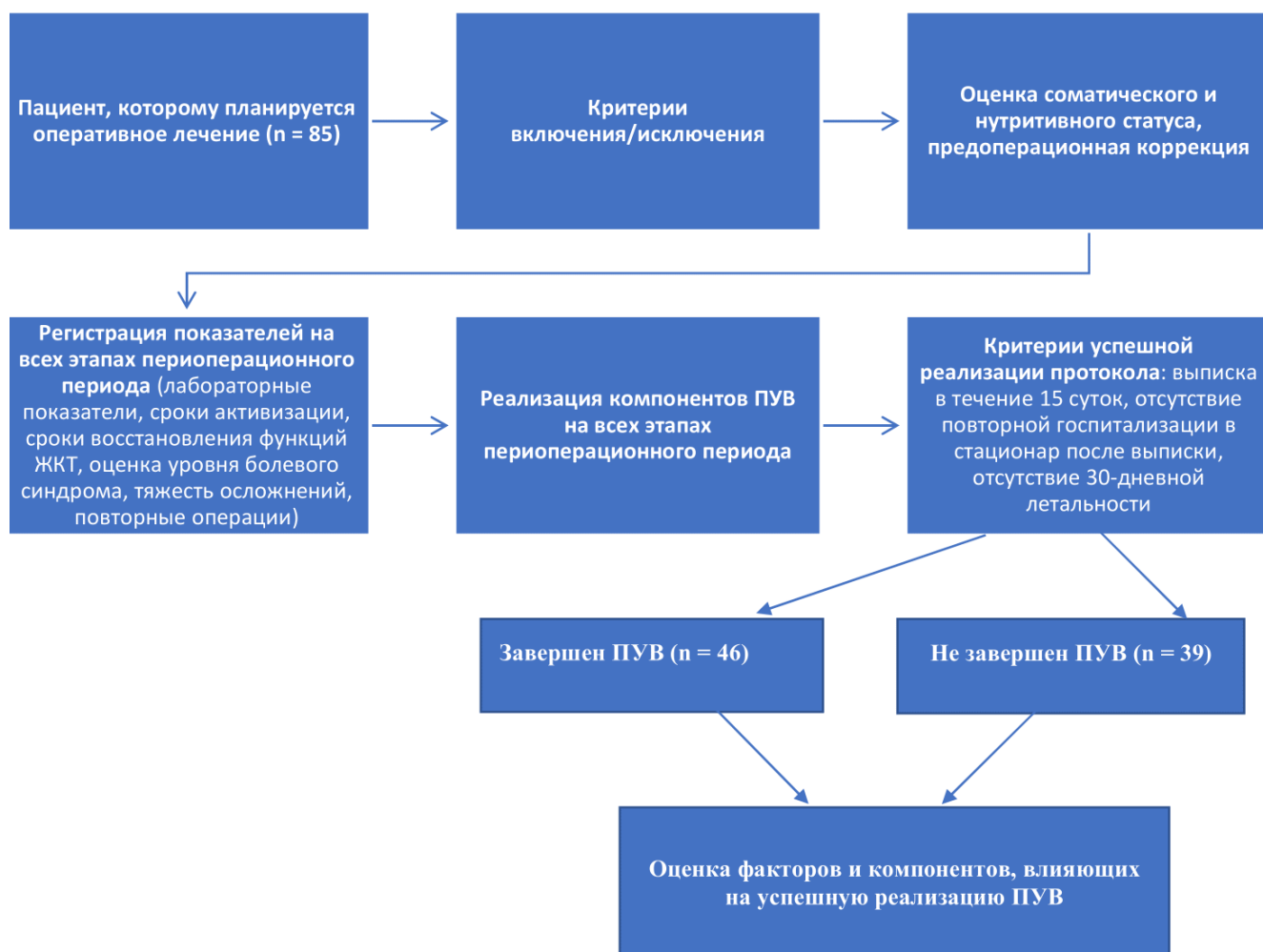


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Парентеральное питание было назначено рутинно в первые трое суток послеоперационного периода, с учетом контроля кислотно-щелочного статуса крови. Парентеральное и зондовое питание назначали пациентам после третьих суток при наличии послеоперационного гастростаза (факт установки НГЗ и зондового питания фиксировался).

Активизация пациентов начиналась с первого послеоперационного дня, с последующим постепенным расширением в пределах палаты ко второму дню и полной активизацией на третьи сутки. Параллельно с пациентом занимались специалисты ЛФК, в том числе проводилась активизация и дыхательная гимнастика.

Дренажи удалялись после 3 суток при соблюдении двух условий: дебет отделяемого менее 500 мл/сут. и амилазная активность в отделяемом менее 300 Ед/мл. То есть, при отсутствии признаков панкреатической фистулы, в том числе по данным компьютерной томографии [127].

Критериями выписки являлись: адекватное обезболивание приемом таблетированных анальгетиков, полноценная активизация, адекватное пероральное питание, отсутствие признаков системной воспалительной реакции, готовность пациента к выписке.

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Сведения о пациентах, проведенных исследованиях вносились в базу Microsoft Excel Office; статистическую обработку полученных данных производили с применением программы Statistica 10 (StatSoft, Inc).

Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение использовался t-test Стьюдента для независимых переменных, данные выражены в виде mean (SD).

Для сравнения количественных переменных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался U-критерий Манна – Уитни, данные выражены как в виде mean (SD), так и в виде median (min – max).

Категориальные данные и пропорции сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точного двустороннего критерия Фишера. Данные выражены в виде n (%).

Для проверки наличия связи между категориальными переменными использовали таблицы сопряженности. В качестве показателя меры связи использовался коэффициент фи (ϕ , ϕ), силу связи определяли в соответствии со шкалой Чеддока.

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Независимые переменные для множественного (многомерного) анализа были определены по результатам простой логистической регрессии. Результаты логистического регрессионного анализа выражали в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов для ОШ.

2.7. Клиническая характеристика пациентов

Материалом для ретроспективного исследования были истории болезни 111 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в период с января 2014 г. по декабрь 2019 г.

В ходе анализа пациенты были разделены на две группы: группа пациентов, прошедшая периоперационное лечение с использованием протокола ускоренного восстановления в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. (85 пациентов), и группа, получавшая лечение по традиционному протоколу (26 пациентов), в период с января 2014 г. по декабрь 2015 г.

В основной группе было 38 (44,7%) мужчин и 47 (55,3%) женщин. В контрольной группе мужчин было 12 (46,2%), женщин – 14 (53,8%) ($p = 0,887$). Как в основной, так и в контрольной группах преобладали пациенты женского пола 55,3% и 53,8% соответственно. Медиана возраста в основной группе соответствовала 63,04 годам, в контрольной – 61,77 году ($p > 0,588$). Распределение пациентов по возрасту и полу, по степени операционно-анестезиологического риска и физикальному статусу было схожим в обеих группах (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика пациентов: демографические данные, соматический статус, предоперационные показатели

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Женщины	47 (55,3%)	14 (53,8%)	0,887
Мужчины	38 (44,7%)	12 (46,2%)	0,887
Возраст средний	63,04 ±10,5	61,78±9,9	0,588
ASA I	0	0	1
ASA II	4 (4,7%)	0	0,571
ASA III	81 (95,3%)	26 (100%)	0,339
ECOG 0	36 (42,35%)	11 (42,3%)	0,823
ECOG 1	49 (57,65%)	15 (57,7%)	0,823
ИМТ менее 18,5 кг/м ²	3 (3,53%)	3 (11,54%)	0,14

Продолжение таблицы 4

ИМТ более 25 кг/м ²	36 (42,35%)	11 (42,31%)	1
Уровень о. белка г/л	70,3±7,1	65,9±7,9	0,008
Пациенты с анемией (Hb < 100 г/л)	5 (5,88%)	2 (7,7%)	1

Анализируемые группы пациентов были уравновешены по характеру (патоморфологическим формам) основного заболевания (Таблица 5).

Таблица 5 – Локализация опухоли

<i>Локализация опухоли</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Опухоль головки ПЖ	60 (70,59%)	18 (69,2%)	1
Опухоль БДС	13 (15,29%)	6 (23,1%)	0,379
Опухоль ТОХ	12 (14,12%)	2 (7,7%)	0,514

Так же группы не имели статистически значимых различий по характеру и тяжести сопутствующей патологии. Медиана балльной оценки коморбидности по шкале Charlson была схожей в обеих группах и составила 5 (4; 6) в каждой из групп (Таблица 6).

Таблица 6 – Характер и частота сопутствующей патологии

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Кардиальная патология	47 (55,29%)	14 (53,85%)	0,887
Респираторная патология	38 (44,71%)	12 (46,15%)	0,887
Сахарный диабет	15 (17,65%)	5 (19,23%)	1
Прочая	34 (40,0%)	10 (38,46%)	1
Сопутствующие заболевания	73 (85,88%)	24 (92,3%)	0,513

В группе традиционного ведения коррекция нутритивной недостаточности до операции не проводилась, что доказывает статистически значимая разница ($p = 0,008$) между группами в предоперационном уровне белка. При первичном

скрининге у 65 (76,5%) пациентов основной группы была констатирована нутритивная недостаточность. Всем пациентам, у которых была выявлен дефицит питания на дооперационном этапе, была проведена коррекция. Главным компонентом нутритивной поддержки являются сбалансированные белково-углеводные смеси для сиппингового питания. В результате, у большинства пациентов, которые получали предоперационную нутритивную поддержку с целью коррекции, отмечен положительный эффект, определяющийся стабилизацией веса и нормализацией лабораторных показателей у 96,4% пациентов основной группы.

Для определения значимых компонентов протокола и модифицируемых факторов была изучена группа пациентов, пролеченных с учетом протокола ускоренного восстановления – 85 пациентов. В ходе анализа пациенты были разделены на две группы: группа пациентов, у которых протокол ускоренного восстановления был успешно применен – 49 пациентов, вторая группа – 36 пациентов, у которых протокол не завершен. Критериями успешной реализации протокола считалось: выписка в течение 15 суток от момента операции, отсутствие повторной госпитализации в стационар после выписки, отсутствие 30-дневной летальности.

На всех этапах лечения пациентов применялись элементы протокола ускоренного восстановления, представленные в Таблицах 1–3 [44, 128–131].

Распределение пациентов по возрасту, полу, предоперационному статусу и локализации опухоли было схожим в обеих группах (Таблица 7, 8).

Таблица 7 – Характеристика пациентов: демографические данные, сопутствующая патология, предоперационные показатели

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Завершен ПУВ (49)</i>	<i>Не завершен ПУВ (36)</i>	<i>p</i>
Женщины	29 (59,2%)	18 (50%)	0,399
Мужчины	20 (40,8%)	18 (50%)	0,399
Возраст средний	62,65 (10,7)	63,56 (10,46)	0,699
Сердечно-сосудистая патология	34 (69,39%)	30 (83,33%)	0,141
Сахарный диабет	9 (18,37%)	6 (16,67%)	0,920

Продолжение таблицы 7

Дыхательная патология	2 (4,08%)	2 (5,56%)	1
Сопутствующие заболевания	40 (81,63%)	33 (91,67%)	0,224
ASA I	0	0	1
ASA II	2 (4,08%)	2 (5,56%)	1
ASA III	47 (95,92%)	33 (91,66%)	0,646
ASA IV	0	1 (2,78%)	0,423
Курение	15 (30,61%)	14 (38,89%)	0,427
ИМТ	25,31 (4,53) 24 (17,5–39)	26,12 (4,54) 25,17 (18–34,81)	0,393
ИМТ < 20	2 (4,08%)	1 (2,78%)	0,615
ECOG 0	20 (40,82%)	16 (44,44%)	0,740
ECOG 1	29 (59,18%)	20 (55,56%)	0,740
p-POSSUM	2,12 (1,2) 1,8 (0,8–5,8)	2,26 (0,76) 2 (1,2–4,2)	0,021
Билиарная декомпрессия (ЭРХПГ)	28 (57,14%)	18 (50%)	0,512
Билиарная декомпрессия (ЧЧХС)	8 (16,33%)	8 (22,22%)	0,680
Неoadьювантная химиотерапия	19 (38,8%)	11 (30,6%)	0,435
Уровень общего белка г/л	70,31 (7,73) 71 (54,97–89)	70,3 (6,33) 70,95 (52,2–82,57)	0,810
Уровень альбумина г/л	39,56 (4,47) 40 (30–48)	39,13 (3,68) 38,8 (31–50,4)	0,196
Уровень Hb г/л	121,9 (15,84) 123 (87–177)	126,97 (15,93) 129 (94–156)	0,086
Анемия (< 100 г/л)	2 (4,08%)	3 (8,33%)	0,646
Гипоальбуминемия (< 35 г/л)	8 (16,33%)	2 (5,56%)	0,179

Таблица 8 – Локализация опухоли

<i>Локализация опухоли</i>	<i>Все (85)</i>	<i>Завершен ПУВ (49)</i>	<i>Не завершен ПУВ (36)</i>	<i>p</i>
Опухоль головки ПЖ	60 (70,59%)	34 (69,39%)	26 (72,22%)	0,777
Опухоль БДС	13 (15,29%)	7 (14,29%)	6 (16,67%)	1
Опухоль ТОХ	12 (14,12%)	8 (16,33%)	4 (11,11%)	0,547

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ

3.1. Особенности протокола ускоренного восстановления в сравнении с традиционным протоколом лечения пациентов, перенесших ПДР

В группе традиционного лечения большинство пациентов не проходили тщательный предоперационный аудит, подвергались предоперационной механической очистке кишечника, предоперационному голоданию, оценка нутритивного статуса до операции не проводилась, что доказывает статистически значимая разница ($p=0,008$) между группами в предоперационном уровне белка. В интраоперационном периоде не уделялось должного внимания таким компонентам как поддержание нормотермии и контроль объема в/в инфузии. Традиционный послеоперационный протокол не был направлен на ранний перевод из ОРИТ, отказ от использования опиоидных анальгетиков, а включал назогастральную декомпрессию до 3-5 дня, жидкие напитки с 3-5 суток и прием твердой пищи только с 7-го дня после операции. Не существовало установленных правил для активизации пациентов, ограничения послеоперационной инфузионной терапии, а также сроков удаления дренажей.

3.2. Результаты внедрения протокола ускоренного восстановления в лечении пациентов, перенесших ПДР

Локализация опухоли, плотность железы, наличие сосудистого этапа, продолжительность операции и экстубация в течение 6 часов по окончании операции были сходными в обеих группах (Таблица 9). Диаметр главного панкреатического протока ($5,09 \pm 2,4$ мм против $3,85 \pm 3,1$ мм) статистически значимо различался между двумя группами ($p < 0,05$), что, в свою очередь, является одним из гистоморфоло-

гических факторов риска развития панкреатической фистулы наряду с консистенцией железы и липоматозом паренхимы [132]. Однако несостоятельность панкреатоеноанастомоза чаще отмечается у пациентов с диаметром протока менее 3 мм.

Таблица 9 – Результаты оценки интраоперационных данных

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Продолжительность операции, мин	341,4±82,4	321,0±67,4	0,252
Кровопотеря, мл	248,24±214,0	321,15 ±155,0	0,004
Диаметр ГПП, мм	5,09±2,4	3,85±3,1	0,006
Консистенция железы (мягкая, средняя, плотная)	22 (25,88%)	8 (30,8%)	0,806
	25 (29,41%)	11 (42,3%)	0,322
	38 (44,71%)	7 (26,9%)	0,165
Наличие сосудистого этапа	18 (21,2%)	7 (26,9%)	0,729
Экстубация 6 ч	74 (87,06%)	21 (80,8%)	0,523
<i>Примечание</i> – Данные по продолжительности операции, кровопотере и диаметру ГПП представлены как среднее ± стандартное отклонение			

Объем интраоперационной кровопотери был значительно больше в группе традиционного лечения и составил 321,15±155,0 мл против 248,24±214,0 мл ($p = 0,004$). Обширная кровопотеря во время операции увеличивает стресс-ответ, а также влечет за собой необходимость переливания крови, оба фактора оказывают иммунодепрессивное действие и увеличивают частоту септических осложнений [133–135].

Последующий статистический анализ был ориентирован на исследование и сравнение закономерностей течения послеоперационного периода с целью выявления факторов и компонентов протокола ускоренного восстановления, влияющих на успех его реализации.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что пациенты основной группы, получающие с первого дня послеоперационного периода мультимодальное обезболивание по протоколу ускоренного восстановления, не испытывали сильных

болевых ощущений. Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в динамике, так, к 3-м суткам уровень боли был отмечен как умеренный (3,5 [3; 4]), а на 5-е (2,0 [2; 3]) и 7-е сутки был слабым (1,0 [1; 0]), при этом с 5-х суток было отключено эпидуральное обезболивание с последующим переходом на монотерапию НПВС. В контрольной группе послеоперационный период характеризовался более выраженным болевым синдромом. Выраженный болевой синдром является причиной замедления восстановления послеоперационной физической активности.

Основные показатели восстановления физической активности: активизация в пределах постели на 1-е сутки, активизация в палате к 3-им суткам, полноценная мобилизация в пределах отделения к 7-му послеоперационному дню [136]. Полная активизация в палате – это способность пациента самостоятельно встать с постели и без посторонней помощи передвигаться по палате. Соответственно, полноценная мобилизация в пределах отделения – это возможность самостоятельно и без ограничений передвигаться по отделению. Представленные в Таблице 10 данные свидетельствуют о статистически значимых различиях в сроках активизации между двумя группами. Так, к ПОД 7 в основной группе было активизировано 87,06% пациентов ($n = 74$), а в контрольной – лишь 34,62% ($n = 9$).

Таблица 10 – Оценка восстановления физической активности в раннем послеоперационном периоде

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Активизация в пределах постели на ПОД 1	62 (72,94%)	0	< 0,0001
Полная мобилизация в палате на ПОД 3	71 (83,53%)	5 (19,23%)	< 0,0001
Полная мобилизация в отделении на ПОД 7	74 (87,06%)	9 (34,62%)	< 0,0001

Наряду с вышеперечисленными компонентами, так же, одним из важнейших компонентов протокола ускоренного восстановления является ранее пероральное питание.

В контрольной группе, где использовался традиционный протокол ведения пациентов, тактика послеоперационной нутритивной поддержки не была направлена на раннее комплексное пероральное питание. В основной группе пациентам назначалось сиппинговое питание с ПОД 1 в совокупности с парентеральным питанием до ПОД 3.

Противопоказанием к раннему пероральному питанию являлся гастростаз, толерантный к проводимой терапии, послеоперационный панкреатит. Основными преимуществами раннего энтерального питания, доказанными в проведенных рандомизированных клинических исследованиях, являются быстрое восстановление гастроинтестинальной моторики, снижение количества инфекционных осложнений. Для оценки восстановления моторики кишечника в послеоперационном периоде использовались рекомендованные в литературе параметры: восстановление перистальтики, отхождение газов и акт дефекации [137, 138].

Раннее восстановление моторики желудочно-кишечного тракта играет немаловажную роль в процессе послеоперационной реабилитации, в том числе в целях снижения последствий перенесенного хирургического стресса после ПДР.

При учете послеоперационных осложнений, учитывалась частота развития как общих, так и специфических для резекционных операций на поджелудочной железе, которые представлены в Таблице 11. Частота послеоперационных осложнений не была выше в группе с протоколом ПУВ и составила 56,5% против 65,4% в группе традиционного лечения ($p = 0,420$).

Таблица 11 – Частота послеоперационных осложнений

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Осложнения	48 (56,5%)	17 (65,4%)	0,420
Гастростаз	5 (5,9%)	3 (11,5%)	0,387
Панкреатическая фистула	11 (12,9%)	7 (26,9%)	0,120
Несостоятельность ГЭА	3 (3,5%)	0	0,581

Продолжение таблицы 11

Желчный свищ	4 (4,7%)	1 (3,8%)	> 0,999
Внутрибрюшное кровотечение	11 (12,9%)	3 (11,5%)	> 0,999
Раневые осложнения	8 (9,4%)	1 (3,8%)	0,457
Пневмония	5 (5,9%)	4 (15,4%)	0,209
Внутрибрюшные абсцессы	9 (10,6%)	1 (3,8%)	0,447
Другие осложнения	13 (15,3%)	8 (30,8%)	0,091
Повторная операция	16 (18,8%)	8 (30,8%)	0,305

Все осложнения были распределены с учетом классификации Clavien – Dindo. Полученные результаты стратификации послеоперационных осложнений представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien – Dindo

<i>Степень тяжести осложнения</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
CD I	19 (22,4%)	6 (20,1%)	0,841
CD II	6 (7,1%)	2 (7,7%)	> 0,999
CD IIIa	8 (9,4%)	0	0,194
CD IIIb	5 (5,9%)	2 (7,7%)	> 0,999
CD IV	4 (4,7%)	5 (19,2%)	0,031
CD V	7 (8,2%)	2 (7,7%)	> 0,999

Как видно из Таблицы 12, в основной группе преобладали так называемые «легкие» осложнения, классифицируемые по Clavien – Dindo I-II, то есть не требовавшие повторного хирургического вмешательства. В контрольной группе преобладают осложнения как легкой, так и тяжелой степени, требующие повторной операции, то есть классифицируемые по Clavien – Dindo IIIb-IV. Частота возникновения таких осложнений, которые оценены по Clavien – Dindo IV, и считаются кли-

нически значимыми, а так же приводят к повторной операции с развитием полиорганной недостаточности, в группе традиционного лечения была значительно выше – 19,2% против 4,7% в группе с протоколом ПУВ ($p = 0,015$). Полученные результаты свидетельствует о безопасности применяемого протокола ускоренного восстановления. Послеоперационные осложнения в двух группах включали в себя задержку опорожнения желудка (гастростаз), панкреатическую фистулу, желчный свищ, несостоятельность гастроэнтероанастомоза, внутрибрюшное кровотечение, раневые осложнения, формирование внутрибрюшных абсцессов, пневмонию и другие (сосудистые тромбозы, ишемия и некроз сегментов печени, асцит).

Наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнением, специфическим для хирургии поджелудочной железы, явилась послеоперационная панкреатическая фистула. Это осложнение встречается без статистически значимой разницы в обеих группах: у 12,9% пациентов основной группы и 26,9% пациентов контрольной группы ($p = 0,120$). Следует отметить, что именно развитие послеоперационного панкреатита является главным триггером для развития других специфических осложнений – панкреатической фистулы, гастростаза и кровотечений [139, 140].

Для оценки эффективности и безопасности протокола ускоренного восстановления использовались общепринятые параметры: послеоперационный койко-день; частота и тяжесть послеоперационных осложнений; послеоперационная летальность; частота повторной госпитализации.

В результате мы получили статистически значимое снижение продолжительности госпитализации для группы с использованием протокола ускоренного восстановления: $13,4 \pm 7,6$ дней против $16,5 \pm 7,5$, ($p = 0,015$), без роста послеоперационной летальности (8,2% против 7,7%, $p = 1$). Незначительная разница отмечена в частоте повторной операции (18,8% против 30,8%, $p = 0,305$) и повторной госпитализации в 30-дневный период (6,4% против 20,8%, $p = 0,052$) в обеих группах. Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Послеоперационные результаты: продолжительность госпитализации, летальность и повторная госпитализация

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Основная группа (85)</i>	<i>Контрольная группа (26)</i>	<i>p</i>
Осложнения	48 (56,5%)	17 (65,4%)	0,420
П/о к/д	13,41±7,6	16,46±7,54	0,015
Повторная операция	16 (18,8%)	9 (34,6%)	0,148
Летальность	7 (8,2%)	2 (7,7%)	> 0,999
Повторная госпитализация	5 (6,4%)	5 (20,8%)	0,052

Одним из существенных показателей эффективности и безопасности протокола ускоренного восстановления является частота повторных госпитализаций. При разборе частоты повторных госпитализаций рассматривались случаи, когда пациенты были госпитализированы в хирургический стационар в течение 30 дней с момента первичной выписки. По полученным нами данным, использование протокола ускоренного восстановления не приводит к достоверному увеличению частоты повторных госпитализаций ($p = 0,052$). Как правило, к повторной госпитализации приводит развитие таких осложнений, которые развиваются в отсроченном периоде после выписки из стационара – внутрибрюшные жидкостные скопления (абсцессы), холангит и раневые осложнения.

Отсутствие роста числа послеоперационных кровотечений так же является практически значимым показателем эффективности протокола ускоренного восстановления: в группе традиционного протокола отмечено 12,9%, а в группе протокола ускоренного восстановления – 11,5% ($p > 0,999$). Данный факт доказывает, что внедрение в лечебную практику протокола ускоренного восстановления не сопряжено с повышенным риском возникновения значимых послеоперационных осложнений.

При анализе послеоперационной летальности применялся стандартный показатель «30-дневной послеоперационной летальности». В основной группе пациентов уровень летального исхода составил 8,2% ($n = 7$), в контрольной – 7,7% ($n = 2$)

($p > 0,999$). Как показывают полученные результаты – роста послеоперационной летальности в группе с ПУВ не отмечено. Причиной летальных исходов у пяти пациентов группы традиционного лечения явились внутрибрюшные аррозивные кровотечения, у двоих – абдоминальный сепсис, как правило на фоне несостоятельности панкреатоеюноанастомоза и гастроэнтероанастомоза. В контрольной группе двое пациентов так же скончались от септических осложнений на фоне панкреонекроза и несостоятельности панкреатоеюноанастомоза.

Таким образом, применение протокола ускоренного восстановления у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, является эффективным и безопасным. Эффективность протокола обусловлена снижением интенсивности болевого синдрома, более быстрым восстановлением физической активности в послеоперационном периоде, ранним началом энтерального питания и статистически значимым сокращением продолжительности госпитализации. В то же время использование протокола ускоренного восстановления не приводит к росту частоты возникновения общих и специфических послеоперационных осложнений, без увеличения послеоперационной летальности и числа повторных госпитализаций, что доказывает его безопасность.

Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТОКОЛА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ПУВ)

4.1. Интраоперационные результаты

Распределение пациентов по интраоперационным показателям так же было схожим в обеих группах. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Локализация опухоли и интраоперационные данные, связанные с неудачной реализацией ПУВ

<i>Переменная</i>		<i>Все (85)</i>	<i>Завершен ПУВ (49)</i>	<i>Не завершен ПУВ (36)</i>	<i>p</i>
Опухоль головки ПЖ		60 (70,59%)	34 (69,39%)	26 (72,22%)	0,777
Опухоль БДС		13 (15,29%)	7 (14,29%)	6 (16,67%)	1
Опухоль ТОХ		12 (14,12%)	8 (16,33%)	4 (11,11%)	0,547
Продолжительность операции, мин		341,41 (82,39)	346,94 (90,12)	333,89 (71,07)	0,612
		330 (180–630)	340 (180–630)	330 (220–470)	
Кровопотеря, мл		248,24 (214,01)	237,76 (142,35)	262,5 (285,95)	0,344
		200 (50–1500)	200 (50–800)	200 (50–1500)	
Кровопотеря менее 500 мл		80 (94,12%)	47 (95,92%)	33 (91,67%)	0,646
Сосудистый этап		18 (21,18%)	11 (22,45%)	7 (19,44%)	1
Диаметр ГПП		5,09 (2,41)	4,92 (2,17)	5,32 (2,71)	0,591
		5 (1,5–13)	5 (2–10)	5 (1,5–13)	
Консистенция железы (мягкая, средняя, плотная)		22 (25,88%)	12 (24,49%)	10 (27,78%)	0,920
		25 (29,41%)	15 (30,61%)	10 (27,78%)	0,777
		38 (44,71%)	22 (44,9%)	16 (44,44%)	1
Количество дренажей	1	50 (58,82%)	32 (65,31%)	18 (50%)	0,156
	2	35 (41,18%)	17 (34,69%)	18 (50%)	0,156
<i>Примечание</i> – данные по продолжительности операции, кровопотере и диаметру ГПП представлены как среднее ± стандартное отклонение					

4.2. Послеоперационные результаты

Послеоперационные осложнения в двух группах включали в себя задержку опорожнения желудка (гастростаз), панкреатическую фистулу, желчный свищ, несостоятельность гастроэнтероанастомоза, внутрибрюшное кровотечение, раневые осложнения, формирование внутрибрюшных абсцессов, пневмонию и другие (сосудистые тромбозы, ишемия и некроз сегментов печени, асцит), представлены в Таблице 15. Все осложнения были распределены с учетом классификации Clavien – Dindo.

Таблица 15 – Послеоперационные результаты: осложнения, частота повторной госпитализации и послеоперационный койко-день

<i>Переменная</i>	<i>Все (85)</i>	<i>Завершен ПУВ (49)</i>	<i>Не завершен ПУВ (36)</i>	<i>p</i>
Осложнения	48 (56,47%)	14 (28,57%)	34 (94,44%)	< 0,0001
Значимые/незначимые осложнения	16 (18,82%)	0	16 (44,44%)	< 0,0001
CD I	19 (22,35%)	12 (24,49%)	7 (19,44%)	0,777
CD II	6 (7,06%)	1 (2,04%)	5 (13,89%)	0,079
CD IIIa	8 (9,41%)	2 (4,08%)	6 (16,57%)	0,066
CD IIIb	5 (5,88%)	0	5 (13,89%)	0,011
CD IV	4 (4,71%)	0	4 (11,11%)	0,029
CD V	7 (8,24%)	0	7 (19,44%)	0,002
Гастростаз	5 (5,88%)	2 (4,08%)	3 (8,33%)	0,646
Панкреатическая фистула	11 (12,94%)	2 (4,08%)	9 (25%)	0,007
Несостоятельность ГЭ	3 (3,53%)	0	3 (8,33%)	0,072
Желчный свищ	4 (4,71%)	1 (2,04%)	3 (8,33%)	0,307
Внутрибрюшное кровотечение	11 (12,94%)	0	11 (30,56%)	< 0,0001
Раневые осложнения	8 (9,41%)	1 (2,04%)	7 (19,44%)	0,009
Пневмония	5 (5,88%)	3 (6,12%)	2 (5,56%)	1

Продолжение таблицы 15

Внутрибрюшные абсцессы	9 (10,59%)	1 (2,04%)	8 (22,22%)	0,004
Другие осложнения	13 (15,29%)	5 (10,2%)	8 (22,22%)	0,221
П/о к/д	13,41 (7,6) 11 (6–43)	9,04 (2,45) 8 (6–15)	19,36 (8,21) 18 (6–43)	< 0,0001
Повторная госпитализация	5 (5,88%)	0	5 (13,89%)	0,011
Повторная операция	16 (18,82%)	0	16 (44,44%)	< 0,0001

Общая частота послеоперационных осложнений была значительно выше в группе неуспешного использования ПУВ и составила 94,44% против 28,57% в группе с успешным ПУВ ($p < 0,0001$).

В том числе, частота осложнений Clavien – Dindo IIIb-IV, которые считаются клинически значимыми и приводят к повторной операции, в группе неуспеха была значительно выше ($p < 0,05$). В частности, среди таких осложнений оказались формирование панкреатической фистулы, внутрибрюшные кровотечения, раневые осложнения и абсцессы брюшной полости ($p < 0,05$).

Соответственно, мы получили статистически значимое снижение продолжительности госпитализации для группы с успешным использованием ПУВ: $9,04 \pm 2,45$ дней против $19,36 \pm 8,21$ ($p < 0,0001$).

Был выполнен анализ связи осложнений с успехом и полнотой реализации протокола ускоренного восстановления. В группе успешно заверщенного протокола, в отличие от группы с незавершенным ПУВ, значимых осложнений зарегистрировано не было (0 vs. 44,4%, $p < 0,0001$). Результаты простой логистической регрессии показали, что отсутствие осложнений повышает шансы на завершение ПУВ (ОШ 42,5; 95%-й ДИ 8,98–201,23; $p < 0,0001$) и соблюдение протокола $> 80\%$ (ОШ 6,98; 95%-й ДИ 2,139–22,78; $p = 0,0013$). Отсутствие значимых осложнений также повышает шансы на соблюдение протокола $> 80\%$ (ОШ 18,67; 95%-й ДИ 4,64–75,16; $p < 0,0001$).

При анализе структуры осложнений было выявлено, что на завершение ПУВ статистически значимо влияли раневые осложнения (ОШ 11,58; 95%-й ДИ 1,36–99,01; $p = 0,025$), формирование внутрибрюшных абсцессов (ОШ 13,71; 95%-й ДИ 1,63–

115,46; $p = 0,016$) и панкреатической фистулы (ОШ 7,83; 95%-й ДИ 1,57–38,94; $p = 0,012$). В то же время полнота реализации протокола ($< 80\%$) была связана с развитием внутрибрюшных кровотечений (ОШ 8,29; 95%-й ДИ 1,99–34,64; $p = 0,004$) и раневыми осложнениями (ОШ 8,55; 95%-й ДИ 1,59–45,85; $p = 0,012$). Развитие пневмонии, формирование желчного свища, несостоятельность ГЭА и гастростаз не оказывали значимого влияния ни на завершение ПУВ, ни на полноту реализации протокола.

4.3. Предикторы успешной реализации ПУВ

Для определения предикторов успешного использования ПУВ все оцениваемые при сравнительном анализе исследуемых групп параметры были разделены на факторы и компоненты (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Классификация элементов ПУВ

К факторам относили периоперационные показатели пациента. Компонентами считались применяемые параметры протокола ускоренного восстановления, перечисленные в Таблицах 1–3. В свою очередь, факторы были разделены на модифицируемые, на которые можно повлиять в ходе лечения, и немодифицируемые – то есть те, которые нельзя изменить (Таблица 16).

Таблица 16 – Потенциальные предикторы успешного использования ПУВ

<i>Модифицируемый фактор</i>	<i>Немодифицируемый фактор</i>	<i>Компоненты ПУВ</i>
Сопутствующие заболевания	Пол	Углеводная нагрузка перед операцией
ASA	Возраст	
ИМТ	Предоперационная билиарная декомпрессия	Раннее удаление/отказ от НГЗ
ECOG	Локализация опухоли	Удаление мочевого катетера на 1-е сутки
p-POSSUM	МТС	Удаление дренажей на 3–5-е сутки
Уровень о. белка, альбумина и гемоглобина перед операцией	Предоперационная ПХТ	
Анемия на 3-и сутки	Сосудистый этап	Мультимодальное обезболивание
Гипоальбуминемия на 3-и сутки	Диаметр ГПП	Активизация на 1-е сутки
Продолжительность операции	Плотность железы	Жидкое питье 1-е сутки
Объем кровопотери	Уровень лейкоцитов на 3-и сутки	Прием твердой пищи на 3–5-е сутки
Экстубация в течение 6 ч	Уровень печеночных ферментов на 3-и сутки	Нутритивная поддержка после операции
Перевод из ОРИТ	Уровень амилазы на 3-и сутки в дренаже	
Использование соматостатина		
Внутривенная инфузия до ПОД 3		
Соблюдение компонентов протокола более 80%		

При сравнительном анализе групп мы получили статистически значимую разницу по следующим параметрам: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ (1 сутки), отсутствие гипоальбуминемии на ПОД 3, удаление мочевого катетера на ПОД 1, раннее удаление дренажей (на ПОД 3–5), активизация на ПОД 1, начало перорального приема твердой пищи на ПОД 3–5, пролонгированная в/в инфузия (после ПОД 3), данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Послеоперационные факторы и компоненты, связанные с реализацией ПУВ

<i>Переменная</i>	<i>Все (85)</i>	<i>Завершен ПУВ (49)</i>	<i>Не завершен ПУВ (36)</i>	<i>p</i>
<i>Компоненты</i>				
Мультимодальное обезболивание	85 (100%)	49 (100%)	36 (100%)	1
Раннее удаление/отказ от НГЗ	79 (92,94%)	47 (95,92%)	32 (88,89%)	0,394
Удаление мочевого катетера на ПОД 1	63 (74,12%)	45 (91,84%)	18 (50%)	< 0,0001
Удаление дренажей ПОД 3–5	40 (47,06%)	29 (59,18%)	11 (30,56%)	0,009
Удаление дренажей, сут	7,56 (6,9) 5 (3–33)	5,18 (2,31) 5 (3–15)	11,59 (9,76) 7 (3–33)	0,0009
Активизация на ПОД 1	62 (72,94%)	45 (91,84%)	17 (47,22%)	< 0,0001
Жидкое питье ПОД 1	76 (89,41%)	45 (91,84%)	31 (86,11%)	0,485
Твердая пища на ПОД 3–5	75 (88,24%)	47 (95,92%)	28 (77,78%)	0,016
Нутритивная поддержка	85 (100%)	49 (100%)	36 (100%)	1
<i>Модифицируемые факторы</i>				
Экстубация 6 ч	74 (87,06%)	46 (93,88%)	28 (77,78%)	0,047
Перевод из ОРИТ, сут	1,57 (1,28) 1 (1–7)	1,2 (0,61) 1 (1–4)	2,09 (1,75) 1 (1–7)	0,012
Перевод из ОРИТ 1 сут	61 (71,76%)	44 (89,8%)	17 (47,22%)	< 0,0001
Перевод из ОРИТ позднее 1 сут	24 (28,23%)	5 (10,2%)	19 (52,78%)	< 0,0001
Анемия на 3-и сутки (< 100 г/л)	41 (48,24%)	22 (44,9%)	19 (52,78%)	0,471
Уровень гемоглобина на 3-и сутки	100,62 (12,62) 100 (75–140)	101,47 (12,26) 101 (78–129)	99,74 (13,19) 98,5 (75–140)	0,416
Гипоальбуминемия на 3-и сутки (< 35 г/л)	53 (62,35%)	26 (53,06%)	28 (77,78%)	0,034
Уровень альбумина на 3-и сутки	31,51 (3,99) 31,04 (22–40,96)	32,60 (3,21) 31,5(27,88–39,4)	30,02 (4,49) 30,1(22–40,96)	0,007
Лейкоцитоз на 3-и сутки (> 10×10 ⁹ /л)	24 (28,24%)	13 (26,53%)	11 (30,56%)	0,680
Уровень лейкоцитов на 3-и сутки	8,52 (2,93) 8 (3,1–19,5)	8,25 (2,84) 8 (3,1–14,6)	8,91 (3,05) 8,4 (4,3–19,5)	0,398

Продолжение таблицы 17

Использование соматостатина	32 (37,65%)	15 (30,61%)	17 (47,22%)	0,118
Внутривенная инфузия после ПОД 3	41 (48,24%)	11 (22,45%)	30 (83,33%)	< 0,0001
Соблюдение протокола более 80%	59 (69,41%)	42 (85,71%)	17 (47,22%)	0,0001
<i>Немодифицируемые факторы</i>				
Печеночные ферменты, АЛТ (> 100 Ед/л)	15 (17,65%)	8 (16,33%)	7 (19,44%)	0,920
Уровень АЛТ на 3-и сутки	89,29 (151,41) 45 (10–1170)	95,15 (181,82) 45 (10–1170)	81,32 (97,8) 48,25(11,8–440)	0,756
Печеночные ферменты, АСТ (> 100 Ед/л)	13 (15,29%)	6 (12,24%)	7 (19,44%)	0,543
Уровень АСТ на 3-и сутки	53,48 (51,34) 37,3 (8,6–333,7)	53,43 (56,19) 37,4 (10–333,7)	53,55 (44,67) 33,05(8,6–190,3)	0,993
Амилаза на 3-и сутки дренаж, > 200 Ед/мл	19 (22,35%)	7 (14,29%)	12 (33,33%)	0,068

Потенциальные факторы и компоненты, продемонстрировавшие статистическую значимость при простой логистической регрессии, были затем включены в модель множественной логистической регрессии.

Соответственно, по результатам простой логистической регрессии статистически значимыми предикторами успешного использования ПУВ являются: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ (1 сутки), отсутствие гипоальбуминемии на ПОД 3, удаление мочевого катетера на ПОД 1, раннее удаление дренажей (на ПОД 3–5), активизация на ПОД 1, начало перорального приема твердой пищи на ПОД 3–5, пролонгированная в/в инфузия (после ПОД 3). Модифицируемыми факторами, среди которых являются: коррекция гипоальбуминемии и отказ от рутинной пролонгированной инфузии после ПОД 3.

Данные представлены на форест-диаграмме (Рисунок 5).

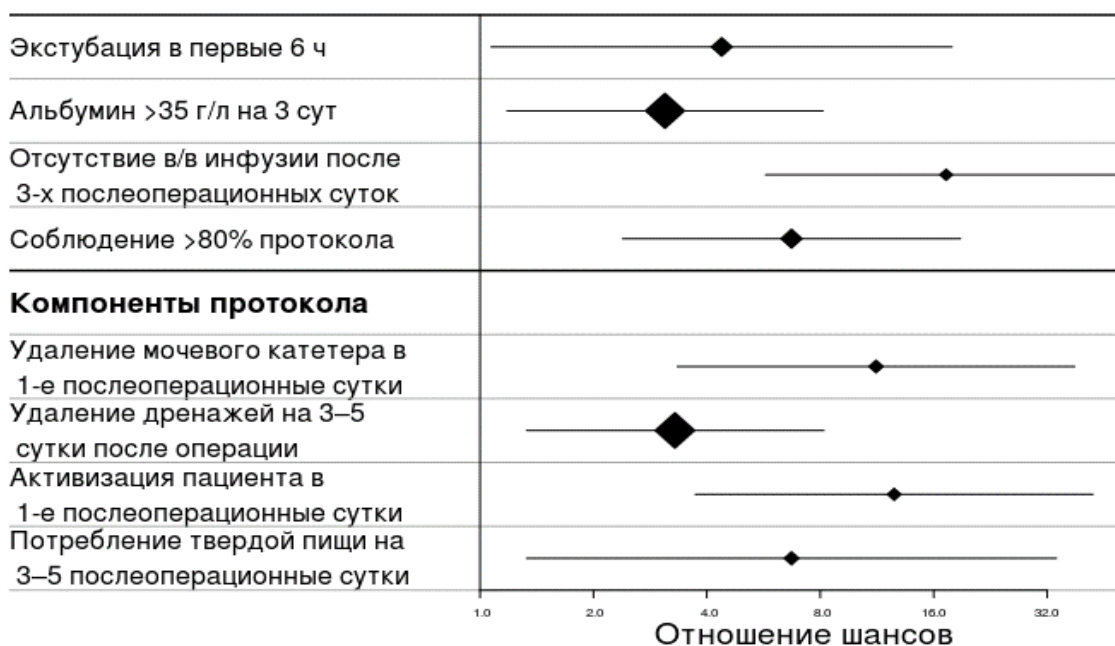
Модифицируемые факторы

Рисунок 5 – Форест-диаграмма влияния периоперационных факторов на успешную реализацию протокола ускоренного восстановления

По результатам множественной логистической регрессии значимыми факторами относительно успешной реализации протокола ускоренного восстановления являются активизация пациента в первые сутки после операции и прекращение рутинной внутривенной инфузии позднее третьего послеоперационного дня, в идеале, когда пациент возобновляет полноценный пероральный прием жидкостей (Таблица 18).

Таблица 18 – Факторы, влияющие на успех реализации ПУВ

Факторы	Простая логистическая регрессия		Множественная логистическая регрессия	
	ОШ (95%-й ДИ)	p	ОШ (95%-й ДИ)	p
Экстубация 6 ч	4,38 (1,07–17,9)	0,047	1,53 (0,15–15,9)	0,733
Активизация на ПОД 1	12,57 (3,73–42,34)	< 0,0001	5,05 (1,21–21,07)	0,0261
Отсутствие гипоальбуминемии на 3-и сутки (< 35 г/л)	3,096 (1,18–8,13)	0,034	1,86 (0,44–7,82)	0,215
Удаление мочевого катетера на ПОД 1	11,25 (3,34–37,86)	< 0,0001	1,89 (0,35–10,35)	0,147

Продолжение таблицы 18

Удаление дренажей ПОД 3–5	3,29 (1,33–8,18)	0,009	1,67 (0,43–6,41)	0,516
Твердая пища на ПОД 3–5	6,71 (1,33–33,88)	0,016	0,87 (0,11–6,73)	0,927
Отсутствие внутривенной инфузии после ПОД 3	17,27 (5,73–52,09)	< 0,0001	11,35 (3,34–38,65)	0,0001
Соблюдение протокола более 80%	6,71 (2,39–18,85)	0,0001	1,44 (0,35–5,95)	0,491

4.4. Связь реализации значимых компонентов протокола с ранней экстубацией

Важнейшими элементами протокола ускоренного восстановления, которые стремились реализовать в раннем послеоперационном периоде, являются раннее прекращение искусственной вентиляции легких – то есть экстубация пациента на операционном столе или в раннем послеоперационном периоде, ранняя активизация, мультимодальная анальгезия и раннее начало энтерального питания. Возможность ранней экстубации позволяет начать активизацию пациента с первых суток, что в дальнейшем оказывает влияние на скорость восстановления физической активности и сокращение числа ИВЛ-ассоциированных осложнений [2, 141–144].

Тактика раннего прекращения ИВЛ в основной группе пациентов позволила реализовать комплекс мер послеоперационной реабилитации в более ранние сроки.

В нашем исследовании частота экстубации в течение 6 ч после окончания операции статистически значимо различалась между группами с завершенным и не завершенным ПУВ ($p < 0,05$). При этом, экстубация в течение 6 ч после операции повышала шансы на ранний перевод пациентов из ОРИТ (ОШ 2,1; 95%-й ДИ 2,1–39,1; $p = 0.003$). Кроме того, при анализе факторов, влияющих на раннюю активизацию пациента, нами была выявлена сильная связь с переводом из ОРИТ на 1-е сутки (коэффициент ассоциации $\Phi = 0,97$; $p < 0.0001$). Ранний перевод из ОРИТ также повышал шансы начала приема твердой пищи к ПОД 3 (ОШ 13,8; 95%-й ДИ 2,6–73,2; $p = 0,002$).

Для изучения факторов, способных повлиять на раннюю экстубацию пациента, был выполнен регрессионный анализ. В модель были внесены интраоперационные показатели: продолжительность операции и объем кровопотери. Результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Факторы, влияющие на раннюю экстубацию

<i>Факторы</i>	<i>Простая логистическая регрессия</i>		<i>Множественная логистическая регрессия</i>	
	ОШ (95%-й ДИ)	p	ОШ (95%-й ДИ)	p
Длительность операции 300±30 мин	2,6 (1,1–6,3)	0,035	4,0 (1,3–12,4)	0,016
Кровопотеря до 500 мл	5,4 (0,6–50,6)	0,138	5,0 (0,5–50)	0,169

Согласно полученным данным независимым фактором, влияющими на возможность ранней экстубации, являются длительность оперативного вмешательства. То есть, подготовка мультидисциплинарной команды с отработкой внутри командного взаимодействия на постоянной основе, может рассматриваться как фактор, способный внести значимый вклад в успешную реализацию ПУВ.

4.5. Связь полноты реализации протокола ускоренного восстановления с формированием осложнений

Был выполнен анализ связи осложнений с успехом и полнотой реализации протокола ускоренного восстановления. В группе успешно завершено протокола, в отличии от группы с незавершенным ПУВ, значимых осложнений зарегистрировано не было (0 vs. 44,4%, $p < 0,0001$). Результаты простой логистической регрессии показали, что отсутствие осложнений повышает шансы на завершение ПУВ (ОШ 42,5, 95% ДИ 8,98 -201,23, $p < 0,0001$) и соблюдение протокола $>80\%$ (ОШ 6,98, 95% ДИ 2,139-22,78, $p = 0,0013$). Отсутствие значимых осложнений также повышает шансы на соблюдение протокола $>80\%$ (ОШ 18,67, 95% ДИ 4,64-75,16, $p < 0,0001$).

При анализе структуры осложнений было выявлено, что на завершение ПУВ статистически значимо влияли раневые осложнения (ОШ 11,58, 95% ДИ 1,36-99,01, $p=0,025$), формирование внутрибрюшных абсцессов (ОШ 13,71, 95% ДИ 1,63-115,46, $p=0,016$) и панкреатической фистулы (ОШ 7,83, 95% ДИ 1,57-38,94, $p=0,012$). В то же время полнота реализации протокола ($<80\%$) была связана с развитием внутрибрюшных кровотечений (ОШ 8,29, 95% ДИ 1,99 -34,64, $p=0,004$) и раневыми осложнениями (ОШ 8,55, 95% ДИ 1,59-45,85, $p=0,012$). Развитие пневмонии, формирование желчного свища, несостоятельность ГЭА и гастростаз не оказывали значимого влияния ни на завершение ПУВ, ни на полноту реализации протокола.

Полученные результаты приводят к выводу, что, если отмеченные причинно-следственные связи включают изменяемые факторы риска, уход за пациентом может быть индивидуализирован для максимального соблюдения протокола ПУВ и, следовательно, улучшения результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия протокола ускоренного восстановления (ERAS) пациентов, перенесших обширные операции на органах брюшной полости, направлена на снижение продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение числа послеоперационных осложнений и повторных госпитализаций.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность протокола ERAS в хирургической панкреатологии в отношении ранней активизации, ускоренной реабилитации и выписки из стационара [145–147].

Наибольший уровень доказательности для успешной реализации протокола ERAS был получен у пяти компонентов: поддержание нормотермии, мультимодальное обезболивание, протоколы антибактериальной и тромбопрофилактики, и предоперационная нутритивная поддержка для пациентов с потерей веса более 15%. Также было отмечено, что максимальный клинический эффект при реализации протокола ускоренного восстановления следует ожидать у пациентов, которые прошли комплексное предоперационное обследование, компенсацию сопутствующих заболеваний и коррекцию нутритивной недостаточности [12, 110, 145].

В связи с этим, актуальным представляется настоящее ретроспективное исследование, в основу которого положен анализ результатов лечения 111 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в период с января 2014 г. по декабрь 2019 г. Также нами предложен способ оптимизации реабилитации пациентов путем выявления модифицированных факторов и оценки значимости компонентов протокола ускоренного восстановления, влияющих на успех его реализации.

Сформированные группы пациентов – основная, периоперационное ведение в которой проводилось с учетом протокола ускоренного восстановления в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. (85 пациентов), и контрольная – ведение пациентов осуществлялось по традиционному протоколу (26 пациентов), в период с января 2014 г. по декабрь 2015 г.

В основной группе было 38 (44,7%) мужчин и 47 (55,3%) женщин. В контрольной группе мужчин было 12 (46,2%), женщин – 14 (53,8%) ($p = 0,887$). Средний возраст в сравниваемых группах, как и в подгруппах статистически значимо не отличался.

Большая часть пациентов в группах и в подгруппах имели сопутствующие заболевания, статистически значимых различий между группами и подгруппами не выявлено. В основном, в группах были пациенты со статусом III по шкале ASA – 81 (95,3%) пациентов в 1-й и 26 (100%) пациент – во 2-й группе ($p = 0,339$). Физикальный статус по ECOG у всех пациентов основной и контрольной групп составлял 0-1 балл.

Также группы и подгруппы были сопоставимы по всем клиническим характеристикам, что делало возможной и корректной дальнейшую статистическую обработку.

Предоперационная оценка и коррекция нутритивного статуса являлись неотъемлемой частью протокола ускоренного восстановления. Наличие нутритивной недостаточности перед оперативным вмешательством значительно повышает частоту послеоперационных осложнений и затрудняет реализацию протокола ускоренного восстановления [102, 110, 148]. В то время как соблюдение рекомендаций протоколов ESPEN и ASPEN доказанно снижает частоту инфекционных и хирургических осложнений, ускоряет процесс послеоперационного восстановления [101, 149].

Всем пациентам с нутритивной недостаточностью на предоперационном этапе была проведена ее коррекция, в результате чего был отмечен положительный клинико-лабораторный эффект, который определялся нормализацией уровня общего белка, альбумина и стабилизацией веса – у 96,4% пациентов основной группы. Обращает на себя внимание статистически значимая разница ($p = 0,008$) между группами в предоперационном уровне белка. Это можно объяснить недостаточной предоперационной подготовкой в группе с традиционным протоколом.

Периоперационный период пациентов был разделен на предоперационный, интраоперационный и послеоперационный с соответствующими методами оценки состояния пациентов и результатами имплементации элементов протокола.

В группе традиционного лечения большинство пациентов не проходили тщательный предоперационный аудит, подвергались предоперационной механической очистке кишечника, предоперационному голоданию, оценка нутритивного статуса до операции не проводилась.

В период нахождения в стационаре в день операции всем пациентам основной группы (не страдающим сахарным диабетом) давали 300 мл 10%-го раствора глюкозы за 2–3 часа до операции, за 12 часов до операции с целью профилактики тромбоэмболических осложнений подкожно вводилось 0,3 мл надропарина кальция, использовались компрессионные чулки 1 степени компрессии, надеваемые за 2 часа до операции.

Учитывая локализацию опухолевого процесса традиционно всем пациентам, была выполнена стандартная панкреатодуоденальная резекция с D2 лимфодиссекцией. В группе ускоренного восстановления нами использовался модифицированный анастомоз по Блумгарту со стентированием панкреатического протока с последующим дренированием непосредственно только зоны анастомоза двумя дренажами Джексона – Пратта. В то время как в контрольной группе не было стандартизации по формированию анастомозов и дренированию.

Длительность оперативных вмешательств при сравнении основной и контрольной групп составила $341,4 \pm 82,4$ минуты и $321,0 \pm 67,4$ минут соответственно ($p = 0,252$). Объем интраоперационной кровопотери был значительно больше в группе традиционного лечения и составил $321,15 \pm 155,0$ мл против $248,24 \pm 214,0$ мл ($p = 0,004$). Обширная кровопотеря во время операции увеличивает стресс-ответ, а также влечет за собой необходимость переливания крови, оба фактора оказывают иммунодепрессивное действие и увеличивают частоту септических осложнений [134, 135].

Важнейшими компонентами протокола ускоренного восстановления, которые стремились реализовать в раннем послеоперационном периоде, являются экстубация пациента на операционном столе или в раннем послеоперационном периоде, ранняя активизация, мультимодальная анальгезия и ранее начало энтерального

питания. По мнению Н. Kehlet и соавт. при применении ERAS-программ в абдоминальной хирургии важно содружественное воздействие всех составляющих реабилитационного прокола, что доказано повышает клиническую эффективность послеоперационного восстановления [2, 129, 150, 151]. Возможность ранней экстубации – залог скорейшего начала реализации протокола ускоренного восстановления, а также, по нашим данным, является предиктором ранней выписки из стационара ($p = 0,047$). Таким образом в основной группе 87,06% пациентов были экстубированы в ближайшем послеоперационном периоде. Тактика раннего прекращения ИВЛ в основной группе пациентов позволила реализовать комплекс мер послеоперационной реабилитации в более ранние сроки. После операции все пациенты находились под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии, предпочтительным считался перевод в профильное хирургическое отделение в течение первых суток.

При анализе факторов, влияющих на раннюю активизацию пациента, была выявлена сильная связь с переводом из ОРИТ на первые сутки (коэффициент ассоциации $\Phi = 0,97$; $p < 0,0001$), который, в свою очередь, был связан с ранней экстубацией пациента (ОШ 2,1; 95%-й ДИ 2,1–39,1; $p = 0,003$). Ранний перевод из ОРИТ, также повышал шансы начала приема твердой пищи к третьему послеоперационному дню (ОШ 13,8; 95%-й ДИ 2,6–73,2; $p = 0,002$).

Для выявления факторов, способных повлиять на раннюю экстубацию пациента, был выполнен регрессионный анализ. В модель, помимо интраоперационных показателей (продолжительность операции и объем кровопотери), был введен параметр анестезиологического пособия, под которым подразумевали нахождение анестезиолога в составе мультидисциплинарной команды по ускоренной реабилитации.

Согласно полученным данным независимыми факторами, влияющими на возможность ранней экстубации, являются длительность оперативного вмешательства и нахождение в составе мультидисциплинарной команды подготовленного анестезиолога, обеспечивающего соблюдение компонентов анестезиологического протокола (ОШ 13; 95%-й ДИ 3,6–46,3; $p < 0,0001$). То есть подготовка мультидисци-

плинарной команды с отработкой внутри командного взаимодействия на постоянной основе, может рассматриваться как фактор, способный внести значимый вклад в успешную реализацию ПУВ.

На необходимость ранней активизации акцентируют внимание все исследователи, популяризирующие внедрение протокола ускоренного восстановления в рутинную клиническую практику. Адекватное обезболивание – один из важных компонентов протокола ускоренного восстановления, которое способствует ранней активизации пациента. Поэтому проводилась оценка болевого синдрома, начиная со дня операции, при помощи визуально-аналоговой 10-балльной шкалы. Интенсивность боли снижалась в динамике, к 3-м суткам была отмечена как умеренная, а на 5-е и 7-е сутки была слабой, при этом к 5-м суткам было отключено эпидуральное обезболивание с последующим переходом на терапию НПВС. В качестве обезболивания использовался протокол мультимодальной аналгезии, который предполагает отказ от опиоидных анальгетиков, имеющих ряд недостатков (тошнота, угнетение перистальтики кишечника).

Так, к третьим суткам в основной группе было активизировано 83,53% ($n = 71$), а в контрольной – 19,23% ($n = 5$) ($p < 0,0001$), к седьмым суткам – 87,06% пациентов ($n = 74$) основной группы, а в контрольной – лишь 34,62% ($n = 9$) ($p < 0,0001$).

Наряду с вышеперечисленными компонентами, также одним из важнейших компонентов протокола ускоренного восстановления является раннее энтеральное питание. В основной группе делался акцент на раннее энтеральное питание с первых послеоперационных суток: пациентам назначалось сиппинговое питание в совокупности с парентеральным до третьего послеоперационного дня. Противопоказанием к раннему пероральному питанию являлся гастростаз, толерантный к проводимой терапии, послеоперационный панкреатит. Применение тактики раннего энтерального питания не привело к увеличению частоты послеоперационных осложнений, в том числе гастростаза, что также свидетельствует о его безопасности.

Полученные данные доказывают, что традиционный послеоперационный протокол не был направлен на ранний перевод из ОРИТ, отказ от использования опиоидных анальгетиков, а включал назогастральную декомпрессию до 3–5-го дня, жидкие напитки с 3–5 суток и прием твердой пищи только с 7-го дня после операции. Не существовало установленных правил для активизации пациентов, ограничения послеоперационной инфузионной терапии, а также сроков удаления дренажей.

Послеоперационные осложнения в двух группах включали в себя задержку опорожнения желудка (гастростаз), панкреатическую фистулу, желчный свищ, несостоятельность гастроэнтероанастомоза, внутрибрюшное кровотечение, раневые осложнения, формирование внутрибрюшных абсцессов, пневмонию и другие (сосудистые тромбозы, ишемия и некроз сегментов печени, асцит. Все осложнения были распределены с учетом классификации Clavien – Dindo. Частота послеоперационных осложнений была незначительно выше в группе традиционного лечения и составила 65,4% против 56,5% в группе с протоколом ПУВ ($p = 0,420$). В том числе частота послеоперационных осложнений была сопряжена с объемом интраоперационной кровопотери, которая была значительно больше в группе традиционного лечения и составила $321,15 \pm 155,0$ мл против $248,24 \pm 214,0$ мл ($p = 0,004$). Частота осложнений Clavien – Dindo IV, которые считаются клинически значимыми и приводят к повторной операции, в группе традиционного лечения была значительно выше – 19,2% против 4,7% в группе с ПУВ ($p = 0,015$).

В результате мы получили статистически значимое снижение продолжительности госпитализации для группы с протоколом ускоренного восстановления: $13,4 \pm 7,6$ дней против $16,5 \pm 7,5$ ($p = 0,015$), без роста послеоперационной летальности (8,2% против 7,7%; $p = 1$). Незначительная разница отмечена в частоте повторной операции (18,8% против 30,8%; $p = 0,305$) и повторной госпитализации в 30-дневный период (6,4% против 20,8%; $p = 0,052$) в обеих группах.

Проведенное нами исследование показало, что внедрение протокола ускоренного восстановления достоверно снижает послеоперационный койко-день, обеспечивает раннюю активизацию и более быстрое восстановление перистальтики в раннем послеоперационном периоде по сравнению с традиционным ведением, а также

способствует снижению числа значимых послеоперационных осложнений, не увеличивая послеоперационную летальность и частоту повторной госпитализации.

После внедрения в лечебную практику протокола ускоренного восстановления в абдоминальной хирургии актуальным стал вопрос по поиску факторов, влияющих на успех реализации данных программ [19, 87, 152–154].

Именно путём выявления значимых модифицируемых факторов планируется оптимизация протокола ускоренного восстановления.

Основной оценкой успешного использования протокола ускоренного восстановления является сокращение продолжительности госпитализации после хирургического лечения – послеоперационный койко-день. Именно по этому показателю можно судить о том, насколько используемый протокол периоперационного ведения пациентов эффективен с позиций раннего восстановления физиологических показателей, физической активности и послеоперационной реабилитации. Также немаловажным остается факт отсутствия повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки, что косвенно свидетельствует о полном выздоровлении после перенесённого хирургического вмешательства. Таким образом, критериями успешной реализации протокола считалось: выписка в течение 15 суток от момента операции, отсутствие повторной госпитализации в стационар после выписки, отсутствие 30-дневной летальности.

Для определения предикторов успешного использования ПУВ все оцениваемые при сравнительном анализе исследуемых групп параметры были разделены на факторы и компоненты. Компонентами считались применяемые параметры протокола ускоренного восстановления: углеводная нагрузка перед операцией, раннее удаление/отказ от НГЗ, удаление мочевого катетера на ПОД 1, удаление дренажей ПОД 3–5, мультимодальное обезболивание, активизация на ПОД 1, жидкое питье ПОД 1, твердая пища на ПОД 3–5, нутритивная поддержка после операции. К факторам относили периоперационные показатели пациента. В свою очередь, факторы были разделены на модифицируемые, на которые можно повлиять в ходе лечения и немодифицируемые – то есть те, которые нельзя изменить. К модифицируемым факторам относятся: ASA, ИМТ, ECOG, p-POSSUM, сопутствующие заболевания,

предоперационный уровень гемоглобина, общего белка и альбумина, продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери, наличие на ПОД 3 анемии, гипоальбуминемии, время экстубации, перевод из ОРИТ, использование соматостатина, прекращение в/в инфузии после ПОД 3, соблюдение протокола $> 80\%$. К немодифицируемым – пол, возраст, предоперационная билиарная декомпрессия, локализация опухоли, предоперационная химиотерапия, наличие сосудистого этапа, диаметр ГПП, плотность железы.

Для анализа и поисков предикторов успешной реализации протокола ускоренного восстановления пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа пациентов, у которых протокол ускоренного восстановления был успешно применен – 49 пациентов, вторая подгруппа – 36 пациентов, у которых протокол не завершен.

Общая частота послеоперационных осложнений была значительно выше в группе неуспешного использования ПУВ и составила 94,44% против 28,57% в группе с успешным ПУВ ($p < 0,0001$). В том числе, частота осложнений Clavien – Dindo IIIb-IV, которые считаются клинически значимыми и приводят к повторной операции, в группе неуспеха была значительно выше ($p < 0,05$). В частности, среди таких осложнений оказались формирование панкреатической фистулы, внутрибрюшные кровотечения, раневые осложнения и абсцессы брюшной полости ($p < 0,05$). Соответственно, мы получили статистически значимое снижение продолжительности госпитализации для группы с успешным использованием ПУВ: $9,04 \pm 2,45$ дней против $19,36 \pm 8,21$ ($p < 0,0001$).

Был выполнен анализ связи осложнений с успехом и полнотой реализации протокола ускоренного восстановления. В группе успешно завершенного протокола, в отличие от группы с незавершенным ПУВ, значимых осложнений зарегистрировано не было (0 против 44,4%; $p < 0,0001$). Результаты простой логистической регрессии показали, что отсутствие осложнений повышает шансы на завершение ПУВ ($p < 0,0001$) и соблюдение протокола $> 80\%$ ($p = 0,0013$). Отсутствие значимых осложнений также повышает шансы на соблюдение протокола более 80% ($p < 0,0001$).

При анализе структуры осложнений было выявлено, что на завершение ПУВ статистически значимо влияли раневые осложнения ($p = 0,025$), формирование внутрибрюшных абсцессов ($p = 0,016$) и панкреатической фистулы ($p = 0,012$). В то же время полнота реализации протокола (менее 80%) была связана с развитием внутрибрюшных кровотечений ($p = 0,004$) и раневыми осложнениями ($p = 0,012$). Развитие пневмонии, формирование желчного свища, несостоятельность ГЭА и гастростаз не оказывали значимого влияния ни на завершение ПУВ, ни на полноту реализации протокола.

При сравнительном анализе групп мы получили статистически значимую разницу по следующим параметрам: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ (1 сутки), отсутствие гипоальбуминемии на ПОД 5, удаление мочевого катетера на ПОД 1, раннее удаление дренажей (на ПОД 3–5), активизация на ПОД 1, начало перорального приема твердой пищи на ПОД 3–5, пролонгированная в/в инфузия (после ПОД 3).

Потенциальные факторы и компоненты, продемонстрировавшие статистическую значимость при простой логистической регрессии, были затем включены в модель множественной логистической регрессии.

Соответственно результатам простой логистической регрессии статистически значимыми предикторами успешного использования ПУВ являются: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ (1-е сутки), отсутствие гипоальбуминемии на ПОД 5, удаление мочевого катетера на ПОД 1, раннее удаление дренажей (на ПОД 3–5), активизация на ПОД 1, начало перорального приема твердой пищи на ПОД 3–5, пролонгированная в/в инфузия (после ПОД 3). Модифицируемыми факторами являются: коррекция гипоальбуминемии и отказ от рутинной пролонгированной инфузии после ПОД 3.

По результатам множественной логистической регрессии значимыми факторами относительно успешной реализации протокола ускоренного восстановления являются активизация пациента в первые сутки после операции и прекращение рутинной внутривенной инфузии позднее третьего послеоперационного дня, в идеале, когда пациент возобновляет полноценный пероральный прием жидкостей.

Тщательное обследование на предоперационном этапе, коррекция сопутствующей патологии и нутритивного статуса являются модифицируемыми дооперационными факторами. Детальная и отработанная хирургическая техника, направленная на снижение объема кровопотери и послеоперационных осложнений – модифицируемый интраоперационный фактор. Ранняя экстубация, активизация с первых суток, быстрое восстановление моторики ЖКТ, своевременная коррекция гипоальбуминемии в послеоперационном периоде и отказ от рутинной в/в инфузии, а также отсутствие значимых хирургических осложнений – послеоперационные факторы, способствующие успешной реализации протокола, ориентируясь на которые можно безопасно для пациента планировать раннюю выписку из стационара.

Полученные результаты еще раз подтверждают, что оптимизированный протокол ускоренного восстановления – это не просто набор элементов с доказанной эффективностью, а определенный способ их реализации в зависимости от конкретной клинической ситуации, состояния больного, работы мультидисциплинарной команды, включающей в себя хирурга, анестезиолога, реаниматолога, клинического фармаколога, специалиста ЛФК и медицинскую сестру.

Таким образом, реализация протокола ускоренного восстановления не зависит от того, использовались все компоненты протокола или нет. Выбор наиболее значимых компонентов и их применение способствует улучшению результатов лечения и ускоренному восстановлению больного, а воздействие на факторы-предикторы в периоперационном периоде повышает его эффективность.

Выводы

1. Клиническая эффективность протокола ускоренного восстановления доказана сокращением сроков госпитализации по сравнению с традиционным протоколом с $16,5 \pm 7,5$ до $13,4 \pm 7,6$ дней, $p = 0,015$, более ранней активизацией пациентов – на 3-и послеоперационные сутки в основной группе было активизировано 71 (83,53%) пациентов, в контрольной – 5 (19,23%), $p < 0,0001$, к 7-му послеоперационному дню в основной группе было активизировано 74 (87,06%) пациента, а в контрольной – лишь 9 (34,62%), ранним началом перорального питания и уменьшением интенсивности болевого синдрома.

2. Безопасность протокола подтверждается отсутствием увеличения числа осложнений и повторных госпитализаций. Общее число послеоперационных осложнений в группе с применением ПУВ составило 56,5%, в группе с традиционным протоколом – 65,4%, $p = 0,420$. Частота значимых осложнений (Clavien – Dindo IV) в группе традиционного лечения была значительно выше и составила 19,2% против 4,7% в группе с ПУВ ($p = 0,015$). Так же отмечена выраженная тенденция к снижению частоты повторной госпитализации в течение 30 дней в группе ускоренного восстановления, и составила 6,4% против 20,8% ($p = 0,052$).

3. По результатам проведенного статистического анализа компонентами, способствующими успешной реализации протокола ускоренного восстановления, являются: активизация и удаление мочевого катетера на 1-е сутки, раннее удаление дренажей на 3–5-е послеоперационные сутки, начало перорального приема твердой пищи к 3–5-му послеоперационному дню.

4. По результатам проведенного статистического анализа факторами, способствующими эффективной реализации компонентов протокола ускоренного восстановления, являются: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ на 1-е сутки, уровень альбумина сыворотки крови ≥ 35 г/л к 3-му послеоперационному дню, прекращение в/в инфузии после 3-х суток.

Практические рекомендации

1. Протокол ускоренного восстановления рекомендован в качестве метода периоперационного ведения пациентов после панкреатодуоденальной резекции в специализированных стационарах.

2. Для адекватной реализации протокола ускоренного восстановления следует вовлекать в периоперационный процесс всех членов мультидисциплинарной команды: врача – хирурга, анестезиолога и реаниматолога, специалистов ЛФК, клинических фармакологов.

3. Соматический статус пациентов, планируемых на хирургическое лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции с учетом ПУВ, требует комплексного подхода на дооперационном этапе – коррекция сопутствующей патологии, нутритивного статуса.

4. Основными компонентами протокола ускоренного восстановления пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию должны являться: мультимодальная аналгезия, ранняя активизация с первых послеоперационных суток, ранняя энтеральная нутритивная поддержка с расширением диеты к третьему послеоперационному дню, раннее удаление дренажей и мочевого катетера.

5. В качестве факторов, способствующих успешной реализации протокола ускоренного восстановления, использовать: адекватный предоперационный скрининг с последующей коррекцией сопутствующей патологии и нутритивного статуса, раннее прекращение инвазивной респираторной поддержки, ранний перевод из ОРИТ, контроль и коррекция гипоальбуминемии в послеоперационном периоде, прекращение рутинной в/в инфузии после третьих суток.

6. Использование наибольшего количества компонентов протокола ускоренного восстановления позволяет достигнуть максимального клинического эффекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БДС – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВАШ – визуальная аналоговая шкала оценки интенсивности болевого синдрома

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЭА – гастроэнтероанастомоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КТ ОГК и ОБП – компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости

ЛФК – лечебная физическая культура

НГЗ – назогастральный зонд

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПОД – послеоперационный койко-день

ПОГ – послеоперационный гастростаз

ПУВ – протокол ускоренного восстановления

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ТОХ – терминальный отдел общего желчного протока

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование

ASA – American society of anesthesiologists, операционно-анестезиологический риск по классификации американского общества анестезиологов

ASPEN – American association of parenteral and enteral nutrition, американская ассоциация парентерального и энтерального питания

ECOG – Eastern cooperative oncology group, балльная шкала оценки физического статуса онкологического больного

ERAS – Enhanced recovery after surgery, ускоренная послеоперационная реабилитация

ESPEN – European society for clinical nutrition and metabolism, европейская ассоциация клинического питания и метаболизма

ISGPF – International study group for pancreatic fistula, международная рабочая группа по изучению панкреатических фистул

ISGPS – International study group for pancreatic surgery, международная рабочая группа по хирургической панкреатологии

NRS-2002 – Nutritional risk screening, шкала скрининга нутритивного статуса

POSSUM – Physiological and operative severity score for enumeration of mortality and morbidity, шкала для прогнозирования риска послеоперационной летальности и осложнений

PGSGA – Patient Generated Subjective Global Assessment, субъективная глобальная оценка недостаточности питания

TAP-блок – Transversus abdominis plane, регионарная анестезия с введением анестетика под фасцию поперечной мышцы живота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet. DOI 10.1093/bja/78.5.606 // Br. J. Anaesth. 1997. № 78 (5).
2. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl. DOI 10.1016/S0140-6736(03)14966-5 // Lancet. 2003. № 362 (9399).
3. Basse, L. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care / L. Basse, J. E. Thorbøl, K. Løssl, H. Kehlet. DOI 10.1007/s10350-003-0055-0 // Dis. Colon. Rectum. 2004. № 47 (3).
4. Fearon, K. C. H. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection / K. C. H. Fearon, O. Ljungqvist, M. Von Meyenfeldt [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2005.02.002 // Clin. Nutr. 2005. № 24(3). P. 466–477.
5. Kehlet, H. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery / H. Kehlet, D. W. Wilmore. DOI 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a // Ann. Surg. 2008. № 248 (2).
6. Затевахин, И. И. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Fast track / под ред. И. И. Затевахиной; К. В. Лядова, И. Н. Пасечника. М. : НЭОТАР-Медиа, 2017. 208 с.
7. Mortensen, K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy / K. Mortensen, M. Nilsson, K. Slim [et al.]. DOI 10.1002/bjs.9582 // Br. J. Surg. 2014. № 101 (10).
8. Zatevakhin, I. I. Accelerated postoperative rehabilitation: multidisciplinary issue. Part 1 / I. I. Zatevakhin, I. N. Pasechnik, R. R. Gubaidullin [et al.]. DOI 10.17116/hirurgia201594-8 // Khirurgiya Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2015. № (9). P. 4.
9. Пиневи́ч, Д. Л. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления» / Л. Пиневи́ч, О. Г. Суконко, С. Л. Поляков [и др.] // Здоровоохранение. 2014. № 5. P. 34–48.
10. Затевахин, И. И. Программа ускоренного выздоровления в хирургии (fast track) внедрена. что дальше? / И. И. Затевахин, И. Н. Пасечник. DOI

- 10.24884/0042-4625-2018-177-3-70-75 // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2018. № 177 (3).
11. Пасечник, И. Н. Современные подходы к ускоренному восстановлению пациентов после хирургических вмешательств / И. Н. Пасечник, А. Г. Назаренко, Р. Р. Губайдуллин [и др.] // ДокторРу Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. 2015. № 15 (116). Р. 10–17. URL: [https://journaldoctor.ru/upload/iblock/9fa/Doctor.Ru_Anesthesiology_and_Critical_Care_Medicine_Medical_Rehabilitation_No15\(116\)-16\(117\)_2015_1.pdf](https://journaldoctor.ru/upload/iblock/9fa/Doctor.Ru_Anesthesiology_and_Critical_Care_Medicine_Medical_Rehabilitation_No15(116)-16(117)_2015_1.pdf).
 12. Melloul, E. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019 / E. Melloul, K. Lassen, D. Roulin [et al.]. DOI 10.1007/s00268-020-05462-w // World J. Surg. 2020. № 44 (7).
 13. Gustafsson, U. O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations / U. O. Gustafsson, M. J. Scott, W. Schwenk [et al.]. DOI 10.1007/s00268-012-1772-0 // World J. Surg. 2013. № 37 (2).
 14. Lassen, K. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2012 / K. Lassen, M. Coolsen [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.011 // Clin Nutr. 2012. № 31 (6).
 15. Gustafsson, U. O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 / U. O. Gustafsson, M. J. Scott, M. Hubner [et al.]. DOI 10.1007/s00268-018-4844-y // World J. Surg. 2019. № 43 (3).
 16. Хатьков, И. Е. Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт Fast-track Protocol for Laparoscopic Pancreatoduodenal Resection / И. Е. Хатьков, А. А. Хисамов, Р. Е. Израйлов, В. В. Цвиркун // Анналы Хирургической Гепатологии. 2014. № 19 (4). Р. 71–75.
 17. Kennedy, E. P. Initiation of a Critical Pathway for Pancreaticoduodenectomy at an

- Academic Institution the First Step in Multidisciplinary Team Building / E. P. Kennedy, E. L. Rosato, P. K. Sauter [et al.]. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.057 // J. Am. Coll. Surg. 2007. № 204 (5).
18. Montiel Casado, M. C. Experiencia de un programa de fast-track en la duodenopancreatectomía cefálica / M. C. Montiel Casado, F. Pardo Sánchez, F. Rotellar Sastre [et al.]. DOI 10.1016/j.ciresp.2010.03.007 // Cirugía Española. 2010. № 87 (6).
 19. Di Sebastiano, P. A modified fast-track program for pancreatic surgery: A prospective single-center experience / P. Di Sebastiano, L. Festa, A. De Bonis [et al.]. DOI 10.1007/s00423-010-0707-1 // Langenbeck's Arch. Surg. 2011. № 396 (3). P. 345–351.
 20. Bardram, L. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation / L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen [et al.]. DOI 10.1016/S0140-6736(95)90643-6 // Lancet. 1995. № 345 (8952).
 21. Halaszynski, T. M. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management / T. M. Halaszynski, R. Juda, D. G. Silverman. DOI 10.1097/01.CCM.0000122046.30687.5C // Crit. Care Med. 2004. № 32 (Supplement).
 22. Haines, T. P. Patient Education to Prevent Falls Among Older Hospital Inpatients / T. P. Haines, A.-M. Hill, K. D. Hill [et al.]. DOI 10.1001/archinternmed.2010.444 // Arch. Intern. Med. 2011. № 171 (6).
 23. Tønnesen, H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity / H. Tønnesen, H. Kehlet. DOI 10.1046/j.1365-2168.1999.01181.x // Br. J. Surg. 2002. № 86 (7).
 24. Sorensen, L. T. Abstinence From Smoking Reduces Incisional Wound Infection / L. T. Sorensen, T. Karlsmark, F. Gottrup. DOI 10.1097/01.SLA.0000074980.39700.31 // Ann. Surg. 2003. № 238 (1).
 25. Lee, A. Factors associated with failure of enhanced recovery protocol in patients undergoing major hepatobiliary and pancreatic surgery: A retrospective cohort study / A. Lee, C. H. Chiu, M. W. A. Cho [et al.]. DOI 10.1136/bmjopen-2014-005330 // BMJ Open. 2014. № 4 (7). P. 1–9.

26. Mahajna, A. Bowel Preparation Is Associated With Spillage of Bowel Contents in Colorectal Surgery / A. Mahajna, M. Krausz, D. Rosin [et al.]. DOI 10.1007/s10350-005-0073-1 // Dis. Colon. Rectum. 2005. № 48 (8).
27. Guenaga, K. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K. Guenaga, D. Matos, A. Castro [et al.]. DOI 10.1002/14651858.CD001544 // Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2003.
28. Miller, M. Gastric contents at induction of anaesthesia / M. Miller, H. Y. Wishart, W. S. Mimmo. DOI 10.1093/bja/55.12.1185 // Br. J. Anaesth. 1983. № 55 (12).
29. Lassen, K. Nutritional Support and Oral Intake after Gastric Resection in Five Northern European Countries / K. Lassen, C. H. C. Dejong, O. Ljungqvist [et al.]. DOI 10.1159/000089770 // Dig. Surg. 2005. № 22 (5).
30. Smith, M. D. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery / M. D. Smith, J. McCall, L. Plank [et al.]. DOI 10.1002/14651858.CD009161.pub2 // Cochrane Database Syst. Rev. 2014.
31. Ljungqvist, O. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading / O. Ljungqvist, J. Nygren, A. Thorell. DOI 10.1079/PNS2002168 // Proc. Nutr. Soc. 2002. № 61 (3).
32. Ljunggren, S. Insulin sensitivity and beta-cell function after carbohydrate oral loading in hip replacement surgery: A double-blind, randomised controlled clinical trial / S. Ljunggren, R. G. Hahn, T. Nyström. DOI 10.1016/j.clnu.2013.08.003 // Clin. Nutr. 2014. № 33 (3).
33. Jackson, R. S. Hyperglycemia Is Associated with Increased Risk of Morbidity and Mortality after Colectomy for Cancer / R. S. Jackson, R. L. Amdur, J. C. White, R. A. Macsata. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.016 // J. Am. Coll. Surg. 2012. № 214 (1).
34. Tryba, M. European practice guidelines: Thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia / M. Tryba. DOI 10.1016/S1098-7339(98)90144-4 // Reg. Anesth. Pain. Med. 1998. № 23 (6). P. 178–182.
35. Rasmussen, M. S. Prolonged thromboprophylaxis with Low Molecular Weight

- heparin for abdominal or pelvic surgery / M. S. Rasmussen, L. N. Jørgensen, Wille-P. Jørgensen. DOI 10.1002/14651858.CD004318.pub2 // Cochrane Database Syst. Rev. 2009.
36. Cuker, A. Development and use of clinical practice guidelines on venous thromboembolism / A. Cuker. DOI 10.1016/j.trsl.2020.05.002 // Transl. Res. 2020. № 225. P. 1–8.
 37. Lyman, G. H. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer / G. H. Lyman, A. A. Khorana, A. Falanga [et al.]. DOI 10.1200/JCO.2007.14.1283// J. Clin. Oncol. 2007. № 25 (34). P. 5490–5505.
 38. Fujita, S. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery / S. Fujita. DOI 10.1001/archsurg.142.7.657 // Arch. Surg. 2007. № 142 (7).
 39. Barie, P. S. Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery: A Must-Read, Must-Heed for Every Surgeon / P. S. Barie. DOI 10.1089/sur.2013.9995// Surg. Infect. (Larchmt.). 2013. № 14 (1). P. 5–7.
 40. Torossian, A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia / A. Torossian. DOI 10.1016/j.bpa.2008.07.006 // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2008. № 22 (4). P. 659–668.
 41. Esnaola, N. F. Perioperative Normothermia During Major Surgery: Is It Important? / N. F. Esnaola, D. J. Cole. DOI 10.1016/j.yasu.2011.03.007 // Adv. Surg. 2011. № 45 (1). P. 249–263.
 42. Carlisle, J. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting / J. Carlisle, C. A. Stevenson. DOI 10.1002/14651858.CD004125.pub2 // Cochrane Database of Systematic Reviews / J. Carlisle, ed. Chichester. UK : John Wiley & Sons, Ltd., 2006.
 43. Marret, E. Meta-analysis of epidural analgesia *versus* parenteral opioid analgesia after colorectal surgery / E. Marret, C. Remy, F. Bonnet. DOI 10.1002/bjs.5825 // Br. J. Surg. 2007. № 94 (6).

44. Melloul, E. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019 / E. Melloul, K. Lassen, D. Roulin [et al.]. DOI 10.1007/s00268-020-05462-w // World J. Surg. 2020. № 44 (7). P. 2056–2084.
45. Rodgers, A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised / A. Rodgers. DOI 10.1136/bmj.321.7275.1493 // BMJ. 2000. № 321 (7275).
46. Kaba, A. Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy / A. Kaba, S. R. Laurent, B. J. Detroz [et al.]. DOI 10.1097/00000542-200701000-00007 // Anesthesiology. 2007. № 106 (1).
47. Yndgaard, S. Subcutaneously Versus Subfascially Administered Lidocaine in Pain Treatment After Inguinal Herniotomy / S. Yndgaard, P. Hoist, K. Bjerre-Jepsen [et al.]. DOI 10.1213/00000539-199408000-00022 // Anesth Analg. 1994. № 79 (2).
48. Marret, E. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery / E. Marret, M. Rolin, M. Beaussier, F. Bonnet. DOI 10.1002/bjs.6375 // Br. J. Surg. 2008. № 95 (11).
49. Wongyingsinn, M. Intravenous Lidocaine Versus Thoracic Epidural Analgesia / M. Wongyingsinn, G. Baldini, P. Charlebois [et al.]. DOI 10.1097/AAP.0b013e31820d4362 // Reg. Anesth. Pain. Med. 2011. № 36 (3).
50. McDonnell, J. Transversus Abdominis Plane Block: A Cadaveric and Radiological Evaluation / J. McDonnell, B. Odonnell, T. Farrell [et al.]. DOI 10.1016/j.rapm.2007.03.011 // Reg. Anesth. Pain Med. 2007. № 32 (5).
51. Beaussier, M. Continuous Preperitoneal Infusion of Ropivacaine Provides Effective Analgesia and Accelerates Recovery after Colorectal Surgery / M. Beaussier, H. El'Ayoubi, E. Schiffer [et al.]. DOI 10.1097/01.anes.0000278903.91986.19 // Anesthesiology. 2007. № 107 (3).
52. Siddiqui, M. R. S. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block / M. R. S. Siddiqui, M. S. Sajid, D. R. Uncles [et al.]. DOI 10.1016/j.jclinane.2010.05.008 // J. Clin. Anesth. 2011. № 23 (1).
53. Wellge, B. E. Perioperatives Volumenmanagement / B. E. Wellge, C. J. Trepte, C.

- Zöllner [et al.]. DOI 10.1007/s00104-020-01134-6 // *Der Chir.* 2020. № 91 (2).
54. Simmons, J. W. Enhanced Recovery After Surgery: Intraoperative Fluid Management Strategies / J. W. Simmons, J. B. Dobyns, J. Paiste. DOI 10.1016/j.suc.2018.07.006 // *Surg. Clin. North Am.* 2018. № 98 (6). P. 1185–1200.
 55. Lobo, D. N. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes / D. N. Lobo, D. A. L. Macafee, S. P. Allison. DOI 10.1016/j.bpa.2006.03.004 // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006. № 20 (3).
 56. Lobo, D. N. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base / D. N. Lobo, M. G. Dube, K. R. Neal [et al.]. DOI 10.1054/clnu.2000.0154 // *Clin. Nutr.* 2001. № 20 (2).
 57. Corcoran, T. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery / T. Corcoran, J. E. Rhodes, S. Clarke [et al.]. DOI 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb // *Anesth Analg.* 2012. № 114 (3).
 58. Apfel, C. C. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting / C. C. Apfel, P. Kranke, L. H. J. Eberhart [et al.]. DOI 10.1093/bja/88.2.234 // *Br. J. Anaesth.* 2002. № 88 (2).
 59. Rüsç, D. Prospective application of a simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting / D. Rüsç, L. Eberhart, A. Biedler [et al.]. DOI 10.1007/BF03016526 // *Can. J. Anesth. Can d'anesthésie.* 2005. № 52 (5).
 60. Шельгин, Ю. А. Оптимизация периоперационного процесса у пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки (обзор литературы) / Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов // *Хирургия. Журнал им Пирогова.* 2015. № 4. P. 76–81.
 61. Habib, A. S. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials / A. S. Habib, H. E. El-Moalem, T. J. Gan. DOI 10.1007/BF03018234 // *Can. J. Anesth. Can. d'anesthésie.* 2004. № 51 (4).
 62. Karanicolas, P. J. The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy / P. J. Karanicolas, S. E. Smith, B. Kanbur [et al.]. DOI 10.1097/SLA.0b013e3181856024 // *Ann. Surg.* 2008. № 248 (5).

63. Klein, M. Increased Risk of Anastomotic Leakage with Diclofenac Treatment after Laparoscopic Colorectal Surgery / M. Klein, L. P. H. Andersen, T. Harvald [et al.]. DOI 10.1159/000193329 // Dig. Surg. 2009. № 26 (1).
64. Klein, M. Risk of anastomotic leakage in postoperative treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. Klein, I. Gögenur, J. Rosenberg // Ugeskr. Laeger. 2010. № 172 (22). P. 1660–1662.
65. Gorissen, K. J. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery / K. J. Gorissen, D. Benning, T. Berghmans [et al.]. DOI 10.1002/bjs.8691 // Br. J. Surg. 2012. № 99 (5).
66. Verma, R. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery / R. Verma, R. L. Nelson. DOI 10.1002/14651858.CD004929.pub3 // Cochrane Database Syst. Rev. 2007.
67. Cunningham, J. A prospective randomized trial of routine postoperative nasogastric decompression in patients with bowel anastomosis / J. Cunningham, W. J. Temple, J. M. Langevin, J. Kortbeek // Can. J. Surg. 1992. № 35 (6). P. 629–632.
68. Lei, W.-Z. Gastrointestinal decompression after excision and anastomosis of lower digestive tract / W.-Z. Lei. DOI 10.3748/wjg.v10.i13.1998 // World J. Gastroenterol. 2004. № 10 (13).
69. Racette, D. L. Is nasogastric intubation necessary in colon operations? / D. L. Racette, F. C. Chang, M. E. Trekell, G. J. Farha. DOI 10.1016/0002-9610(87)90233-9 // Am. J. Surg. 1987. № 154 (6).
70. Miedema, B. W. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility / B. W. Miedema, J. O. Johnson. DOI 10.1016/S1470-2045(03)01118-5 // Lancet Oncol. 2003. № 4 (6).
71. Nisanevich, V. Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery / V. Nisanevich, I. Felsenstein, G. Almogy [et al.]. DOI 10.1097/00000542-200507000-00008 // Anesthesiology. 2005. № 103 (1).
72. Chan, M. K. Y. Use of Chewing Gum in Reducing Postoperative Ileus After Elective Colorectal Resection: A Systematic Review / M. K. Y. Chan, W. L. Law. DOI 10.1007/s10350-007-9039-9 // Dis. Colon. Rectum. 2007. № 50 (12).

73. Lewis, S. J. Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials / S. J. Lewis, M. Egger, P. A. Sylvester, S. Thomas. DOI 10.1136/bmj.323.7316.773// BMJ. 2001. № 323 (7316).
74. Han-Geurts, I. J. M. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery / I. J. M. Han-Geurts, W. C. J. Hop, N. F. M. Kok [et al.]. DOI 10.1002/bjs.5753 // Br. J. Surg. 2007. № 94 (5).
75. Beattie, A. H. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients / A. H. Beattie. DOI 10.1136/gut.46.6.813 // Gut. 2000. № 46 (6).
76. Lidder, P. G. Systematic Review of Postdischarge Oral Nutritional Supplementation in Patients Undergoing GI Surgery / P. G. Lidder, S. Lewis, M. Duxbury, S. Thomas. DOI 10.1177/0884533609332175 // Nutr. Clin. Pract. 2009. № 24 (3).
77. Luckey, A. Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus / A. Luckey. DOI 10.1001/archsurg.138.2.206// Arch. Surg. 2003. № 138 (2).
78. Lassen, K. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery / K. Lassen. DOI 10.1001/archsurg.2009.170// Arch Surg. 2009. № 144 (10). P. 961.
79. Wind, J. Systematic review of enhanced recovery in colonic surgery / J. Wind, S. W. Polle, P. H. P. Fung Kon Jin. DOI 10.1002/bjs.5384 // Br. J. Surg. 2006. № 93 (7). P. 800–809
80. Henriksen, M. Enforced mobilization, early oral feeding, and balanced analgesia improve convalescence after colorectal surgery / M. Henriksen, M. Jensen, H. Hansen [et al.]. DOI 10.1016/S0899-9007(01)00748-1 // Nutrition. 2002. № 18 (2).
81. de Wilde, R. F. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality / R. F. de Wilde, M. G. H. Besselink, I. van der Tweel [et al.]. DOI 10.1002/bjs.8664 // Br. J. Surg. 2012. № 99 (3).
82. Ji, H.-B. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis / H.-B. Ji, W.-T. Zhu, Q. Wei [et al.]. DOI 10.3748wjg.v24.i15.1666 // World J Gastroenterol. 2018. № 24 (15).
83. Barton, J. G. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery / J. G. Barton.

- DOI 10.1016/j.suc.2016.07.003// Surg. Clin. North Am. 2016. № 96 (6).
84. Balzano, G. Fast-track recovery programme after pancreatoduodenectomy reduces delayed gastric emptying / G. Balzano, A. Zerbi, M. Braga [et al.]. DOI 10.1002/bjs.6324 // Br. J. Surg. 2008. № 95 (11). P. 1387–1393.
 85. Sun, Y. M. The Safety and Feasibility of Enhanced Recovery after Surgery in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: An Updated Meta-Analysis / Y. M. Sun, Y. Wang, Y. X. Mao, W. Wang. DOI 10.1155/2020/7401276 // Biomed. Res. Int. 2020. № 2020.
 86. Takagi, K. Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial / K. Takagi, R. Yoshida, T. Yagi [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2018.01.002 // Clin. Nutr. 2019. № 38 (1).
 87. Berberat, P. O. Fast track-different implications in pancreatic surgery / P. O. Berberat, H. Ingold, A. Gulbinas [et al.]. DOI 10.1007/s11605-007-0167-2 // J. Gastrointest. Surg. 2007. № 11 (7). P. 880–887.
 88. Pędziwiatr, M. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery / M. Pędziwiatr, J. Mavrikis, J. Witowski [et al.]. DOI 10.1007/s12032-018-1153-0// Med. Oncol. 2018. № 35 (6). P. 95.
 89. Lavu, H. Preoperative mechanical bowel preparation does not offer a benefit for patients who undergo pancreaticoduodenectomy / H. Lavu, E. P. Kennedy, R. Mazo [et al.]. DOI 10.1016/j.surg.2010.03.012 // Surgery. 2010. № 148 (2).
 90. Manning, B. J. Nasogastric intubation causes gastroesophageal reflux in patients undergoing elective laparotomy / B. J. Manning, D. C. Winter, G. McGreal [et al.]. DOI 10.1067/msy.2001.116029 // Surgery. 2001. № 130 (5).
 91. Fisher, W. E. Routine nasogastric suction may be unnecessary after a pancreatic resection / W. E. Fisher, S. E. Hodges, G. Cruz [et al.]. DOI 10.1111/j.1477-2574.2011.00359.x // HPB. 2011. № 13 (11).
 92. Roland C. L. Routine Nasogastric Decompression Is Unnecessary After Pancreatic Resections / C. L. Roland. DOI 10.1001/archsurg.2011.1260// Arch. Surg. 2012. № 147 (3).
 93. Conlon, K. C. Prospective Randomized Clinical Trial of the Value of Intraperitoneal

- Drainage After Pancreatic Resection / K. C. Conlon, D. Labow, D. Leung [et al.]. DOI 10.1097/00000658-200110000-00008 // Ann. Surg. 2001. № 234 (4).
94. Fisher, W. E. Pancreatic resection without routine intraperitoneal drainage / W. E. Fisher, S. E. Hodges, E. J. Silberfein [et al.]. DOI 10.1111/j.1477-2574.2011.00331.x // HPB. 2011. № 13 (7).
 95. Ljungqvist, O. Rhoads Lecture 2011 / O. Ljungqvist, E. Jonathan. DOI 10.1177/0148607112445580 // J. Parenter. Enter. Nutr. 2012. № 36 (4).
 96. Van den Berghe, G. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? / G. Van den Berghe, M. Schetz, D. Vlasselaers [et al.]. DOI 10.1210/jc.2009-0663 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. № 94 (9).
 97. Koti, R. S. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review / R. S. Koti, K. S. Gurusamy, G. Fusai, B. R. Davidson. DOI 10.1111/j.1477-2574.2010.00157.x // HPB. 2010. № 12 (3).
 98. Connor, S. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery / S. Connor, N. Alexakis, O. J. Garden [et al.]. DOI 10.1002/bjs.5107 // Br. J. Surg. 2005. № 92 (9).
 99. Alghamdi, A. A. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis / A. A., Alghamdi, A. M. Jawas, R. S. Hart // Can. J. Surg. 2007. Vol. 50.
 100. Lassen, K. Allowing Normal Food at Will After Major Upper Gastrointestinal Surgery Does Not Increase Morbidity / K. Lassen, J. Kjæve, T. Fetveit [et al.]. DOI 10.1097/SLA.0b013e31815cca68 // Ann. Surg. 2008. № 247 (5).
 101. Gianotti, L. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Pancreas / L. Gianotti, R. Meier, D. N. Lobo [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2009.04.003 // Clin. Nutr. 2009. № 28 (4).
 102. Hwang, D. W. Effect of Enhanced Recovery After Surgery program on pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial / D. W. Hwang, H. J. Kim, J. H. Lee [et al.]. DOI 10.1002/jhbp.641 // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2019.
 103. Ljungqvist, O. ERAS Enhanced Recovery After Surgery / O. Ljungqvist. DOI

- 10.1177/0148607114523451 // J. Parenter. Enter. Nutr. 2014. № 38 (5).
104. Pędziwiatr, M. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol Compliance improves outcomes: A prospective cohort study / M. Pędziwiatr, M. Kisialewski, M. Wierdak [et al.]. DOI 10.1016/j.ijssu.2015.06.087 // Int. J. Surg. 2015. № 21.
 105. Agarwal, V. Improved Outcomes in 394 Pancreatic Cancer Resections: the Impact of Enhanced Recovery Pathway / V. Agarwal, M. J. Thomas, R. Joshi [et al.]. DOI 10.1007/s11605-018-3809-7 // J. Gastrointest. Surg. 2018. № 22 (10).
 106. Kagedan, D. J. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence / D. J. Kagedan, M. Ahmed, K. S. Devitt, A. C. Wei. DOI 10.1111/hpb.12265 // HPB. 2015. № 17 (1).
 107. Williamsson, C. Sustainability of an Enhanced Recovery Program for Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy / C. Williamsson, T. Karlsson, M. Westrin [et al.]. DOI 10.1177/1457496918772375 // Scand. J. Surg. 2019. № 108 (1).
 108. Cao, Y. Impact of Enhanced Recovery After Surgery on Postoperative Recovery for Pancreaticoduodenectomy: Pooled Analysis of Observational Study / Y. Cao, H.-Y. Gu, Z.-D. Huang [et al.]. DOI 10.3389/fonc.2019.00687 // Front Oncol. 2019. № 9.
 109. Коваленко, В. А. Ускоренная послеоперационная реабилитация пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / В. А. Коваленко, В. К. Лядов, К. В. Лядов. DOI 10.17116/hirurgia2017840-46 // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017. № 8. Р. 40.
 110. Kobayashi, S. Risk factors for failure of early recovery from pancreatoduodenectomy despite the use of enhanced recovery after surgery protocols and a physical aging score to predict postoperative risks / S. Kobayashi, K. Segami, H. Hoshino [et al.]. DOI 10.1002/jhbp.540 // J. Hepatobiliary Pancreat .Sci. 2018. № 25 (4).
 111. Zhang, X. Y. Factors associated with failure of enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / X. Y. Zhang, X. Z. Zhang, F. Y. Lu [et al.]. DOI 10.1016/j.hbpd.2019.09.006 // Hepatobiliary Pancreat.

Dis Int. 2020. № 19 (1). P. 51–57.

112. Kobayashi, S. Risk factors for failure of early recovery from pancreatoduodenectomy despite the use of enhanced recovery after surgery protocols and a physical aging score to predict postoperative risks / S. Kobayashi, K. Segami, H. Hoshino [et al.]. DOI 10.1002/jhbp.540 // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2018. № 25 (4). P. 231–239.
113. Tankel, J. Enhanced Recovery Deviation and Failure After Pancreaticoduodenectomy: Causative Factors and Impact / J. Tankel, K. Sahnun, M. Neumann [et al.]. DOI 10.1016/j.jss.2019.07.055 // J. Surg. Res. 2020. № 245. P. 569–576.
114. Atkinson, T. M. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review / T. M. Atkinson, C. F. Andreotti, K. E. Roberts [et al.]. DOI 10.1007/s00520-015-2923-2 // Support Care Cancer. 2015. № 23 (12). P. 3645–3652.
115. Enestvedt, B. K. Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures? / B. K. Enestvedt, G. M. Eisen, J. Holub, D. A. Lieberman. DOI 10.1016/j.gie.2012.11.039 // Gastrointest. Endosc. 2013. № 77 (3). P. 464–741.
116. Mak, P. H. K. The ASA Physical Status Classification: Inter-observer Consistency / P. H. K. Mak, R. C. H. Campbell, M. G. Irwin. DOI 10.1177/0310057X0203000516 // Anaesth. Intensive Care. 2002. № 30 (5). P. 633–640.
117. Quinn, S. E. The Correlative Strength of Objective Physical Assessment Against the ECOG Performance Status Assessment in Individuals Diagnosed With Cancer / S. E. Quinn, C. E. Crandell, M. E. Blake [et al.]. DOI 10.1093/ptj/pzz192 // Phys. Ther. 2020. № 100 (3). P. 416–428.
118. Brusselaers, N. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research / N. Brusselaers, J. Lagergren. DOI 10.3414/ME17-01-0051 // Methods Inf. Med. 2017. № 56 (05). P. 401–406.
119. Quan, H. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries / H. Quan, B. Li, C. M. Couris [et al.]. DOI 10.1093/aje/kwq433 // Am. J. Epidemiol.

2011. № 173 (6). P. 676–682.
120. Kondrup, J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials / J. Kondrup, DOI 10.1016/S0261-5614(02)00214-5 // Clin. Nutr. 2003. № 22 (3). P. 321–336.
 121. Castillo-Martínez, L. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment / L. Castillo-Martínez, D. Castro-Eguiluz, E. T. Copca-Mendoza [et al.]. DOI 10.24875/RIC.18002524 // Rev. Investig. Clínica. 2018. № 70 (3).
 122. Lassen, K. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Lassen, M. M. E. Coolen, K. Slim [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.011 // Clin. Nutr. 2012. № 31 (6). P. 817–830.
 123. Tol, J. A. M. G. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / J. A. M. G. Tol, D. J. Gouma, C. Bassi [et al.]. DOI 10.1016/j.surg.2014.06.016 // Surgery. 2014. № 156 (3). P. 591–600.
 124. Li, Z. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis / Z. Li, A. Wei, N. Xia [et al.]. DOI 10.1038/s41598-020-74812-4 // Sci Rep. 2020. № 10 (1). P. 17896.
 125. Gilgien, J. Perioperative fluids and complications after pancreatoduodenectomy within an enhanced recovery pathway / J. Gilgien, M. Hübner, N. Halkic [et al.]. DOI 10.1038/s41598-020-74907-y // Sci. Rep. 2020. № 10 (1). P. 17898.
 126. Laks, S. Increased Intraoperative Vasopressor Use as Part of an Enhanced Recovery After Surgery Pathway for Pancreatectomy Does Not Increase Risk of Pancreatic Fistula / S. Laks, R. S. Isaak, P. D. Strassle [et al.]. DOI 10.1089/pancan.2018.0007 // J. Pancreat. Cancer. 2018. № 4 (1). P. 33–40.
 127. Shi, Y. Computed tomography-adjusted fistula risk score for predicting clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: Training and external validation of model upgrade / Y. Shi, F. Gao, Y. Qi [et al.]. DOI 10.1016/j.ebiom.2020.103096 // EBioMedicine. 2020. № 62. P. 103096.

128. Altman, A. D. Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care / A. D. Altman, L. Helpman, J. McGee [et al.]. DOI 10.1503/cmaj.180635 // Can. Med. Assoc. J. 2019. № 191 (17). P. E469–475.
129. Kehlet, H. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery / H. Kehlet, D. W. Wilmore. DOI 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a // Ann. Surg. 2008. № 248 (2). P. 189–198.
130. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet. DOI 10.1093/bja/78.5.606 // Br. J. Anaesth. 1997. № 78 (5). P. 606–617.
131. Kehlet, H. multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D. W. Wilmore. DOI 10.1016/S0002-9610(02)00866-8 // Am. J. Surg. 2002. № 183 (6). P. 630–641.
132. Ахтанин, Е. А. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе / Е. А., Ахтанин, А. Г. Кригер // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014. № 5. P. 79–83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033493>.
133. Ansari, D. Pancreaticoduodenectomy the transition from a low- to a high-volume center / D. Ansari, C. Williamsson, B. Tingstedt [et al.]. DOI 10.3109/00365521.2013.847116// Scand. J. Gastroenterol. 2014. № 49 (4). P. 481–484.
134. Böttger, T. C. Factors Influencing Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy: Critical Analysis of 221 Resections / T. C. Böttger, T. Junginger. DOI 10.1007/PL00013170 // World J. Surg. 1999. № 23 (2). P. 164–172.
135. Blumberg, N. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection / N. Blumberg, J. M. Heal // Arch. Pathol. Lab. Med. 1994. № 118 (4). P. 371–379. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166587>.
136. Berberat, P. O. Fast Track – Different Implications in Pancreatic Surgery / P. O. Berberat, H. Ingold, A. Gulbinas [et al.]. DOI 10.1007/s11605-007-0167-2 // J. Gastrointest. Surg. 2007. № 11 (7).
137. Goonetilleke, K. S. Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / K. S. Goonetilleke, A. K.

- Siriwardena // JOP. 2006. № 7 (1). P. 5–13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407613>.
138. Hur, H. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: A result of randomized clinical trial / H. Hur, S. G. Kim, J. H. Shim [et al.]. DOI 10.1016/j.surg.2010.10.003 // Surgery. 2011. № 149 (4). P. 561–568.
 139. Wente, M. N. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M. N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis [et al.]. DOI 10.1016/j.surg.2007.05.005 // Surgery. 2007. № 142 (5). P. 761–768.
 140. Wente, M. N. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) – An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition / M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi [et al.]. DOI 10.1016/j.surg.2007.02.001 // Surgery. 2007. № 142 (1). P. 20–25.
 141. Kehlet, H. Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery / H. Kehlet. DOI 10.1007/s00423-011-0790-y // Langenbeck's Arch Surg. 2011. № 396 (5).
 142. Kubitz, J. C. Establishment of an enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive heart valve surgery / J. C. Kubitz, L. Z. Schulte-Uentrop, C. Zoellner [et al.]. DOI 10.1371/journal.pone.0231378 // PLoS One. 2020. № 15 (4). Art. e0231378.
 143. McCarthy, C. Early Extubation in Enhanced Recovery from Cardiac Surgery / C. McCarthy, N. Fletcher. DOI 10.1016/j.ccc.2020.06.005 // Crit. Care Clin. 2020. № 36 (4). P. 663–674.
 144. Aniskevich, S. Fast track anesthesia for liver transplantation: Review of the current practice / S. Aniskevich. DOI 10.4254/wjh.v7.i20.2303 // World J. Hepatol. 2015. № 7 (20). P. 2303.
 145. Shah, O. J. Impact of centralization of pancreaticoduodenectomy coupled with fast track recovery protocol: a comparative study from India / O. J. Shah, S. A. Bangri, M. Singh [et al.]. DOI 10.1016/S1499-3872(16)60093-0 // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2016. № 15 (5). P. 546–552.
 146. Lof, S. Implementation of enhanced recovery after surgery for

- pancreatoduodenectomy increases the proportion of patients achieving textbook outcome: A retrospective cohort study / S. Lof, A. Benedetti Cacciaguerra, R. Aljarrah [et al.]. DOI 10.1016/j.pan.2020.05.018 // *Pancreatology*. 2020. № 20 (5). P. 976–983.
147. Dai, J. Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy A retrospective cohort study / J. Dai, Y. Jiang, D. Fu. DOI 10.1016/j.ijso.2017.01.089 // *Int. J. Surg.* 2017. № 39. P. 176–81.
 148. Grizas, S. A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy / S. Grizas, A. Gulbinas, G. Barauskas, J. Pundzius // *Medicina (Kaunas)*. 2008. № 44 (9). P. 678–686. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18971605>.
 149. Braga, M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition / M. Braga, O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon [et al.]. DOI 10.1016/j.clnu.2009.04.002// *Surgery. Clin. Nutr.* 2009. № 28 (4).
 150. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D. W. Wilmore. DOI 10.1016/S0002-9610(02)00866-8 // *Am. J. Surg.* 2002. № 183 (6).
 151. Kehlet, H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? / H. Kehlet. DOI 10.1111/anae.14860 // *Anaesthesia*. 2020. № 75 (S1).
 152. Montiel Casado, M. C. Experiencia de un programa de fast-track en la duodenopancreatectomía cefálica / M. C. Montiel Casado, F. Pardo Sánchez, F. Rotellar Sastre [et al.]. DOI 10.1016/j.ciresp.2010.03.007 // *Cir. Esp.* 2010. № 87(6). P. 378–384.
 153. Chaudhary, A. Early discharge after pancreatoduodenectomy: What helps and what prevents / A. Chaudhary, S. G. Barreto, S. D. Talole [et al.]. DOI 10.1097/MPA.0000000000000254 // *Pancreas*. 2015. № 44 (2). P. 273–278.
 154. Kobayashi, S. Risk factors for failure of early recovery from pancreatoduodenectomy despite the use of enhanced recovery after surgery protocols and a physical aging score to predict postoperative risks / S. Kobayashi, K. Segami, H. Hoshino [et al.]. DOI 10.1002/jhbp.540 // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018. № 25 (4). P. 231–239.

Приложения А (справочное)

Таблица А.1 – Оценка физического статуса онкологического больного по шкале ECOG

<i>Балльная оценка</i>	<i>Интерпретация</i>
0	Нормальная активность
1	Есть симптомы заболевания, но общее состояние ближе к нормальному
2	Более 50% дневного времени пациент проводит вне постели
3	Пациент нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени
4	Пациент не способен к самостоятельному обслуживанию

Таблица А.2 – Оценка степени операционно-анестезиологического риска по ASA

<i>Степень риска по ASA</i>	<i>Характеристика</i>
1	Здоровый пациент
2	Пациент с незначительными системными заболеваниями
3	Пациент с тяжелыми системными заболеваниями
4	Пациент с тяжелыми системными заболеваниями, которые представляют постоянную угрозу для жизни
5	Умиравший больной, который не выживет без операции
6	Пациенты с подтвержденной смертью мозга

Таблица А.3 – Шкала для определения индекса коморбидности Charlson

<i>Баллы</i>	<i>Болезни</i>
1	Инфаркт миокарда. Застойная сердечная недостаточность. Болезни периферических артерий. Цереброваскулярная болезнь. Деменция. Хроническое заболевание легких. Болезнь соединительной ткани. Язвенная болезнь. Поражение печени легкой степени тяжести. Сахарный диабет
2	Гемиплегия. Болезни почек умеренной и тяжелой степени. Сахарный диабет с поражением органов-мишеней. Злокачественная опухоль без метастазов. Лейкемия. Лимфомы
3	Поражение печени умеренной и тяжелой степени
6	Метастатические злокачественные опухоли СПИД

Примечание – Добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т. д.)

Таблица А.4 – Прогноз выживаемости с учетом индекса коморбидности Charlson

<i>Сумма баллов</i>	<i>10-летняя выживаемость, %</i>
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21
Более 5	15 и менее

Таблица А.5 – Оценка нутритивной недостаточности (NRS-2002): первичный скрининг

<i>Признак</i>	<i>Ответ</i>	
ИМТ менее 20,5 кг/м ² ?	Да	Нет
Отмечено ли снижение массы тела на протяжении последних 3 месяцев?	Да	Нет
Имелись ли ограничения в питании на протяжении последней недели?	Да	Нет
Тяжелое состояние пациента?	Да	Нет
<i>Примечание</i> – Ответ «да» хотя бы на один вопрос – расширенный скрининг. Ответ «нет» на все вопросы – еженедельный первичный скрининг в течение госпитализации		

Таблица А.6 – Оценка нутритивной недостаточности по шкале NRS-2002: финальный скрининг

<i>Нарушение питательного статуса</i>		<i>Тяжесть заболевания</i>	
Нет нарушений – 0 баллов	Нормальный питательный статус	Нет нарушений – 0 баллов	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл – легкое	Потеря массы более 5% за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50–75% от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл – легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет

Продолжение таблицы А.6

2 балла – умеренное	Потеря массы более 5% за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25–60% от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла – средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла – тяжелое	Потеря массы тела более 5% за 1 мес. Или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0–25% от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла – выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по шкале APACHE-II > 10)

Примечание – Общая сумма баллов: если возраст пациента 70 и более лет, то прибавить 1 балл к общей сумме; если более 3 баллов, то высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки; если менее 3 баллов, то повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки

Таблица А.7 – Степени выраженности нутритивной недостаточности

<i>Степени питательной недостаточности</i>	<i>Лёгкая</i>	<i>Средняя</i>	<i>Тяжёлая</i>
Альбумин, г\л	35–30	30–25	< 25
Общий белок, г\л	60–55	55–50	< 50
Лимфоциты, клеток в мл ³	1800–1500	1500–800	< 800
Дефицит массы, % от идеальной массы тела (рост –100)	11–10	21–30	> 30
Индекс массы тела, кг\м ²	19–17,5	17.5–15,5	<15,5

Таблица А.8 – Субъективная глобальная оценка недостаточности питания (PGSGA)

<i>Критерий</i>	<i>Норма</i>	<i>Недостаточность питания</i>	
		<i>умеренная</i>	<i>тяжелая</i>
Потеря веса за последние 6 мес.	потеря < 5%	5–10%	> 10%
Пищевой рацион	> 90% от необходимого	70–90%	< 70%
Диспепсия (тошнота, рвота, диарея)	нет	интермиттирующие	ежедневно > 2 раз
Функциональная активность	полная	снижена	прикован к постели

Продолжение таблицы А.8

Основное заболевание	ремиссия	вялотекущее течение	острое/обострение
Подкожный жир	норма	снижен	значительно снижен
Мышечная масса	норма	снижена	значительно снижена
Ортостатический отек	нет	слабый	выраженный
Асцит	нет	слабый	выраженный