

На правах рукописи

Козодаева Маргарита Вячеславовна

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

3.1.9 Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член – корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Сажин Александр Вячеславович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого хирургического факультета, профессор

Лядов Владимир Константинович

Доктор медицинских наук, профессор
Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка Российской Федерации, первый заместитель генерального директора

Берелавичус Станислав Валерьевич

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульфичовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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 (Kehlet H. et al., 2003; Basse L. et al., 2004; Берелавичус С. В. и соавт., 2017). 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 (Kehlet H. et al., 2008; Lassen K. et al., 2012). Протокол ускоренного восстановления (ПУВ, ERAS, Fast-track) представляет собой мультимодальный подход в лечении пациента на всех этапах периоперационного периода, направленный на повышение качества медицинской помощи (Пасечник И. Н. и соавт., 2015; Затевахин И. И. и соавт., 2018; Лядов В. К. и соавт., 2019) . В настоящее время во многих исследованиях доказана эффективность ПУВ при лечении пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) (Хатьков И. Е. с соавт., 2014; Sun Y. M. et al., 2020). Изначально считалось необходимым соблюдать полностью протокол для достижения желаемого эффекта, однако в последнее время появляется 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, 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 (Kobayashi S. et al., 2018; Sun Y. M. et al., 2020; Zhang X. Y. et al., 2020). Выявление модифицируемых факторов и воздействие на них в периоперационном периоде способны улучшить послеоперационное восстановление, что и определило актуальность проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

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 (Kehlet H. et al., 2003; Kehlet H. et al., 2009). Основными компонентами протокола являются: мультимодальное 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 (Fearon K. et al., 2005; Mortensen K. et al., 2014; Melloul E. et al., 2019). Впервые рекомендации для протокола ускоренного восстановления пациентов, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция, были опубликованы в 2012 году (Lassen K. et al., 2012).

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность и безопасность протокола ускоренного восстановления на всех этапах периоперационного лечения пациентов, перенесших панкреатодуоденальную 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 исследования

В результате проведенной научно-исследовательской работы оценена прогностическая эффективность факторов и компонентов протокола ускоренного восстановления при лечении пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. Выявлены модифицируемые факторы, на которые можно повлиять в ходе лечения с целью успешного завершения протокола ускоренного восстановления. Определен комплексный алгоритм периоперационного лечения пациентов, перенесших ПДР, включающий в том числе пред- и послеоперационное наблюдение, коррекцию сопутствующей патологии и нутритивного статуса.

Теоретическая и 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. Методология исследования включала в себя оценку клинической эффективности и безопасности протокола ускоренного восстановления и определение значимости компонентов и факторов на успех реализации протокола.

В основе исследования лежат принципы доказательной медицины. Проведен отбор больных и статистическая обработка результатов. При выполнении работы были использованы как общие, так и специальные методы исследования.

Основные 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 результатов исследования

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методик сбора и обработки информации, точных и соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сбор, хранение и первичная обработка данных осуществлялась в пакете программ Excel Microsoft Office; статистическую обработку полученных данных производили с применением программы Statistica 10 (StatSoft, Inc). Применены методы описательной статистики (сравнение показателей несвязанных выборок выполнялось с использованием U-критерия Манна – Уитни и критерия хи-квадрат), корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена, а также многофакторный регрессионный анализ.

Апробация диссертации

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: «Национальном хирургическом конгрессе» (Москва, 4–7 апреля 2017 г.); «Общероссийском хирургическом форуме с международным участием» (Москва, 3–6 апреля 2018 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллектива сотрудников хирургических отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова от «15» февраля 2022 года.

Личный вклад автора

Идея диссертационной работы и её реализация принадлежат автору, а именно: углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование научной работы, разработка подходов, сбор клинического материала (ассистенция на операциях, ведение пациентов в пред-, послеоперационном периоде, а так же на амбулаторном этапе в отдаленном периоде), анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, статическая обработка и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.9 – Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно 2, 3, 4 пунктам паспорта хирургия.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы внедрены и используются в лечебную практику хирургических отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, а также внедрены в программу преподавания ординаторам и аспирантам кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Публикации по теме диссертации

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 изложена на 101 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка использованных сокращений, приложения. Диссертация

иллюстрирована 19 таблицами, 5 рисунками. Указатель литературы включает 154 источника, из которых 12 отечественных и 142 зарубежных автора. Приложение включает 8 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на клинической 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 в отделении онкологии хирургического профиля ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к.м.н. Свет А.В.). В исследование включено 111 пациентов, оперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции в период с января 2014 года по декабрь 2019 года.

Основную группу исследования (n=85) составили пациенты, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция в период с января 2016 по декабрь 2019 гг. Послеоперационная реабилитация в основной группе проводилась согласно внедренному на клинической базе стандартному протоколу ускоренного восстановления, основной алгоритм которого изложен ниже.

Группу контроля (n=26) составили пациенты, которым ПДР была выполнена в период с января 2014 по декабрь 2015 гг. В периоперационном лечении контрольной группы пациентов обсуждаемый протокол ускоренной реабилитации не применялся. Использовался традиционный протокол, который не предполагал перевод из ОРИТ до 3-их суток, раннего энтерального питания, удаления дренажей на 3-5 сутки, ранней активизации пациентов и мультимодальной анальгезии.

Исследуемые параметры включали предоперационное обследование пациентов, послеоперационный период до выписки из стационара, оценку послеоперационных 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 основной группы были разделены на две подгруппы: 49 пациентов, у которых протокол ускоренного восстановления был успешно применен, и 36 пациентов – у которых протокол не завершен.

В качестве критериев успешного использования протокола ускоренного восстановления считали послеоперационный койко-день не более 15 суток и одновременное отсутствие повторной госпитализации в стационар (Kobayashi S. et al., 2018; Tankel J. et al., 2020).

Критерии включения: пациенты с резектабельным новообразованием головки поджелудочной железы или периампулярной зоны без признаков отдаленного метастазирования; физический статус пациентов по шкале ECOG 0-1 баллов (Eastern cooperative oncology group), степень операционно-анестезиологического риска по классификации американской ассоциации анестезиологов по ASA не более 3, что соответствует наличию компенсированных сопутствующих заболеваний; объем оперативного вмешательства – панкреатодуоденальная резекция со стандартным объемом лимфодиссекции.

Критерии исключения: физический статус пациентов по шкале ECOG 2 и более баллов 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.

Показаниями к оперативному вмешательству являлись: резектабельные злокачественные солидные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) (протоковая аденокарцинома, нейроэндокринная неоплазия); злокачественные новообразования большого дуоденального сосочка (БДС) и терминального отдела общего желчного протока (ТОХ).

В реализации протокола особое внимание уделялось не только выполнению каждой его составляющей, но и командному подходу, комплексному и одновременному воздействию всех его компонентов на каждом этапе лечения.

Основные компоненты протокола ускоренного восстановления:

– Предоперационный этап: предоперационное консультирование, компенсация сопутствующих заболеваний, коррекция нутритивного статуса, отказ от рутинной подготовки кишечника и предоперационного голодания, отказ от премедикации, применение углеводных смесей и прозрачных жидкостей за 2 ч до операции,

профилактика тромбоэмболических осложнений за 12 ч низкомолекулярными гепаринами (НМГ), эластическая компрессия нижних конечностей;

– Интраоперационный этап: антибиотикопрофилактика и обработка кожи, регионарная (эпидуральная) анальгезия, поддержание нормотермии, использование анестетиков короткого действия, ограничение периперационной инфузионной терапии, отказ от рутинной назогастральной интубации, дренирование зоны гепатикоюно- и панкреатоеюноанастомоза, перевод в ОРИТ;

– Послеоперационный период: перевод из ОРИТ на 1-е сутки, мультимодальное обезболивание, отказ от опиоидных анальгетиков, профилактика тошноты и рвоты, стимуляция кишечника, использование аналогов соматостатина (по показаниям); в первые сутки после операции: активизация пациента в пределах палаты, пероральное питье прозрачных жидкостей, углеводных смесей, удаление мочевого катетера; внутривенная инфузия кристаллоидных растворов в объеме 1 л, альбумина и парентерального питания до третьих суток; контроль лабораторных показателей, амилазы в дренаже на 1-е, 3-и и 5-е сутки; отказ от рутинной антибактериальной терапии, НМГ и эластическая компрессия н/к в качестве профилактики ВТЭО, ЛФК, КТ–контроль ОГК, ОБП с пероральным и в/в контрастированием и УЗАС-контроль на 5-е сутки, удаление дренажей (амилаза менее 300 Ед/мл, дебет менее 500 мл) на 3-5-е сутки, пероральное питание твердой пищей добавлением ферментов с 3-их суток, адекватное обезболивание, расширение активизации пациента более 4 ч/сут, к 5-7-м суткам полная мобилизация, расширение диеты до ЩД.

Планирование выписки осуществляется на 8-е сутки.

Критерии выписки: отсутствие гипертермии в течение 48 ч, адекватный контроль болевого синдрома при помощи НПВС (по ВАШ не более 3 баллов), диета без ограничений, полное восстановление моторики кишечника, регулярный стул, восстановление мобилизации как до операции, пероральный прием лекарственных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении статистического анализа были определены параметры для сравнения:

– дооперационные (пол, возраст, ИМТ, локализация опухоли, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний и нутритивной недостаточности, балльная оценка

физикального статуса и операционно–анестезиологического риска, лабораторные показатели – анемия, гипоальбуминемия);

– интраоперационные (продолжительность операции, кровопотеря, наличие комбинированных сосудистых резекций);

– послеоперационные (частота и тяжесть послеоперационных осложнений, повторные операции, сроки активизации, время начала приема твердой пищи, оценка болевого синдрома, лабораторные показатели, продолжительность госпитализации, повторная госпитализация).

Анализируемые группы были сопоставимы по характеру (патоморфологическим формам) основного заболевания (Таблица 1).

Таблица 1 – Локализация опухоли

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

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 пациентов превышал 60 лет: медиана возраста в основной группе соответствовала 63,04 годам, в контрольной — 61,77 году ($p > 0,588$). Преимущественно в группах были пациенты со статусом III по шкале ASA – 81 (95,3%) пациентов в 1-й и 26 (100%) пациентов – во 2-й группе ($p = 0,339$). Физикальный статус по ECOG у всех пациентов основной и контрольной групп составлял 0-1 балл. Большинство пролеченных пациентов относилось к пожилой возрастной группе, что определяло достаточно высокий уровень коморбидности. Так, сопутствующие заболевания были выявлены у 85,88% пациентов основной группы и 92,3% пациентов контрольной группы ($p = 0,513$). Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и респираторная патология. Медиана балльной оценки коморбидности по шкале Charlson была одинаковой в обеих группах и составила 5 (4; 6) в каждой из групп.

Таким образом, группы были сопоставимы по характеру и тяжести сопутствующей патологии, степени операционно-анестезиологического риска и

физикальному статусу. Это делало возможной и корректной статистическую обработку. Характеристика обследованных пациентов, включая демографические данные, соматический статус, предоперационные показатели и сопутствующую патологию, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов: демографические данные, соматический статус, предоперационные показатели, сопутствующая патология

Оцениваемые параметры	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=26)	p
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
ИМТ более 25 кг/м ²	36 (42,35%)	11 (42,31%)	1
Уровень общего белка г/л	70,3±7,1	65,9±7,9	0,008
Пациенты с анемией (Hb менее 100 г/л)	5 (5,88%)	2 (7,7%)	1
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

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 (Grizas S. et al., 2008; Kobayashi S. et al., 2018 c; Hwang D. W. et al.,

2019). В то время как соблюдение рекомендаций протоколов ESPEN и ASPEN доказанно снижает частоту инфекционных и хирургических осложнений, ускоряет процесс послеоперационного восстановления (Braga M. et al., 2009; Gianotti L. et al., 2009).

При первичном скрининге нутритивной недостаточности на основании клинико-анамнестических и лабораторных параметров при использовании шкалы NRS-2002 у 65 (76,5%) пациентов основной группы был констатирован дефицит питания. Всем пациентам с нутритивной недостаточностью проведена ее коррекция, в результате у всех пациентов, получавших предоперационную нутритивную поддержку, 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 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, надеваемые за 2 часа до подъема.

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 ($p = 0,252$). При сравнении групп статистически значимой разницы не выявлено.

Операция выполнялась под общей комбинированной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Всем пациентам интраоперационно устанавливался эпидуральный катетер для проведения многокомпонентной анестезии в послеоперационном периоде, центральный венозный, внутриартериальный и мочевого катетеры.

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

Полученные нами результаты показывают, что, начиная с 1-го дня послеоперационного периода пациенты основной группы, получающие мультимодальное обезболивание по использованному протоколу, не испытывали сильных болевых ощущений. Интенсивность боли снижалась в динамике, к 3-м суткам была отмечена как умеренная (3,5 [3; 4]), а на 5-е (2,0 [2; 3]) и 7-е сутки была слабой (1,0 [1; 0]), при этом к 5-м суткам было отключено эпидуральное обезболивание с последующим переходом на терапию НПВС. В контрольной группе послеоперационный период характеризовался более выраженным болевым синдромом, что является причиной замедления восстановления послеоперационной физической активности. Представленные в Таблице 3 данные свидетельствуют о статистически значимых различиях в сроках активизации между двумя группами.

Таблица 3 – Оценка восстановления физической активности в раннем послеоперационном периоде

Параметры активизации	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=26)	p
Активизация в пределах постели на 1-е сутки	62 (72,94%)	0	< 0,0001
Полная мобилизация в палате на 3-е сутки	71 (83,53%)	5 (19,23%)	< 0,0001
Полная мобилизация в отделении на 7-е сутки	74 (87,06%)	9 (34,62%)	< 0,0001

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

Все осложнения были распределены с учетом классификации Clavien – Dindo. В основной группе доминировали легкие осложнения (по Dindo – Clavien I-II), не требовавшие повторного хирургического лечения. В контрольной группе преобладали осложнения как легкой, так и тяжелой степени, требующие повторной операции (по Dindo – Clavien IIIb-IV). Частота осложнений Clavien – Dindo IV, которые считаются клинически значимыми и приводят к повторной операции с развитием полиорганной недостаточности, в группе традиционного лечения была значительно выше – 19,2% против 4,7% в группе с ПУВ ($p = 0,015$), что свидетельствует о безопасности применяемого протокола ускоренного восстановления. Полученные результаты стратификации послеоперационных осложнений представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien – Dindo

Степень тяжести осложнения	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=26)	p
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

Самым частым специфическим послеоперационным осложнением является послеоперационная панкреатическая фистула. Данное осложнение зарегистрировано у 12,9% пациентов основной группы и 26,9% пациентов контрольной группы без статистически значимой разницы ($p = 0,120$).

В результате применения протокола ускоренного восстановления 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%, $p = 0,305$), так же отмечена тенденция к снижению числа повторных госпитализаций в 30-дневный период (6,4% против 20,8%, $p = 0,052$) в обеих группах.

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 (Таблица 5).

Таблица 5 – Послеоперационные результаты: продолжительность госпитализации, летальность и повторная госпитализация

Оцениваемые параметры	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=26)	p
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

Еще одним практически значимым результатом явилось отсутствие увеличения послеоперационных кровотечений в основной группе – 12,9% и в группе контроля – 11,5% ($p > 0,999$). Это подтверждает, что внедрение протокола ускоренного восстановления не сопряжено с риском развития значимых послеоперационных осложнений.

При анализе послеоперационной летальности использовали показатель «30-дневная послеоперационная летальность», который является общепринятым при оценке послеоперационных реабилитационных программ, в том числе и в гепатопанкреатобилиарной хирургии. В основной группе показатель летальности составил 8,2% ($n = 7$), в контрольной 7,7% ($n = 2$; $p > 0,999$).

Таким образом, применение протокола ускоренного восстановления у пациентов, перенесших ПДР, является эффективным и безопасным. Эффективность программы обоснована более быстрым восстановлением физической активности, снижением интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, ранним энтеральным питанием и статистически значимым уменьшением продолжительности госпитализации. Это не приводит к увеличению общих и специфических послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности, частоты повторных госпитализаций, что доказывает безопасность используемого протокола.

Для определения предикторов успешного использования ПУВ все оцениваемые при сравнительном анализе исследуемых групп параметры были разделены на факторы и компоненты. К факторам относили периоперационные показатели пациента. Компонентами считались применяемые параметры протокола ускоренного восстановления. В свою очередь, факторы были разделены на модифицируемые, на которые можно повлиять в ходе лечения, и немодифицируемые, то есть те, которые нельзя изменить. Нами были определены модифицируемые факторы, которые и являются предикторами успешной реализации протокола ускоренного восстановления (Таблица 6).

Таблица 6 – Потенциальные предикторы успешного использования ПУВ

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

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 гастроэнтероанастомоза и гастростаз не оказывали значимого влияния ни на завершение ПУВ, ни на полноту реализации протокола.

По результатам простой логистической регрессии статистически значимыми предикторами успешного использования ПУВ явились: экстубация в течение 6 ч, ранний перевод из ОРИТ (1-е сутки), отсутствие гипоальбуминемии к 3-му послеоперационному дню, удаление мочевого катетера на 1-е сутки, раннее удаление дренажей на 3-5-е сутки, активизация в первые сутки после операции, начало перорального приема твердой пищи к 3-5-му послеоперационному дню, отказ от пролонгированной внутривенной инфузии после 3-их суток. Модифицируемыми факторами явились: коррекция гипоальбуминемии и отказ от пролонгированной внутривенной инфузии.

По результатам множественной логистической регрессии значимыми факторами относительно успешной реализации протокола ускоренного восстановления явились 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 7).

Таблица 7 – Факторы и компоненты, влияющие на успех реализации ПУВ

Факторы	Простая логистическая регрессия		Множественная логистическая регрессия	
	ОШ (95%-й ДИ)	p	ОШ (95%-й ДИ)	p
Экстубация в течение 6 ч	4,38 (1,07–17,9)	0,047	1,53 (0,15–15,9)	0,733
Отсутствие гипоальбуминемии на 3-и сутки (менее 35 г/л)	3,096 (1,18–8,13)	0,034	1,86 (0,44–7,82)	0,215
Удаление мочевого катетера на 1-е сутки	11,25 (3,34–37,86)	< 0,0001	1,89 (0,35–10,35)	0,147
Удаление дренажей на 3–5-е сутки	3,29 (1,33–8,18)	0,009	1,67 (0,43–6,41)	0,516

Активизация на 1-е сутки	12,57 (3,73–42,34)	< 0,0001	5,05 (1,21–21,07)	0,0261
Твердая пища на 3–5-е сутки	6,71 (1,33–33,88)	0,016	0,87 (0,11–6,73)	0,927
Отсутствие внутривенной инфузии после 3-их суток	17,27 (5,73–52,09)	< 0,0001	11,35 (3,34–38,65)	0,0001
Соблюдение компонентов протокола более 80%	6,71 (2,39–18,85)	0,0001	1,44 (0,35–5,95)	0,491

Аналогичные результаты представлены и зарубежными авторами (Kehlet H. et al., 2003; Kehlet H., 2011; Aniskevich S., 2015; Kubitz J. C. et al., 2020; McCarthy C. et al., 2020). 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. Основным преимуществом данной тактики считалось возможность ранней активизации пациента практически сразу после прекращения ИВЛ, что отразилось на уровне восстановления физической активности в раннем послеоперационном периоде и сокращении ИВЛ-ассоциированных респираторных осложнений.

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 3-им суткам (ОШ 13,8; 95%-й ДИ 2,6–73,2; $p = 0,002$).

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

Таким образом, детальное предоперационное обследование, коррекция сопутствующей патологии и нутритивной недостаточности являются модифицируемыми дооперационными факторами. Тщательная и отработанная методология хирургического вмешательства, направленная на снижение 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, при наличии которых можно безопасно 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.

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение роли модифицируемых факторов и компонентов протокола ускоренного восстановления.

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, необходимо использовать: адекватный предоперационный скрининг с последующей коррекцией сопутствующей патологии и нутритивного статуса, ранее 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 достичь максимального клинического эффекта.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Козодаева, М.В. Протокол ускоренного восстановления в хирургии поджелудочной железы: все ли компоненты важны? / А.В. Сажин, К.Д. Далгатов, А.О. Курсков// **Анналы хирургии.** – 2019. – Т.24. -№5.— С. 320-325.
2. Козодаева, М.В. Роль КТ в планировании лечебных мероприятий при осложнениях резекционных вмешательств на поджелудочной железе / И.В. Шрайнер, Е.С. Першина, К.Д. Далгатов // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2021. – Т.26.-№1 . – С. 48–58.
3. Козодаева, М.В. Оценка безопасности протокола ускоренного восстановления (ERAS) в лечении больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию / К.Д. Далгатов, С.М. Титкова, О.А. Смирнова, А.В. Сажин// **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова.** – 2021. – №11. – С. 19-26.
4. Козодаева, М.В. Исходы неoadьювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы / К.Д. Далгатов, Н.Н. Семенов // **Современная Онкология.** – 2021. – Т.23.-№2. – С. 300–306.
5. Козодаева, М.В. Применение новой концепции программы ускоренного восстановления пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу онкологических заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны/ А.В. Сажин, К.Д.

Далгатов, Д.А. Кошелев // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 1973.

6. Козодаева, М.В. Малоинвазивные вмешательства при опухолях поджелудочной железы/ А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, К.Д. Далгатов, Д.А. Кошелев, А.О. Курсков // Материалы к 44-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов». – 2018. – С. 103.

7. Козодаева, М.В. Опыт применения протокола ERAS в хирургическом лечении рака поджелудочной железы/ В.Н. Егиев, М.И. Царев, К.Д. Далгатов, А.О. Курсков // XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – 2016.- С. 34.

8. Kozodaeva, M.V. Minimally invasive interventions on the pancreas: early recovery program use/ M. I. Tsarev, A. V. Sazhin, K. D. Dalgatov, A. O. Kurskov // Proceedings on Minimally Invasive Surgery. - Vol 1 No 1 (2019): Proc MIC. - Free Abstracts, ID 223.