

© ДРОЗДОВ Е. С., КОРОТКЕВИЧ А. Г., КЛОКОВ С. С., ГРИЩЕНКО М. Ю., КОМКОВА Т. Б., СЛЕД Н. Ю.

УДК 616.37-006.2-08-035

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

## Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе

Е. С. Дроздов<sup>1,2</sup>, А. Г. Короткевич<sup>3</sup>, С. С. Клоков<sup>1,4</sup>, М. Ю. Грищенко<sup>1,2</sup>, Т. Б. Комкова<sup>1</sup>, Н. Ю. След<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>2</sup> Томский областной онкологический диспансер, Томск 634050, Российская Федерация

<sup>3</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Новокузнецк 654005, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Томская обл., Северск 636013, Российская Федерация

<sup>5</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск 660123, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе.

**Материал и методы.** Проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включено 49 пациентов, в том числе 25 (51 %) мужчин и 24 (49 %) женщин. Все включенные в исследование пациенты были прооперированы. Пациенты рандомизированы в две группы. Контрольная группа (КГ, 24 пациента) - в данной группе периоперационное ведение осуществлялось по обычной методике. Основная группа (ОГ, 25 пациентов) - ведение пациентов осуществляли с использованием комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления, включающей преабилитацию, протоколы ускоренного восстановления, а также персонализированную периоперационную профилактику послеоперационной панкреатической фистулы.

**Результаты.** Среди пациентов в сравниваемых группах не было статистически значимых различий по возрасту, полу, оценке по ASA и индексу массы тела. При оценке послеоперационных осложнений выявлено статистически значимое снижение «больших» осложнений (Clavien-Dindo III-IV) в ОГ пациентов по сравнению с КГ (16 % против 37,5 %, соответственно,  $p=0,037$ ), а также частоты нарушений эвакуаций из желудка (8 % против 33,3 %,  $p=0,02$ ). В ОГ быстрее происходило восстановление функции желудочно-кишечного тракта, что проявлялось уменьшением времени до отхождения первых газов, и более быстрым началом приема твердой пищи ( $p<0,01$ ). Послеоперационный койко-день был статистически значимо меньше в ОГ ( $11,1 \pm 2,8$  против  $14,9 \pm 4,6$  суток,  $p<0,01$ ).

**Заключение.** Разработанная комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе позволяет уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшить частоту нарушения эвакуации из желудка, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, ускоренное восстановление, панкреатодуоденальная резекция, хирургическая панкреатология, панкреатическая фистула, послеоперационные результаты.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Дроздов ЕС, Короткевич АГ, Клоков СС, Грищенко МЮ, Комкова ТБ, След НЮ. Комплексная периоперационная восстановительная программа при операциях на поджелудочной железе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):58-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

## A comprehensive perioperative programme for recovery in pancreatic surgery

E. S. Drozdov<sup>1,2</sup>, A. G. Korotkevich<sup>3</sup>, S. S. Klokov<sup>4</sup>, M. Yu. Grishchenko<sup>1,2</sup>, T. B. Komkova<sup>1</sup>, N. Yu. Sled<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Siberian state medical university, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Novokuznetsk 654005, Russian Federation

<sup>4</sup> The medical center of G.K. Zherlov, Tomsk Region, Seversk 636013, Russian Federation

<sup>5</sup> Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk 660123, Russian Federation

**The aim of the research.** To assess the impact of a comprehensive perioperative programme for accelerated recovery on postoperative outcomes in patients undergoing pancreatic surgery.

**Material and methods.** A two-centre, prospective, randomised controlled study was conducted. The study included 49 patients, including 25 (51 %) men and 24 (49 %) women. All patients enrolled in the study underwent surgery. Patients were randomised into two groups. The control group (CG, 24 patients) underwent perioperative management according to the default method. In the main group (MG, 25 patients), the patients were managed using a comprehensive perioperative accelerated recovery programme, including prehabilitation, accelerated recovery protocols as well as personalised perioperative prevention of postoperative pancreatic fistula.

**Results.** Among patients in the compared groups, there were no statistically significant differences in age, gender, ASA score, and body mass index. When assessing postoperative complications, a statistically significant decrease in "major" complications (Clavien-Dindo III-IV) in the MG of patients compared

with the CG (16 % vs. 37.5 %, respectively,  $p = 0.037$ ), as well as the frequency of delayed gastric emptying was revealed (8 % vs 33.3 %,  $p=0.02$ ). In the MG, the function of the gastrointestinal tract was restored faster, which was manifested by a decrease in the time until the first gases passed, and a faster onset of solid food intake ( $p<0.01$ ). Postoperative stay length was significantly less in the MG ( $11.1 \pm 2.8$  versus  $14.9 \pm 4.6$  days,  $p<0.01$ ).

**Conclusion.** The developed comprehensive perioperative programme for accelerated recovery during operations on the pancreas makes it possible to reduce the frequency of “major” postoperative complications, accelerate the recovery of the function of the gastrointestinal tract, reduce the frequency of delayed gastric emptying and also reduce postoperative stay length.

**Key words:** pancreas, accelerated recovery, pancreaticoduodenal resection, surgical pancreatology, pancreatic fistula, postoperative results.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Drozdov ES, Korotkevich AG, Klokov SS, Grishchenko MYu, Komkova TB, Sled NYu. A comprehensive perioperative programme for recovery in pancreatic surgery. *Siberian Medical Review.* 2023;(4):58-67. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-58-67

## Введение

Протоколы ускоренного восстановления (ПУВ) после операции являются междисциплинарными мультимодальными планами периоперационного ведения пациентов, объединяющие в себе различные компоненты, обладающие клинической эффективностью по данным доказательной медицины [1]. Основной целью этих программ является облегчение восстановления в послеоперационном периоде путем ослабления реакции метаболического и хирургического стресса и сведения к минимуму послеоперационной дисфункции органов с помощью различных фармакологических, пищевых и физических подходов. Первым хирургическим разделом, оценивающим эффективность внедрения ПУВ, была колоректальная хирургия, в которой продемонстрировано уменьшение длительности послеоперационного пребывания в стационаре и меньшее количество послеоперационных осложнений после внедрения ПУВ [2]. К настоящему времени обществом ERAS (Enhanced recovery after surgery) разработаны ПУВ для большинства хирургических разделов [3]. Первые ПУВ общества ERAS для пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), были опубликованы в 2012 г. и обновлены в 2019 г. [4]. Согласно данным мета-анализа, внедрение ПУВ при ПДР позволяет улучшить послеоперационные результаты, а именно ускорить восстановление функции кишечника и начало энтерального питания, уменьшить длительность госпитализации [5].

Однако при более детальном рассмотрении проблемы эффективности внедрения ПУВ в хирургической панкреатологии становится очевидным наличие ряда вопросов, которые к настоящему времени, не достаточно освещены в существующих работах. Во-первых, большинство работ, посвященных ПУВ, оценивали пациентов, перенесших только ПДР, тогда как работы, оценивающие эффективность данных программ у пациентов, перенесших другие виды хирургических вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ), не существуют вовсе, либо имеются только единичные работы. Второй очевидной проблемой является малое количество рандомизированных исследований, изучающих эффективность

ПУВ в хирургической панкреатологии [6]. Еще одной из проблем, которая активно обсуждается в последнее время, является факт того, что ряд компонентов, включенных в рекомендации общества ERAS при ПДР, были экстраполированы из исследований по колоректальной хирургии. Основной причиной данного факта является относительно небольшое количество работ, изучающих ПУВ при операциях на ПЖ, и как следствие, отсутствие достаточного количества доказательных данных. Однако, поскольку хирургическая панкреатология является крайне специфическим и сложным хирургическим разделом, в котором важным компонентом является стратификация пациентов по степени хирургического риска (в основном связанным с рисками несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза), часть авторов высказывается о необходимости большей индивидуализации (персонификации) ПУВ для данных пациентов с включением в программы дополнительных компонентов, направленных на профилактику специфических осложнений [7, 8]. Опираясь на вышеперечисленные вопросы, нами была поставлена задача разработки комплексной периоперационной ПУВ в хирургической панкреатологии и оценка эффективности данной программы.

### Цель исследования

Оценить влияние на послеоперационные результаты комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе.

### Материал и методы

Проведено двухцентровое, проспективное, рандомизированное контролируемое исследование. Пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» с января 2021 по декабрь 2022 года. Исследование одобрено этическим комитетом ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

Пациентам выполняли следующие хирургические вмешательства: панкреатодуоденальная резекция (ПДР), дистальная резекция поджелудочной железы, центральная резекция поджелудочной железы,

панкреатикоеюностомия, дуоденумсохранные резекции головки поджелудочной железы (операции типа Beger, Frey).

Критериями включения в исследование были: 1) возраст пациентов более 18 лет, 2) согласие на участие в исследовании, 3) оценка согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA) I-III, 4) пациенты с доброкачественными и злокачественными опухолями, хроническим панкреатитом, которым показано хирургическое вмешательство.

Критерии исключения: 1) наличие отдаленных метастатических очагов или прорастание опухоли в крупные артерии области чревного ствола или верхнюю брыжеечную артерию, 2) тяжелая сопутствующая патология, 3) пациенты, которым выполнено только наружное или внутреннее дренирование панкреатических псевдокист, 4) наличие психического заболевания, 5) отказ от участия в исследовании.

Все включенные пациенты получили подробную информацию о протоколе исследования и его целях. Пациенты были проинформированы о том, что их участие является добровольным и что они могут отозвать свое согласие на участие в любое время исследования без каких-либо последствий для их лечения. Все пациенты перед включением в исследование дали письменное информированное согласие.

Подходящие пациенты были случайным образом распределены в две группы: 1) контрольная группа (КГ) – в данной группе пациентов периоперационное ведение осуществлялось по обычной методике; 2) основная группа (ОГ) – ведение пациентов осуществляли с использованием комплексной периоперационной программы ускоренного восстановления. Рандомизация пациентов осуществлялась кластерным способом при помощи программного обеспечения «Random Allocation Software». Рандомизация пациентов проводилась при первом амбулаторном обращении, вероятность попадания в ту или иную группу рандомизации составляет 50 %.

Комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления включала в себя ряд этапов:

1) Преабилитация – догоспитальная нормализация нутритивного статуса пациента, проведение ферментзаместительной терапии, а также комплекса физических упражнений. Средняя продолжительность данного этапа 3-4 недели. Комплекс физических упражнений продолжительностью около 60 минут выполнялся пациентом самостоятельно, один раз в день не реже 3 раз в неделю. В него были включены аэробные и силовые упражнения. Аэробные нагрузки заключались в ходьбе на улице не менее 30 мин. с интенсивностью упражнений 3-4 по модифицированной шкале Борга 9. Силовая часть комплекса – два подхода упражнений (10 приседаний, 10 подъемов на

носки, 10 подъемов на возвышенность высотой 15-20 см и 10 движений верхними конечностями с соответствующим весом). Нутритивная терапия заключалась в приеме готовых гиперкалорических смесей для энтерального питания (сипинг), дважды в день, в дополнении к полноценному питанию.

2) Стратификация пациентов по степени риска возможных послеоперационных осложнений. В основе этого этапа лежит оценка жесткости ткани поджелудочной железы, по разработанной в клинике методике с применением эндоскопической эластометрии [10]. При высоком риске осложнений, пациенту проводится многокомпонентная профилактика развития послеоперационной панкреатической фистулы (ППФ), разработанная в наших клиниках. За 10 дней до планируемого оперативного вмешательства ферментозаместительная терапия препаратом креон 25000, перорально, в дозировке 50000 ЕД (2 кишечнорастворимые капсулы) во время еды, 3 раза в сутки. В день операции за 2 часа до ее начала преднизолон 2 мл (60 мг) внутривенно, октреотид 1 мл (300 мкг) подкожно, апротекс 200000 АТрЕ внутривенно капельно, дротаверин 2 мл (50 мг) внутривенно. Введение препаратов преднизолон, октреотид и дротаверин продолжают в прежней дозировке каждые 8 часов, в течение 3-х дней. Апротекс вводят 2 дня после операции в дозировке 100000 АТрЕ в сутки, внутривенно.

3) Послеоперационный этап, включающий ПУВ, в который входили следующие основные элементы: предоперационное консультирование, отсутствие механической подготовки кишечника, послеоперационная мультимодальная анальгезия, послеоперационное ограниченное внутривенное введение жидкости, раннее оральное питание-мобилизация и раннее удаление назогастрального зонда, мочевого катетера и интраабдоминальных дренажей (табл. 1).

Послеоперационные осложнения были классифицированы по Clavien-Dindo [11]. Специфические осложнения, характерные для хирургической панкреатологии (послеоперационная панкреатическая фистула – ППФ, нарушение эвакуации из желудка – НЭЖ, послеоперационное аррозивное кровотечение), были классифицированы в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (ISGPS – International study group on pancreatic surgery) [12, 13, 14].

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Описательные данные представлены в формате  $M \pm \sigma$  (среднее значение и стандартное отклонение, для данных имеющих нормальное распределение), медиана (Me)

**Периопреационные компоненты в основной и контрольной группе****Perioperative components in the main and the control groups**

Элементы	Основная группа	Контрольная группа
Предоперационные		
Предоперационное консультирование	Многопрофильное предоперационное консультирование (лечащий врач, оперирующий хирург, анестезиолог, диетолог, физиотерапевт).	Беседа с лечащим врачом, стандартное информированное Согласие
Предоперационная подготовка кишечника	Без подготовки	Механическая или пероральная подготовка кишечника
Отказ от курения и приема алкоголя	Применялось	Не применялось
Предоперационное голодание	Прием прозрачной жидкости до 300 мл, 50 г. глюкозы за 2 ч. до операции, отказ от твердой пищи за 6 ч.	Ограничение приема жидкости и пищи 12 ч.
Премедикация	Нет	Да
Интраоперационные		
Поддержание нормотермии во время операции	Да	Да
Интраоперационная инфузия	Сбалансированная инфузионная терапия (цель ориентированная инфузионная терапия, близкий к нулевому баланс жидкости)	По либеральному типу
Назогастральный зонд	Удаление зонда в конце операции	Удаление на 3-4 день после операции (при сбросе < 200мл)
Послеоперационные		
Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты	За 1 ч. до окончания операции ондансетрон 4 мг и дексаметазон 4 мг. Ондансетрон дважды в первый послеоперационный день	Нет. Ондансетрон или метоклопрамид при возникновении тошноты/рвоты.
Стимуляция желудочно-кишечного тракта	Жевательная резинка и пероральные слабительные	Нет
Пероральный прием жидкостей	С 1-го дня после операции	С 3-го дня после операции
Прием пищи	Со 2-го дня после операции	С 4-го дня после операции
Послеоперационная инфузионная терапия	20 мл/кг в 1-ый день 15 мл/кг со 2-го дня 10 мл/кг с 3-го дня, прекращение с 4-го после операции	30 мл/кг в день до начала перорального кормления
Послеоперационная активизация	В 1-ый день после операции	Со 2-ого дня после операции.
Активизация	1-й день (присаживание + ходьба с поддержкой). Самостоятельные гигиенические процедуры на 2-ой день после операции	Самостоятельные гигиенические процедуры на 4-ый день после операции
Удаление эпидурального катетера	На 3-й день после операции	На 5-ый день после операции
Удаление уретрального катетера	На 2-ой день после операции	После отмены внутривенных инфузий
Удаление внутрибрюшных дренажей	На 3-ий день после операции при условии: 1) содержание амилазы в отделяемом не превышает нормальный уровень более чем в 3 раза, 2) отделяемое по дренажам <100 мл, 3) отделяемое без примесей, 4) пациенты низкого риска по результатам ультразвуковой эластометрии	На усмотрение хирурга, при содержании амилазы в отделяемом не превышающей нормальный сывороточный уровень амилазы более чем в 3 раза

с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля (для данных имеющих признаки, отличающиеся от нормального) или число пациентов и процент. Для критериев имеющих нормальное распределение был применен тест Стьюдента, для оценки значимости различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали U критерий Манна – Уитни. Критерий  $\chi^2$  был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Всего в исследование за анализируемый период было включено 49 пациентов, из которых 25 были рандомизированы в ОГ, а 24 – в КГ. В таблице 2 представлено сравнение основных демографических и предоперационных показателей. Как видно из таблицы по большинству показателей пациенты в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий.

При анализе предоперационных лабораторных показателей установлена значимая разница между ОГ и КГ в показателях содержания альбумина и общего

Таблица 2

### Характеристика пациентов включенных в исследование

Table 2

#### Characteristics of patients enrolled in the study

	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=24)	p
Возраст, лет, медиана (Q1; Q3)	62 (54;67)	63 (57; 69)	0,483
Пол, n (%)			0,477
– мужчины	14 (56)	11 (45,8)	
– женщины	11 (44)	13 (54,2)	
Оценка по ASA, n (%)			0,726
– I	3 (12)	2 (8,3)	
– II	17 (68)	15 (62,5)	
– III	5 (20)	7 (29,2)	
Этиология заболевания, n (%)			0,960
– протоковая аденокарцинома	7 (28)	8 (33,3)	
– хронический панкреатит	9 (36)	7 (29,2)	
– холангиокарцинома + опухоли БДС	5 (20)	5 (20,8)	
– другое	4 (16)	4 (16,7)	
Сопутствующие заболевания, n (%)			0,935
– сердечно-сосудистые	15 (60)	15 (62,5)	
– легочные	3 (12)	4 (16,7)	
– сахарный диабет	7 (28)	8 (33,3)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана (Q1; Q3)	27 (19;32)	25 (20; 31)	0.600
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	8 (32,0)	6 (25,0)	0,587
Плотность паренхимы ПЖ, n (%)			0,483
– «мягкая»	9 (36,0)	11 (45,8)	
– «жесткая»	16 (64,0)	13 (54,2)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	2,9 ± 1,6	2,7 ± 1,3	0,634
Лабораторные показатели, медиана (Q1; Q3)			
– общий белок (г/л)	76 (64; 82)	71 (61; 76)	< 0,01
– альбумин (г/л)	41 (28; 46)	36 (27; 43)	< 0,01

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа, ЖВП – желчевыводящие протоки, ИМТ – индекс массы тела, ГПП – главный панкреатический проток, БДС – большой дуоденальный сосок.

Note: ПЖ – pancreas; ЖВП – bile ducts; ИМТ – body mass index (BMI); ГПП – main pancreatic duct (MPD); БДС – major duodenal papilla (MDP).

## Интраоперационные показатели

Table 3

## Intraoperative indicators

	Основная группа (n= 25)	Контрольная группа (n=24)	p
Резекция портальной (верхней брыжеечной) вены, n (%)	4 (16)	3 (12,5)	0,726
Длительность операции, мин., медиана (Q1; Q3)	220 (180; 310)	215 (170; 330)	0,390
Интраоперационная кровопотеря, мл., медиана (Q1; Q3)	350 (200; 650)	400 (220; 720)	0,796
Варианты оперативных вмешательств, n (%)			
– ПДР	13 (52)	11 (45,8)	0,741
– дистальная резекция ПЖ	5 (20)	3 (12,5)	
– центральная резекция ПЖ	1 (4)	1 (4,2)	
– дуоденум сохранные резекции головки ПЖ (операции типа Beger, Frey)	6 (24)	9 (37,5)	

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа, ПДР – панкреатодуоденальная резекция.

Note: ПЖ – pancreas, ПДР – pancreaticoduodenal resection (PDR).

белка в плазме крови (41 против 36,  $p < 0,01$ , и 76 против 71,  $p < 0,01$ , соответственно). Однако при сравнении показателей крови, которые были сданы на амбулаторном этапе до начала реабилитации в сравниваемых группах медиана показателей уровня альбумина (34 г/л – ОГ против 35 г/л – КГ,  $p = 0,728$ ) и общего белка (72 г/л и 71 г/л соответственно,  $p = 0,523$ ) были сопоставимы.

Из таблицы 3 видно, что интраоперационные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы. Средняя продолжительность операции в ОГ составила 220 минут, в КГ – 215 минут ( $p = 0,390$ ). Частота сосудистых резекций ( $p = 0,726$ ), интраоперационная кровопотеря ( $p = 0,796$ ) и варианты выполненных оперативных вмешательств ( $p = 0,741$ ) также были сопоставимы в обеих группах пациентов.

При оценке частоты послеоперационных осложнений статистически значимых различий между ОГ и КГ не выявлено ( $p = 0,263$ ), однако имелась тенденция к более низкой частоте осложнений в ОГ (60 % – ОГ, 75 % – КГ). При анализе структуры осложнений установлено, что «большие» послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo III-IV) статистически значимо чаще встречались в КГ (9 случаев против 3 случаев – ОГ,  $p = 0,03$ ), при этом частота «малых» послеоперационных осложнений в сравниваемых группах была сравнимой ( $p = 0,457$ ) (табл. 4). Частота ППФ в исследуемых группах была сопоставимой, однако имелась тенденция снижения уровня данного осложнения в ОГ (20 % против 33,3 % в КГ). При анализе структуры осложнений не обнаружено статистически значимых различий в частоте инфекционных осложнений, а также аррозивных кровотечений в ОГ и КГ (20 % против 37,5 %,  $p = 0,175$  и 4 % против 8,3 %,  $p = 0,527$  соответственно), однако НЭЖ реже встречались в ОГ (8 % против 33,3 %,  $p = 0,02$ ).

Восстановление функции желудочно-кишечного тракта в сравниваемых группах имело статистически значимые различия. Медиана времени до отхождения первых газов, а также время до начала питания твердой пищей в ОГ составляла 55 и 52 часа соответственно, тогда как в КГ данные показатели равнялись 73 и 108 часам ( $p < 0,01$ ). Длительность послеоперационного койко-дня в ОГ была значимо меньше данного показателя в КГ ( $11,1 \pm 2,8$  против  $14,9 \pm 4,6$ ,  $p < 0,01$ ).

Хирургическая панкреатология считается одним из самых сложных разделов абдоминальной хирургии с высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности. Однако в крупных высокопоточных хирургических центрах, специализирующихся на хирургии ПЖ, летальность составляет не более 2 % [15]. Одной из составляющих таких результатов является внедрение в рутинную клиническую практику данных центров ПУВ. К настоящему времени опубликовано несколько мета-анализов, оценивающих эффективность ПУВ в хирургической панкреатологии. Так, в работе, проведенной Y.M. Sun et al. и включающей анализ 20 исследований и 3613 пациентов, установлено, что в группе ПУВ, в сравнении с контрольной группой, ниже частота послеоперационных осложнений, как общих (отношение шансов (ОШ) = 0,62, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,53-0,74,  $p < 0,00001$ ), так и «малых» (Clavien-Dindo I-II) (ОШ = 0,70, 95 % ДИ: 0,58-0,86,  $p = 0,0005$ ) и частота НЭЖ (ОШ = 0,51, 95 % ДИ: 0,42-0,63,  $p < 0,00001$ ), а также продолжительность пребывания в стационаре ( $p < 0,00001$ ). Однако в сравниваемых группах отсутствовали различия в частоте ППФ, инфекционных осложнений, абсцессов брюшной полости, повторных госпитализаций и операций [16]. В мета-анализе, проведенном С. Kuemmerli et al., показано, что внедрение ПУВ позволяет сократить

Таблица 4

**Послеоперационные осложнения и результаты**

Table 4

**Postoperative complications and outcomes**

	Основная группа (n= 25)	Контрольная группа (n=24)	p
Послеоперационные осложнения (по Clavien-Dindo), Общее, n (%)	15 (60)	18 (75)	0,263
– без осложнений (0)	10 (40)	6 (25)	0,263
– малые осложнения (I – II)	12 (48)	9 (37,5)	0,457
– большие осложнения (III – IV)	3 (12)	9 (37,5)	0,037
Летальность	1 (4)	1 (4,2)	0,976
ППФ, n(%)	5 (20)	8 (33,3)	0,290
– Биохимическая несостоятельность	3 (12)	4 (16,7)	0,640
– Клинически значимые (тип В + С по ISGPS)	2 (8)	4 (16,6)	0,354
Нарушение эвакуации из желудка, n (%)	2 (8)	8 (33,3)	0,02
Инфекционные осложнения, n (%)	5 (20)	9 (37,5)	0,175
Аррозивные кровотечения, n (%)	1 (4)	2 (8,3)	0,527
Повторные операции, n (%)	1 (4)	2 (8,3)	0,527
Время до отхождения первых газов, часов, медиана (Q1; Q3)	55 (36; 65)	73 (47; 81)	< 0,01
Начало приема твердой пищи, часов, медиана (Q1; Q3)	52 (48; 60)	108 (90; 125)	< 0,01
Послеоперационный койко-день, суток, среднее	11,1 ± 2,8	14,9 ± 4,6	< 0,01

*Примечание: ППФ – послеоперационная панкреатическая фистула.*

*Note: ППФ – postoperative pancreatic fistula (PPF).*

время до начала приема жидкости (разница средних (РС) -3,23, 95 % ДИ от -4,62 до -1,85;  $p < 0,001$ ), твердой пищи (РС -3,84 (от -5,09 до -2,60) дня;  $p < 0,001$ ), время до первого стула (РС -1,38 (от -1,82 до -0,94) дня;  $p < 0,001$ ) и удаления назогастрального зонда (РС 3,03 (от -4,87 до -1,18) дня;  $p = 0,001$ ). Также отмечено уменьшение частоты осложнений ( $p = 0,015$ ), НЭЖ ( $p = 0,039$ ) и длительности госпитализации ( $p < 0,001$ ) [5].

Для пациентов, которым планируются хирургические вмешательства на ПЖ, частыми состояниями являются белково-энергетическая недостаточность (мальнутриция), слабый сердечно-легочный и мышечно-скелетные резервы. Данные факторы не только увеличивают вероятность послеоперационных осложнений и их тяжесть, но также могут негативно сказаться на качестве жизни в отдаленной перспективе и снизить шансы на адъювантную химиотерапию [17]. Поэтому в последнее время одним из перспективных направлений считается концепция преабилитации – догоспитальной нутритивной и физической подготовки пациента. И хотя по данным последних мета-анализов не доказано статистически значимое улучшение послеоперационных результатов или снижение уровня осложнений, авторами отмечено, что мультимодальная преабилитация повышает периоперационное функциональное состояние пациента и потенциально

может уменьшить послеоперационные осложнения [18]. Одним из косвенных показателей эффективности преабилитации является ее влияние на белковый обмен и содержание альбумина в плазме крови. В нашем исследовании показатели уровня белка и альбумина в крови у пациентов из ОГ были статистически значимо выше показателей в КГ (76 г/л, против 71 г/л,  $p < 0,01$  и 41 г/л, против 36 г/л,  $p < 0,01$ , соответственно), хотя до начала преабилитации показатели не имели статистических различий ( $p = 0,728$  и  $p = 0,523$ ).

Среди эффектов ПУВ, одним из наиболее важных является послеоперационное восстановление функции желудочно-кишечного тракта. Раннее начало перорального питания является важным физиологическим аспектом для пищеварительной системы. Известно также положительное влияние на иммунную систему, а также системный воспалительный ответ. Раннее энтеральное питание обеспечивает ускорение восстановления функции кишечника, активизирует барьеры слизистых оболочек и снижает вероятность осложнений [19]. В проведенном исследовании у пациентов из ОГ наблюдалось значимое снижение частоты НЭЖ (8 % против 33,3 %,  $p = 0,02$ ), уменьшение времени до отхождения первых газов (55 мин. против 73 мин.,  $p < 0,01$ ), а также начало энтерального питания твердой пищей (52 мин. против 108 мин.,  $p < 0,01$ ).

Согласно мнению ряда авторов, одним из направлений совершенствования ПУВ является персонафикация данных протоколов на основе стратификации пациентов по степени риска возможных осложнений. Для этого предлагаются различные предикторы возможных рисков, такие как индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, а также вероятность развития ППФ [20, 21]. Так в работе J.W. Dendo et al. проводилась стратификация пациентов, которым планировались резекционные вмешательства на ПЖ, по степени риска (высокий или низкий) развития клинически значимых ППФ, основываясь на предоперационном диагнозе, диаметре главного панкреатического протока и ИМТ. К пациентам применялся персонафицированный ПУВ, основанный на группе риска. По результатам исследования установлено, что данная стратегия позволила уменьшить длительность госпитализации ( $p < 0,001$ ), стоимость лечения ( $p < 0,05$ ) без увеличения частоты нежелательных явлений и повторных госпитализаций. Наилучшие результаты получены для пациентов низкого риска, перенесших ПДР, а также у пациентов после дистальной резекции ПЖ [21]. В проведенной нами работе стратификация пациентов проходила на основании данных эндосонографической эластометрии с проведением периоперационной профилактики ППФ пациентам из группы высокого риска. И хотя в работе не получено статистически значимого снижения КЗ ППФ, имелась тенденция к уменьшению частоты данного осложнения в ОГ (8 % против 16,6 %,  $p = 0,354$ ), и с набором количества пациентов, статистически значимые показатели вероятнее всего будут достигнуты. Сравнивая частоту послеоперационных осложнений между ОГ и КГ, установлено, что статистически значимые отличия отсутствуют (60 % против 75 %,  $p = 0,263$ ), с тенденцией к уменьшению частоты осложнений в ОГ. Тем не менее, анализируя структуру осложнений, установлено, что в ОГ «большие» послеоперационные осложнения встречаются реже (12 % против 37,5 % в КГ,  $p = 0,037$ ). Однако, стоит отметить, что довольно сложно оценить, какой вклад в улучшение послеоперационных результатов при применении комплексной периоперационной программы вносит каждый из входящих в нее элементов (преабилитация, стратификация пациентов, ПУВ), и вероятнее всего имеет место кумулятивный эффект данных элементов. Поскольку в ранее проведенной нами работе, оценивающей результаты только ПУВ в хирургической панкреатологии, частота послеоперационных осложнений, а также их тяжесть была сопоставимой в сравнении с группой обычного периоперационного ведения, можно сделать вывод об эффективности преабилитации и персонафикации ПУВ [22].

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Первое из которых, малая выборка пациентов включенных в исследование. Вторым возможным ограничением являлся факт участия относительно небольшого количества центров. Включение новых центров по мере изучения проблемы, вероятнее всего, позволит еще более оптимизировать предложенную периоперационную программу.

В заключение хотелось бы сказать, что разработанная комплексная периоперационная ПУВ показала свою безопасность и позволила улучшить послеоперационные результаты. Однако существует когорта пациентов, для которых ПУВ не являются эффективными, несмотря на попытки их персонафикации. Одним из перспективных направлений является идентификация этих пациентов с целью дальнейшего совершенствования ПУВ, добавления или, наоборот, отказа от ряда элементов, входящих в них. Это может позволить еще более улучшить послеоперационные результаты.

### Выводы

Разработанная комплексная периоперационная программа ускоренного восстановления при операциях на поджелудочной железе показала свою эффективность и безопасность. Она позволяет уменьшить частоту «больших» послеоперационных осложнений, ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта, уменьшить частоту нарушения эвакуации из желудка, а также сократить длительность послеоперационного койко-дня.

### Литература / References

1. Grass F, Hübner M, Mathis KL, Hahnloser D, Dozois EJ, Kelley SR, Demartines N, Larson DW. Identification of patients eligible for discharge within 48 h of colorectal resection. *The British Journal of Surgery*. 2020;107(5):546-551. DOI: 10.1002/bjs.11399
2. Li N, Liu Y, Chen H, Sun Y. Efficacy and Safety of Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Minimally Invasive Colorectal Cancer Surgery: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoscopic and advanced surgical techniques*. Part A. 2023;33(2):177-187. DOI: 10.1089/lap.2022.0349
3. Ljungqvist O, de Boer HD, Balfour A, Fawcett WJ, Lobo DN, Nelson G, Scott MJ, Wainwright TW, Demartines N. Opportunities and Challenges for the Next Phase of Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surgery*. 2021;156(8):775-784. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0586
4. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Wellge EB, Kunzler F, Besselink MG, Asbun H, Scott MJ, Dejong CHC, Vrochides D, Aloia T, Izbicki JR, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World Journal*

*of Surgery*. 2020;44(7):2056-2084. DOI: 10.1007/s00268-020-05462-w

5. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi AA, Balzano G, Bouwense S, Braga M, Coolsen M, Daniel SK, Dervenis C, Falconi M, Hwang DW, Kagedan DJ, Kim SC, Lavu H, Liang T, Nussbaum D, Partelli S, Passeri MJ, Pecorelli N, Pillai SA, Pillarisetty VG, Pucci MJ, Su W, Sutcliffe RP, Tingstedt B, van der Kolk M, Vrochides D, Wei A, Williamsson C, Yeo CJ, Zani S, Zouros E, Abu Hilal M. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *The British Journal of Surgery*. 2022;109(3):256-266. DOI: 10.1093/bjs/znab436

6. Ergenc M, Karpuz S, Ergenc M, Yegen C. Enhanced recovery after pancreatic surgery: A prospective randomized controlled clinical trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2021;124(7):1070-1076. DOI: 10.1002/jso.26614

7. Capretti G, Cereda M, Gavazzi F, Uccelli F, Ridolfi C, Nappo G, Donisi G, Evangelista A, Zerbi A. Enhanced Recovery After Pancreatic Surgery Does One Size Really Fit All? A Clinical Score to Predict the Failure of an Enhanced Recovery Protocol After Pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Surgery*. 2020;44(11):3600-3606. DOI: 10.1007/s00268-020-05693-x

8. Pecorelli N, Turi S, Salvioni MT, Guarneri G, Barbieri P, Vallorani A, Tamburrino D, Crippa S, Partelli S, Beretta L, Falconi M. Development of a predictive model for unplanned intensive care unit admission after pancreatic resection within an enhanced recovery pathway. *Surgical Endoscopy*. 2022. 37(4):2932-2942. DOI: 10.1007/s00464-022-09787-6

9. Luo H, Galvão DA, Newton RU, Tang C, Dean A, Jasas K, Johansson M, Yusoff I, Spry N, Taaffe DR. Feasibility and efficacy of a multicomponent exercise medicine programme in patients with pancreatic cancer undergoing neoadjuvant therapy (the EXPAN trial): study protocol of a dual-centre, two-armed phase I randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8(1):e000642. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000642

10. Дроздов ЕС, Ли НА, Баранов АИ, Мерзликин НВ, Кушеева ВА, Шкатов ДА, Клоков СС, Грищенко МЮ. Предикторное значение ультразвуковой эластографии в возникновении послеоперационной панкреатической фистулы после резекции поджелудочной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):103-108. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108. [Drozdov ES, Li NA, Baranov AI, Merzlikin NV, Kusheeva VA, Shkatov DA, Klokov SS, Grishchenko MYu. Predictive value of ultrasonic elastometry in the occurrence of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):103-108. (In Russian)] DOI: 10.20333/25000136-2022-4-103-108

11. Heerkens HD, van Berkel L, Tseng DSJ, Monninkhof EM, van Santvoort HC, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, Lips IM, Intven M, Molenaar IQ. Long-term

health-related quality of life after pancreatic resection for malignancy in patients with and without severe postoperative complications. *HPB (Oxford)*. 2018;20(2):188-195. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.09.003

12. Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, Lesurtel M, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):992-1003. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.04.003

13. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-8. DOI: 10.1016/j.surg.2007.05.005

14. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Yeo CJ, Büchler MW. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001

15. Ratnayake B, Pendharkar SA, Connor S, Koea J, Sarfati D, Dennett E, Pandanaboyana S, Windsor JA. Patient volume and clinical outcome after pancreatic cancer resection: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2022;172(1):273-283. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.029

16. Sun YM, Wang Y, Mao YX, Wang W. The Safety and Feasibility of Enhanced Recovery after Surgery in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: An Updated Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2020;(2020):7401276. DOI: 10.1155/2020/7401276

17. Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, Wilson CH, Prentis J, Pandanaboyana S. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatology*. 2020;20(6):1243-1250. DOI: 10.1016/j.pan.2020.07.411

18. Dagorno C, Sommacale D, Laurent A, Attias A, Mongardon N, Levesque E, Langeron O, Rhaïem R, Leroy V, Amaddeo G, Brustia R. Prehabilitation in hepato-pancreato-biliary surgery: A systematic review and meta-analysis. A necessary step forward evidence-based sample size calculation for future trials. *Journal of visceral surgery*. 2022;159(5):362-372. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2021.07.003

19. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, Budzyński A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2018;35(6):95. DOI: 10.1007/s12032-018-1153-0

20. Sutcliffe RP, Hamoui M, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF, Muiesan P, Roberts JK. Implementation of an Enhanced Recovery Pathway After Pancreaticoduodenectomy in Patients with Low Drain Fluid Amylase. *World Journal of Surgery*. 2015;39(8):2023-30. DOI: 10.1007/s00268-015-3051-3

21. Denbo JW, Bruno M, Dewhurst W, Kim MP, Tzeng CW, Aloia TA, Soliz J, Speer BB, Lee JE, Katz MHG. Risk-stratified clinical pathways decrease the duration of hospitalization and costs of perioperative care after pancreatic resection. *Surgery*. 2018;164(3):424-431. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.014

22. Дроздов ЕС, Кошель АП, Клоков СС, Провоторов АС. Протоколы ускоренной реабилитации в хирургической панкреатологии: опыт одного центра. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(2):80-86. [Drozdov ES, Koshel AP, Klokov SS, Provotorov AS. Protocols of accelerated rehabilitation in surgical pancreatology: experience of one center. *Siberian Medical Review*. 2020;(2):80-86. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2020-2-80-86

#### Сведения об авторах

Дроздов Евгений Сергеевич, к. м. н., врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; тел.: 8(923)4186405; e-mail: johnmacro@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 тел.: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Клоков Сергей Сергеевич, к.м.н., главный врач, Медицинский центр им. Г.К. Жерлова; адрес: Российская Федерация, 636013, Северск, Томская обл., переулок Чекист 3; тел.: 8(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Грищенко Максим Юрьевич, к. м. н., главный врач, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; заведующий кафедрой, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Комкова Татьяна Борисовна, д. м. н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2. e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

След Николай Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением абдоминальной хирургии, руководитель городского панкреатологического центра, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона; адрес: Российская Федерация, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12; e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

#### Author information

Evgeniy S. Drozdov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923)4186405; e-mail: johnmacro@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Aleksey G. Korotkevich, Dr.Med.Sci., Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(951)1896876; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Sergey S. Klokov, Cand.Med.Sci., Head of medicine, The medical center of G. K. Zherlov; Address: 3 pereulok Chekist, Seversk, Tomsk region, Russian Federation 636013; Phone: 8(3823)564265; e-mail: general@gastro.tomsk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9913-8496>

Maxim Yu. Grishchenko, Cand. Med. Sci., Head of medicine, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; head of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation, 634050; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Tatiana B. Komkova, Dr. Med. sci., Professor, head of the department of surgical diseases with a course of traumatology and orthopedics; Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

Nikolay Yu. Sled, Cand.Med.Sci., Head of the Department of Abdominal Surgery, Head of the City Pancreatology Center, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon; Address: 12, Instrumental Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660123; e-mail: nsled@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

Дата поступления: 13.04.2023

Дата рецензирования: 01.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 13 April 2023

Revision Received 01 May 2023

Accepted 26 June 2023