УДК 617–089.163/.168.1–089.5–031.81–053.37/.81
DOI: 10.25284/2519-2078.3(96).2021.242139

КИСЕЛЬОВА І.В., БІЛЯЄВ А.В.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ ПРОГРАМИ ERAS НА ЧИННИКИ ХІРУРГІЧНОЇ СТРЕСОВОЇ ВІДПОВІДІ У ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПЛАНОВИХ ВТРУЧАННЯХ НА КІНЦІВКАХ

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Резюме. Серед ключових факторів, що впливають на перебіг післяопераційного періоду, виділяють хірургічну стресову відповідь, управління рідинним та нутритивним балансом та болем. Ці напрямки знайшли відображення у концепції Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – прискорене відновлення після хірургічних втручань, в основу якої закладений комплекс заходів, спрямованих на мінімізацію хірургічної стрес-відповіді. Відсутність рекомендацій ERAS для педіатричної популяції хірургічних пацієнтів спонукають на пошуки вирішення актуального питання адаптації та імплементації програм ERAS у дітей.

Мета роботи. Визначити ефективність комплексного застосування програми швидкого відновлення після хірургічних втручань (ERAS) шляхом вивчення її впливу на чинники хірургічної стресової реакції у педіатричних пацієнтів при операціях на верхніх та нижніх кінцівках.

Матеріали і методи. До проспективного рандомізованого дослідження увійшло 47 пацієнтів віком від 1 до 17 років. У дослідній групі (n = 22) застосовували програму ERAS, яка складалась з 14 компонентів передопераційних, інтраопераційних та післяопераційних заходів. У контрольній групі (n = 25) комплекс всіх компонентів ERAS цілеспрямовано не застосовувався. Порівнювали: основні кінцеві точки – розрахунковий глікемічний індекс стресу, тривалість перебування в стаціонарі після операції; вторинні кінцеві точки – час голодування після прийому рідини перед індукцією анестезії, розрахунковий дефіцит рідини на момент індукції анестезії, гемодинамічні показники протягом періопераційного періоду, потребу в наркотичних анальгетиках протягом операції та після операції, концентрацію глюкози та бета-гідроксибутирату у крові на початку, наприкінці операції та вранці наступної доби після операції, кількість випадків післяопераційної нудоти та блювання.

Результати. Глікемічний індекс стресу в дослідній групі менший, ніж в контрольній (1,62 ± 0,78 vs 2,12 ± 0,93, p=0,046). Тривалість періоду до досягнення критеріїв виписки після операцій в дослідній групі на 37,5% менша, ніж в контрольній (p=0,002). Період передопераційного голодування та дефіцит рідини у пацієнтів дослідної групи були меншими. Інтраопераційне споживання фентанілу в дослідній групі на 47 % менше (p <0,001). На початку операцій в дослідній групі визначалась більша концентрація глюкози крові та вищій систолічний артеріальний тиск, ніж в контрольній групі. Наприкінці операції в дослідній групі концентрація глюкози крові та бета-гідроксибутирату була меншою, ніж в контрольній групі. В післяопераційному періоді 9 % пацієнтів дослідної групи та 36 % пацієнтів контрольної групи скаржились на нудоту (p=0,041). Лінійно-регресійний аналіз виявив зв'язок тривалості перебування в стаціонарі після операції з глікемічним індексом стресу (R=0,515, R2=0,266, B=2,156, 95% CI 1,04 – 3,27, p<0,001).

Висновки. Застосування комплексної програми швидкого відновлення (ERAS) після хірургічних втручань на кінцівках у дітей 1-17 років може зменшувати вплив хірургічної стресової реакції за рахунок зменшення періоду передопераційного голодування та дефіциту рідини, потреби в наркотичних анальгетиках протягом операції та частоти післяопераційної нудоти. Мінімізація хірургічної стресової реакції може сприяти прискоренню досягнення критеріїв виписки зі стаціонару та скороченню терміну перебування пацієнтів в стаціонарі в післяопераційному періоді.

Ключові слова: прискорене відновлення після хірургічних втручань, глікемічний індекс стресу, анестезіологія, дитяча хірургія.

Для кореспонденції: КИСЕЛЬОВА Ірина Володимирівна, асистент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112
E-mail: iv30@ukr.net, Контактний телефон: +38050-612-39-05; +38044-201-32-24 (раб.)
orcid.org/0000-0002-9083-8223, Scopus Author ID: 57193986489

ВСТУП

Серед ключових факторів, які впливають на перебіг післяопераційного періоду, виділяють хірургічну стресову відповідь, управління рідинним та нутритивним балансом та болем [1]. Ці напрямки знайшли відображення у концепції Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – прискорене відновлення після хірургічних втручань, в основу якої закладений комплекс заходів, спрямованих на мінімізацію або скорочення стресової відповіді. Результатом даного підходу є швидке відновлення організму та повернення до звичного способу життя. Як результат, зменшується період перебування хірургічного пацієнта у стаціонарі.

Основні компоненти програм ERAS у дорослих пацієнтів цілком фізіологічні та включають в себе наступне: 1) передопераційну підготовку, яка складається з оптимізації загального стану, преабілітації, відмови від шкідливих звичок, підтримку нутритивного та рідинного балансу, антибіотикопрофілактику та тромбопрофілактику, відмову від рутинної премедикації та очистки кишечнику; 2) інтраопераційні заходи, які включають застосування малоінвазивних хірургічних методик, технік регіонарної анестезії, уникання надлишкового введення опіоїдів, уникання зайвого встановлення дренажів / зондів / катетерів, нормоволемічну стратегію інфузійної терапії, нормотермію; 3) профілактика післяопераційної нудоти та блювання, мультимодальна неопіоїдна аналгезія, раннє видалення назогастрального зонду та уретрального катетеру, рання мобілізація, ранній початок харчування, уникання великих об'ємів інфузійної терапії [2, 3].

Залежно від нозології та виду хірургічного втручання загальна кількість компонентів варіює від 18 до 24. Товариством з вивчення прискореного відновлення після хірургічних втручань (ERAS Society) запропоновано близько 30 протоколів для ведення дорослих пацієнтів у різних галузях хірургії, які представлені у вільному доступі в мережі інтернет на сайті товариства ERAS (www.erassociety.org). Дані досліджень останніх двох десятиріч свідчать про успішну реалізацію таких програм в різних галузях хірургії [4]. Так, наприклад, застосування концепції прискореного відновлення після кардіохірургічних операцій, в основі якої закладені відповідні рекомендації Товариства ERAS, знижує тривалість перебування пацієнта на стаціонарному ліжку, частоту розвитку ускладнень та загальну вартість лікування [5, 6]. Програми ERAS адаптовані і в таких хірургічних галузях, як хірургія молочної залози [7], печінки [8], підшлункової залози [9], а також в урології, гінекології та акушерстві і для більшості онкологічних операцій [10-13].

Безумовно, скорочення тривалості перебування в стаціонарі має велике економічне значення, оскільки на лікування хворого витрачається менше ресурсів у стаціонарі [14]. В той же час і для самого пацієнта комфортніше знаходитись вдома, ніж у лікарні. Особливо це має значення для дітей, оскільки вони ще не усвідомлюють факт необхідності лікування у «чужому» для них навколишньому оточенні.

У 2020 році товариством ERAS був опублікований перший і єдиний гайдлайн, в якому запропонована програма швидкого відновлення для дитячого віку, але він стосується лише неонатальної групи педіатричних пацієнтів і лише в інтестинальній неонатальній хірургії [15]. Проте, аналогічних комплексних рекомендацій з імплементації програм ERAS для педіатричних пацієнтів (старше неонатального віку) досі не існує. Імплементація концепції ERAS в педіатричну практику утруднена за рахунок розподілу дитячої популяції на вікові категорії, які відрізняються між собою з точки зору фізіології. Крім того, залишаються недостатньо вивченими особливості патофізіології стресової відповіді на хірургічне втручання у дітей [16-18].

Застосування всього комплексу програми швидкого відновлення після хірургічних втручань у дітей все ще залишається обмеженим, але воно може бути корисним. Відсутність рекомендацій ERAS для педіатричної популяції хірургічних пацієнтів, а також відмінності хірургічних втручань у дітей від таких у дорослих, спонукають на пошуки вирішення актуального питання адаптації та імплементації програм ERAS у дітей. Це обумовило напрямок нашого дослідження.

МЕТА РОБОТИ

Визначити ефективність комплексного застосування програми швидкого відновлення після хірургічних втручань (ERAS) шляхом вивчення її впливу на чинники хірургічної стресової реакції у педіатричних пацієнтів при операціях на верхніх та нижніх кінцівках.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження є проспективним, проводилось на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії і відділення травматології та ортопедії у КНП «Київська міська дитяча лікарня №1» в період з січня по липень 2018 року. Ухвалено комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (наразі – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупи-

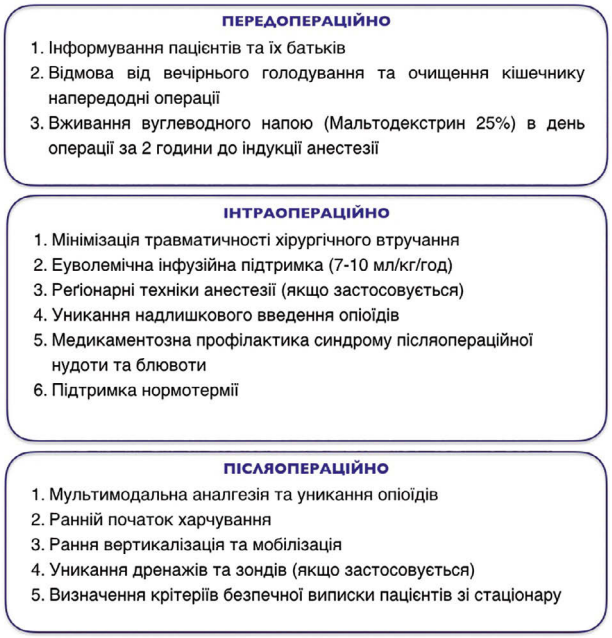

Рис. 1. Комплекс компонентів програми швидкого відновлення після хірургічних втручань (ERAS), адаптований до дітей старше 1 року.

ка) та отримано згоду на проведення дослідження у батьків кожного з пацієнтів.

До дослідження увійшли 47 дітей (1-17 років), яким проводились планові та ургентно-відстрочені хірургічні втручання травматолого-ортопедичного профілю. Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік старше 1 року, фізичний стан за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA) I-II клас, планові та ургентно-відстрочені хірургічні втручання тривалістю 1 година та більше. Критерії, за якими пацієнтів не включали: діти віком до 1 року, хірургічні втручання за невідкладними показами, наявність супутніх захворювань ендокринної системи та шлунково-кишкового тракту, відсутність контакту з дитиною через затримку розвитку (для дітей старшого віку), відсутність супроводу батьків / опікунів дитини, відмова батьків або самої дитини від участі у дослідженні. Критерії виключення пацієнтів з дослідження: неможливість з тих чи інших причин провести запланований обсяг досліджень або лікувальних засобів; відмова батьків від участі у дослідженні; зміна в загальному лікувальному плані пацієнта (відміна хірургічного втручання, зміни в хірургічній тактиці та обсязі втручання).

Методом запечатаних конвертів пацієнти були рандомізовані у дві групи – дослідну та контрольну. Три пацієнта з дослідної групи виключили у зв'язку з відміною хірургічного втручання в день дослідження. В дослідній групі (n=22) всім пацієнтам в періопераційному періоді комплексно застосовували програму швидкого відновлення (ERAS), яка складалась з 14 компонентів (рис.1). Такі компоненти програми, як пероральне вуглеводне навантаження перед операцією та інтраопераційна інфузійна терапія, були нами досліджені та адаптовані до педіатричної практики раніше [19, 20]. В контрольній групі (n=25) деякі принципи програми ERAS зберігались, виходячи з міркування безпеки пацієнта та дотримання сучасних рекомендацій [21-23], але цілеспрямоване комплексне застосування ERAS не проводилось (таблиця 1).

Лікар анестезіолог напередодні операції оглядав пацієнта та проводив підготовчу співбесіду з його батьками в обох групах. В дослідній групі батьків та самих дітей, якщо дозволяв вік, інформували щодо плану лікування в періопераційному періоді з дотриманням принципів ERAS. В ході бесіди батьків заохочували сприяти ранньому початку харчування, ранній вертикалізації та руховій активності дітей в перший день після операції. Пацієнтам в дослідній групі за 2 години до початку операції призначався напій, який являє собою 25% розчин харчового мальтодекстрину у питній воді з розрахунку 5 мл/кг, пацієнти котрольної групи вживали замість того звичайну питну воду за бажанням, також в період переодопераційного голодування, до 2 годин до індукції.

Пацієнтам в обох групах проводили загальну анестезію, а в дослідній групі поєднували загальну та регіонарну анестезію. На індукцію анестезії внутрішньовенно вводили пропофол та фентаніл у вікових дозах. Для покращення умов інтубації трахеї вводили рокуронію бромід 0,6 мг/кг, а у пацієнтів, в яких планувалась регіонарная анестезія з використанням техніки нейростимуляції, обирали сукцинілхолін через його короткую дію. В дослідній групі пацієнтам одразу після індукції та інтубації трахеї виконували регіонарну анестезію кінцівок відповідно до хірургічних завдань: при операціях на одній з кінцівок – периферична блокада відповідних нервових стовбурів під контролем нейростимуляції, 0,375% розчином ропівакаїну в дозі 2 мг/кг; при операціях на обох нижніх кінцівках – каудальна блокада за анатомічними орієнтирами, 0,2% розчином ропівакаїну в дозі 2 мг/кг. В контрольній групі проводили тільки загальну анестезію без застосування регіонарних технік. Протягом хірургічного втручання підтримувалась загальна анестезія інфузійним введенням в рекомендованих вікових дозах пропофолу, фракційними болюсними введеннями фентанілу, міорелаксант додавався лише за потреби. Базову підтримку рідиною забезпечували інфузією

Таблиця 1. Застосування компонентів програми швидкого відновлення після хірургічних втручань (ERAS) у пацієнтів дослідної та контрольної груп.

Компоненти програми ERAS	**Дослідна група**	**Контрольна група**
До операції		
Інформування пацієнтів та їх батьків	Так	Ні
Відмова від вечірнього голодування та очищення кишечнику напередодні втручання	Так	Не обов'язково
Вуглеводний напій за 2 години до індукції анестезії	Так	Ні (дозволялось пиття звичайної води за бажанням в період до 2-х годин до операції)
Інтраопераційно		
Мінімізація хірургічного втручання	Так	Не обов'язково
Еуволемічна інфузійна підтримка	Так	Так
Регіонарна анестезія	Так	Ні
Уникання надлишкового введення опіоїдів	Так	Ні
Медикаментозна профілактика післяопераційної нудоти та блювання	Так	Так
Підтримка нормотермії	Так	Так
Після операції		
Мультимодальна аналгезія та уникання опіоїдів	Так	Не обов'язково
Ранній початок харчування	Так (в перші 1-3 год)	Не обов'язково
Рання вертикалізація та мобілізація	Так	Не обов'язково
Уникання дренажів та зондів	Так	Не обов'язково
Визначення критеріїв безпечної виписки пацієнта зі стаціонару	Так	Ні

розчину Рингера лактатного з додаванням 5% глюкози так, щоб відсоток глюкози у загальному об'ємі рідини складав 1-2%. Респіраторна підтримка за допомогою апаратної штучної вентиляції легень з параметрами вентиляції відповідно віку дитини, з капнографічним моніторингом та лабораторним контролем газів крові. В обох групах пацієнти отримували внутрішньовенно ондансетрон 0,1 мг/кг з метою профілактики післяопераційної нудоти.

Знеболення в післяопераційному періоді відбувалось за стандартними рекомендаціями [24] з використанням у віковій дозі неопіоїдних та, за потреби, опіоїдних аналгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів. Пацієнтів дослідної групи заохочували починати вживати питну воду через годину після хірургічного втручання і протягом перших трьох годин починати харчування легкою їжею переважно вуглеводного походження. Також в дослідній групі було рекомендовано в першу добу після операції активно рухатись, а при можливості вставати та ходити. Пацієнтам контрольної групи пропонували пити, харчуватись та рухатись за бажанням, залежно від самопочуття.

Критерії виписки пацієнта із стаціонару: нормальна температура тіла, відсутність потреби в знеболенні та антибактеріальній терапії, задовільне самопочуття дитини, задовільне загоєння післяопераційної рани, відсутність необхідності в щоденних перев'язках та можливість забезпечити контроль за станом післяопераційної рани в амбулаторних умовах.

Порівнювали: основні кінцеві точки – розрахунковий глікемічний індекс стресу, тривалість перебування в стаціонарі після операції; вторинні кінцеві точки – час голодування після прийому рідини перед індукцією анестезії, розрахунковий дефіцит рідини на момент індукції анестезії, гемодинамічні показники протягом періопераційного періоду, потребу в наркотичних аналгетиках протягом операції та після операції, концентрацію глюкози крові на початку, наприкінці операції та вранці наступної доби після операції, концентрацію бета-гідроксибутирату в крові на початку, наприкінці операції, вранці наступної доби після операції, кількість випадків післяопераційної нудоти та блювання.

Дефіцит рідини розраховували, виходячи з фізіологічної потреби дитини в рідині за 1 го-

дину. За принципом M. Holliday-W. Segar [25], на перші 10 кг маси тіла розраховується по 4 мл рідини, на наступні 10 кг до 20 кг маси тіла – по 2 мл рідини, і на кожний наступний кг маси тіла після 20 кг – 1 мл рідини. Дефіцит рідини розраховували як фізіологічну потребу за годину, помножену на кількість годин передопераційного голодування від моменту пробудження вранці у день операції. Наприклад, якщо пацієнт не пив протягом двох години, то дефіцит рідини дорівнює двом фізіологічним потребам.

Глікемічний індекс стресу визначався за формулою (1):

(Концентрація глюкози крові наприкінці операції / Концентрація глюкози крові на початок операції) х Тривалість операції / 1,00 (1)

Статистична обробка даних проведена за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel 15.31 для Mac та StatPlus:mac 7.1.1.0. (AnalystSoftInc, 2019). Для порівняння середній кількісних величин застосовували t-критерій Стьюдента при нормальному розподілі та непараметричний критерій Манна-Уітні при аномальному розподілі. Для порівняння номінативних даних використовували критерій $\chi 2$ з по-правкою Йетса і точний критерій Фішера. Різниця між показниками в групах вважалась значущою при $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$). Метод лінійної регресії застосовували для визначення зв'язку між змінними. Дані представлені як середні значення ± стандартне відхилення і абсолютна та відносна кількість n (%).

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти дослідної (n=22) та контрольної (n=25) груп були порівняними за віком, статтю, масою тіла, індексом маси тіла (ІМТ) та фізичним станом за класифікацією ASA. Не було відмінностей між групами за основними інтраопераційними показниками: тривалість та інвазивність хірургічного втручання, тривалість анестезіологічного забезпечення, об'єм крововтрати, якісний та кількісний склад інфузійної терапії (таблиця 2).

В дослідній групі, на відміну від контрольної, всі пацієнти отримали регіонарну анестезію в складі анестезіологічного забезпечення, і споживання опіоїдного аналгетику в цій групі було меншим на 47 % ($p < 0,001$). В післяопераційному періоді у всіх пацієнтів дослідної групи вдалось уникнути застосування опіоїдних аналгетиків за рахунок пролонгованої дії місцевого анестетику та призначення анальгетиків неопіоїдної групи. В контрольній групі двом пацієнтам (8 %) додат-

Таблиця 2. Загальна характеристика пацієнтів та інтраопераційних показників в дослідній та контрольній групах.

Показник	**1 Дослідн n=22**	**2 Контр n=25**	**P**
Вік, роки	9,73 ± 5,0	9,76 ± 4,26	0,949
Маса тіла, кг	38,34 ± 19,6	34,76 ± 16,45	0,482
Зріст, см	137,05± 31,72	132,8 ± 26,55	0,495
Індекс маси тіла, кг/м^2	18,75 ± 3,69	18,71 ± 2,92	0,890
Хлопчики, n (%)	13 (59%)	18 (72%)	0,533
Дівчатка, n (%)	9 (41%)	7 (28%)	
ASA, n (%)			0,34
I	17 (77%)	15 (60%)	
II	5 (23%)	10 (40%)	
Операції на верхніх кінцівках, n (%)	9 (41%)	7 (28%)	0,533
Операції на нижніх кінцівках, n (%)	13 (59%)	18 (72%)	
Довжина хірургічного розтину, см	5,47 ± 3,89	5,18 ± 2,74	0,86
Час голодування, год	2,5 ± 0,53	3,47 ± 1,87	0,011
Дефіцит рідини на початку операції, мл/кг	5,78 ± 2,02	7,98 ± 3,56	0,006
Тривалість операції, хв	87,5 ± 33,83	98,2 ± 46,77	0,536
Тривалість анестезії, хв	124,55 ± 39,49	130,8 ± 48,98	0,990
Регіонарна анестезія, n (%)	22 (100%)	0 (0%)	<0,001
Фентаніл (підтримка), мкг/кг/хв	3,16 ± 1,84	5,93 ± 2,30	<0,001
Крововтрата, мл/кг	1,25 ± 0,94	1,9 ± 1,7	0,18
Кристалоїди, загальний об'єм, мл/кг	8,80 ± 3,42	8,54 ± 3,74	0,512
Відсоток глюкози в загальному об'ємі, %	1,04 ± 0,28	0,92 ± 0,39	0,16

ково призначався опіоїдний аналгетик в першу добу післяопераційного періоду (різниця статистично не значима).

Ми виявили статистично значиму різницю між групами в тривалості періоду голодування від моменту вживання прозорої рідини до початку індукції анестезії, а також у дефіциті рідини на момент надходження пацієнта до операційної. Проте, пацієнти обох груп надходили до операційної без клінічних ознак зневоднення. Цю різницю можна пояснити тим, що в контрольній групі, на відміну від дослідної, витримувався більш ліберальний підхід щодо заохочування дітей пити воду перед операцією, діти пили за своїм власним бажанням і в такому об'ємі, який їм хотілось випити. Отже, не завжди дитина пила воду чітко за 2 години до індукції анестезії. В дослідній групі дітей намагались поїти розрахованим на фізіологічну потребу обсягом рідини та вчасно за 2 години до хірургічного втручання, але час від вживання вуглеводного напою також виявився трохи більшим, ніж 2 години, і це ми пояснюємо проміжком часу, який завжди виникає між запланованими та фактичним надходженням дитини до операційної.

При порівнянні середніх показників артеріального тиску (систолічного, діастолічного, середнього) безпосередньо перед індукцією анестезії в дослідній групі систолічний артеріальний тиск був вище, ніж у контрольній (124,36 ± 18,9 проти 111,6 ± 19,32 відповідно, p = 0,021), не виходячи за рамки вікових норм для дітей. З одного боку, це може також свідчити про те, що волемічний статус був достатній у пацієнтів обох груп, але в дослідній групі, можливо, відігравало роль краще передопераційне пероральне навантаження рідиною. З іншого боку, на показник артеріального тиску крім волемічного стану впливають інші чинники. Разом з тим, напередодні операції, одразу після індукції анестезії, протягом хірургічного втручання, наприкінці операції та в ранньому післяопераційному періоді показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень в обох групах були порівнянними.

В таблиці 3 наведено показники концентрацій глюкози та бета-гідроксибутирату у крові в періопераційному періоді на етапах дослідження, а також кількість випадків післяопераційної нудоти та глікемічний індекс стресу.

Концентрація глюкози крові була порівнянною в обох групах напередодні операції, а також вранці наступної доби після операції. Проте на початку хірургічного втручання перед індукцією анестезії глюкоза крові була значно вищою у дослідній групі. Наприкінці операції, напроти, концентрація глюкози крові у дослідній групі була нижче, ніж у контрольній. Всі зміни з боку концентрації глюкози крові не виходили за межи нормальних значень. Наприкінці операції також відмічалась різниця і у концентрації кетонових тіл в крові (бета-гідроксибутират), які визначались у більшій концентрації в контрольній групі.

При хірургічній травмі гормональні події викликають метаболічний ефект, який реалізується в посиленні катаболічних процесів з мобілізацією субстратів енергії. Катехоламіни ініціюють глікогеноліз у печінці та м'язах, і як результат зростають концентрації глюкози та лактату у плазмі крові, а вільні жирні кислоти виходять з жирових депо. Продукція глюкози збільшується також за рахунок стимуляції глюконеогенезу контррегуляторними гормонами [26]. У м'язах збільшується продукція лактату та

Таблиця 3. Глюкоза, бета-гідроксибутират крові, частота виникнення післяопераційної нудоти, глікемічний індекс стресу та тривалість перебування в стаціонарі після операцій у пацієнтів дослідної та контрольних груп.

Показник	**Дослідна n=22**	**Контрольна n=25**	**P**
Глюкоза до операції, ммоль/л	4,72 ± 0,59	4,77 ± 0,63	0,907
Глюкоза перед індукцією анестезії, ммоль/л	5,62 ± 0,87	4,79 ± 0,68	0,0005
Глюкоза наприкінці операції, ммоль/л	5,09 ± 0,81	5,9 ± 0,72	0,0013
Глюкоза вранці наступної доби після операції, ммоль/л	5,0 ± 0,81	5,12 ± 0,84	0,693
Бета-гідроксибутират перед індукцією анестезії, ммоль/л	0,25 ± 0,21	0,31 ± 0,19	0,193
Бета-гідроксибутират наприкінці операції	0,27 ± 0,14	0,41 ± 0,25	0,037
Бета-гідроксибутират вранці наступної доби після операції, ммоль/л	0,32 ± 0,16	0,38 ± 0,18	0,348
Випадки післяопераційної нудоти, n (%)	2 (9%)	9 (36%)	0,041
Глікемічний індекс стресу	1,62 ± 0,78	2,12 ± 0,93	0,046
Тривалість перебування в стаціонарі до досягнення критеріїв виписки, дні	5,55 ± 3,39	8,88 ± 3,51	0,002

пірувату, які можуть бути перероблені в печінці у глюкозу. Підвищення концентрації глюкози у крові під час хірургічного втручання пропорційні інтенсивності хірургічної травми [27].

Утилізація жирів, основних джерел енергії, посилюється разом із ліполізом при хірургічному втручанні. При цьому зростає концентрація жирних кислот. В результаті їх окислення утворюються кетонові тіла, які організм використовує в якості джерела енергії. Це відбувається за рахунок підвищення концентрацій глюкагону та катехоламінів. Накопичення кетонових тіл з одного боку, є додатковим джерелом енергії, але з іншого боку, підвищує ризик розвитку післяопераційної нудоти та блювання.

Синдром післяопераційної нудоти та блювання впливає на перебіг післяопераційного періоду в бік його пролонгації за рахунок розвитку післяопераційних ускладнень [23]. При порівнянні кількості випадків післяопераційної нудоти було визначено значиму різницю між групами: 2 (9 %) пацієнтів в дослідній групі та 9 (36 %) в контрольній (p=0.041). Зменшення кількості пацієнтів з кетонемією в дослідній групі додатково свідчить про те, що передопераційне вуглеводне навантаження створює передумови для вибору організмом оптимального шляху створення енергетичного субстрату.

Програми швидкого відновлення після хірургічних втручань (ERAS) спрямовані перш за все на подолання та мінімізацію хірургічної стресової відповіді. Щоб оцінити ефективність комплексного застосування компонентів програми у пацієнтів в дослідженні ми визнали доцільним знайти показник для вимірювання, хоча би опосередковано, ступеню прояв хірургічної стресової відповіді. Таким показником виявився глікемічний індекс стресу (GSI), запропонований D. Pietrini та M. Piastra зі співавторами (2008) у дослідженні перебігу післяопераційного періоду у дітей, які підлягали операціям з приводу пухлин задньої черепної ямки [28, 29]. Індекс враховує зміни концентрації глюкози крові протягом операції – співвідношення між кінцевим та початковим значеннями глікемії. Але поряд с тим, враховується ще й час, протягом якого триває хірургічне втручання, що є цілком логічним, оскільки тривалість дії стресових чинників визначає ступінь прояви стресової реакції організму. Концентрація глюкози крові у формулі виражається в одиницях виміру даного показника, а час виражається у годинах. Тобто, одиниця в знаменнику другої частини формули дорівнює однієї години.

Виходячи з формули розрахунку (1), референтних значень GSI не існує. Щоб зрозуміти сенс цього індексу, треба гіпотетично уявити ідеальну ситуацію, при якій концентрація глюкози крові протягом операції не змінюється, а хірургічне втручання триває одну годину. В такому випадку глікемічний індекс стресу буде дорівнювати одиниці. Це означає, що при відсутності змін рівня глюкози у крові, GSI по суті дорівнює тривалості хірургічного втручання, вираженої у годинах. Таким чином, математично випливає, що співвідношення концентрацій глюкози є коефіцієнтом, який змінює показник часу операції в той чи інший бік від реального часу, протягом якого відбувалось хірургічне втручання. Так, наприклад, якщо глікемічний коефіцієнт складає 2,0, а тривалість операції складає 2 години, то результуюча величина глікемічного індексу стресу становитиме 4 години: це означає, що в даному випадку хворий відчував таку стресову реакцію, яка б відповідала стресовій реакції при 4-х годинній операції, хоча реально операція тривала 2 години.

У нашому дослідженні глікемічний індекс стресу був достовірно на 24% нижче в дослідній групі (p = 0,046). Враховуючи, що тривалість хірургічних втручань була порівнянною в обох групах, можна припустити, що в дослідній групі пацієнти підлягали меншої стрес-реакції протягом операцій, ніж пацієнти контрольної групи. Цей факт свідчить про ефективність комплексного застосування програми швидкого відновлення (ERAS) в дослідній групі, що підтверджується до того ще й скороченням на 37,5 % терміну перебування в стаціонарі після операції у порівнянні з контрольною групою (p=0,002).

У дослідженнях D. Pietrini та M. Piastra доведений зв'язок глікемічного індексу стресу з тривалістю перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії в післяопераційному періоді. Автори також довели, що GSI є предиктором тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії у нейрохірургічних хворих [29]. Цей факт здався нам досить цікавим, щоб з'ясувати зв'язок глікемічного індексу стресу у нашому дослідженні з тривалістю перебування пацієнтів в стаціонарі до досягнення критеріїв виписки.

Проведено аналіз методом простої лінійної регресії, який виявив лінійний зв'язок між тривалістю перебування в стаціонарі та глікемічним індексом, R = 0,515, R-квадрат = 0,266, інтерсепт = 3,309, B = 2,156, 95% CI 1,04 – 3,27, p = 0,00034. Розподіл залишків нормальний за критерієм Коломогорова-Смірнова. Рівняння регресії виглядає таким чином (формула 2):

$$LOS = 3{,}309 + 2{,}156 \times GSI, \quad (2)$$

де LOS – тривалість перебування в стаціонарі (кількість днів до досягнення критеріїв випи-

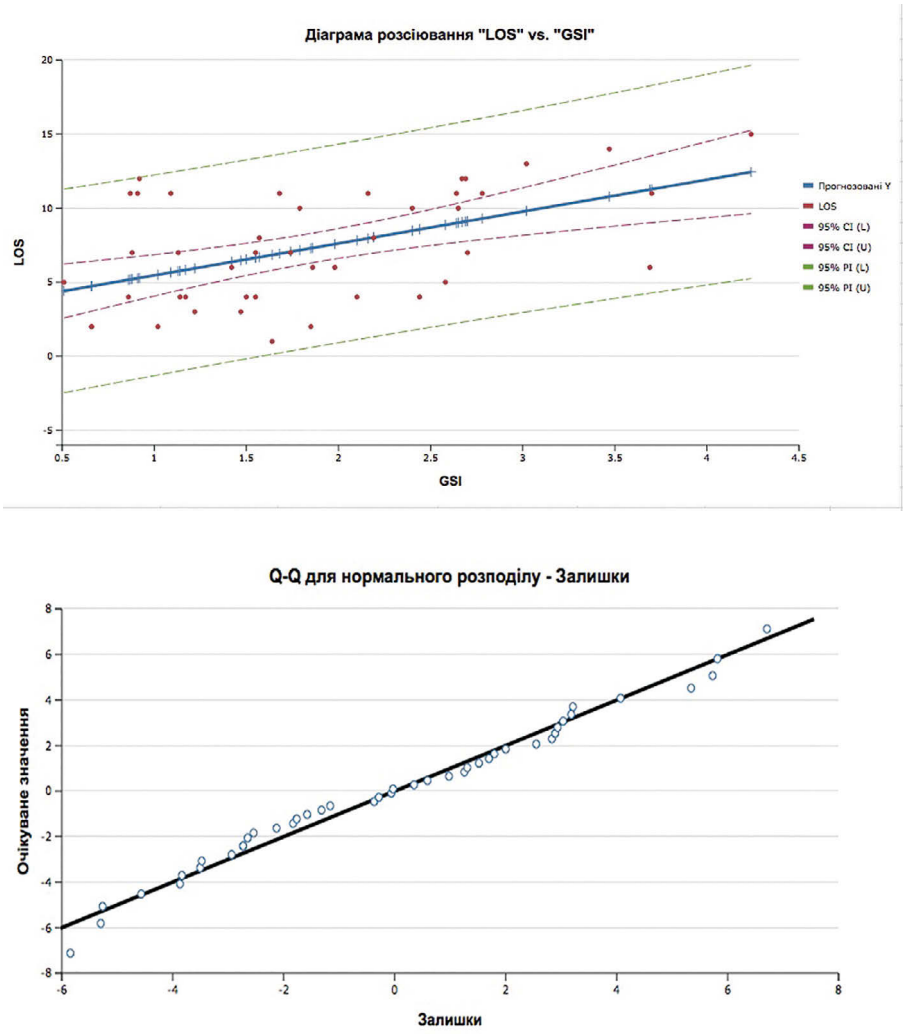

Рис. 2. Регресійна модель зв'язку тривалості перебування в стаціонарі в післяопераційному періоді (LOS) та глікемічним індексом стресу (GSI).

ски), GSI – глікемічний індекс стресу. Діаграма розсіювання та графік розподілу залишків відображені на рис. 2.

Даний результат можна трактувати наступним чином, що при збільшенні глікемічного індексу стресу на кожну одиницю тривалість перебування в стаціонарі після операцій у пацієнтів в даному дослідженні буде збільшуватись на 2,2 дні в 26,6 % випадків. Відповідно, якщо у пацієнта глікемічний індекс дорівнює одиниці (операція тривлістю 1 година, без збільшення концентрації глюкози), то тривалість післяопераційного періоду до досягнення критеріїв виписки у пацієнтів, які підлягали втручанням на верхніх та нижніх кінцівках становитиме 5,5 днів. В нашому дослідженні тривалість перебування в стаціонарі після операції в дослідній та в контрольній групах складала відповідно 5,55 ± 3,39 та 8,88 ± 3,51 днів, p=0,002.

ВИСНОВКИ

1. Застосування комплексної програми швидкого відновлення (ERAS) після хірургічних втручань на верхніх та нижніх кінцівках у дітей (1-17 років) може зменшувати вплив хірургічної стресової реакції за рахунок зменшення періоду передопераційного голодування та дефіциту рідини, потреби в наркотичних анальгетиках протягом операції та частоти післяопераційної нудоти.
2. Зменшення впливу хірургічної стресової реакції може сприяти прискоренню досягнення критеріїв виписки зі стаціонару та скороченню терміну перебування пацієнтів в стаціонарі в післяопераційному періоді.
3. Глікемічний індекс стресу є простим і доступним інструментом для визначення прояви хірургічної стресової реакції і, можливо, також для прогнозування тривалості стаціонарного лікування

у дітей при операціях травматолого-ортопедичного профілю. Необхідні подальші дослідження при інших хірургічних втручаннях у дітей.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest
Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.
Надійшла до редакції / Received: 12.07.2021
Після доопрацювання / Revised: 01.08.2021
Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2021
Опубліковано онлайн /Published online: 30.09.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. Langenbecks Arch Surg. 2011 Jun;396(5):585-90.*
2. *Kehlet H. Multimodal approach to postoperative recovery. Curr Opin Crit Care. 2009 Aug;15(4):355-8.*
3. *Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. BMJ. 2001 Feb 24;322(7284):473-6.*
4. *Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):292-8.*
5. *Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. JAMA Surg. 2019 Aug 1;154(8):755-66.*
6. *Li M, Zhang J, Gan TJ, Qin G, Wang L, Zhu M, et al. Enhanced recovery after surgery pathway for patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Sep 1;54(3):491-7.*
7. *Temple-Oberle C, Shea-Budgell MA, Tan M, Semple JL, Schrag C, Barreto M, et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. Plast Reconstr Surg. 2017 May;139(5):1056e-71e.*
8. *Melloul E, Hubner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg. 2016 Oct;40(10):2425-40.*
9. *Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schafer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. Clin Nutr. 2012 Dec;31(6):817-30.*
10. *Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. Int J Gynecol Cancer. 2019 May;29(4):651-68.*
11. *Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations. Clin Nutr. 2013 Dec;32(6):879-87.*
12. *Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench IJ, Huang J, et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1). Am J Obstet Gynecol. 2018 Dec;219(6):523 e1- e15.*
13. *Dort JC, Farwell DG, Findlay M, Huber GF, Kerr P, Shea-Budgell MA, et al. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Mar 1;143(3):292-303.*
14. *Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Bhat A, Kahokehr A, Hill AG. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. N Z Med J. 2010 Jul 30;123(1319):61-70.*
15. *Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JYK, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations. World J Surg. 2020 Aug;44(8):2482-92.*
16. *Pearson KL, Hall NJ. What is the role of enhanced recovery after surgery in children? A scoping review. Pediatr Surg Int. 2017 Jan;33(1):43-51.*
17. *Rove KO, Edney JC, Brockel MA. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. Paediatr Anaesth. 2018 Jun;28(6):482-92.*
18. *Shinnick JK, Short HL, Heiss KF, Santore MT, Blakely ML, Raval MV. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. J Surg Res. 2016 May 1;202(1):165-76.*
19. *Kyselova IV, Biliaiev AV. Efficacy of the carbohydrate drink consumption before orthopedic surgical interventions in children. Klinicheskaia khirurgiia. 2018;85(11).*
20. *Kyselova IV. Influence of intraoperative fluid therapy on stress response in paediatric orthopaedic surgery. Neonatologiia, khirurgiia ta perinatalna medycina. 2021;11(1(39)):22-7.*
21. *Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2011 Aug;28(8):556-69.*
22. *Sumpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Hohne C, et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Paediatr Anaesth. 2017 Jan;27(1):10-8.*
23. *Martin S, Baines, D., Holtby, H., Carr, A. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland; 2015. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. 2015.*
24. *Vittinghoff M, Lonnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). Paediatr Anaesth. 2018 Jun;28(6):493-506.*
25. *Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics. 1957 May;19(5):823-32.*
26. *Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN, Song J, Boehning D, Tompkins RG, et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. Ann Surg. 2012 Feb;255(2):370-8.*
27. *Schricker T, Lattermann R, Schreiber M, Geisser W, Georgieff M, Radermacher P. The hyperglycaemic response to surgery: pathophysiology, clinical implications and modification by the anaesthetic technique. Clinical Intensive Care. 1998 1998/06/01;9(3):118-28.*
28. *Pietrini D, Di Rocco C, Di Bartolomeo R, Conti G, Ranelletti FO, De Luca D, et al. No-glucose strategy influences posterior cranial fossa tumors' postoperative course: introducing the Glycemic Stress Index. J Neurooncol. 2009 Jul;93(3):361-8.*
29. *Piastra M, Pizza A, Tosi F, Mensi S, Massimi L, De Bellis A, et al. Validation of the Glycemic Stress Index in Pediatric Neurosurgical Intensive Care. Neurocrit Care. 2017 Jun;26(3):388-92.*

КИСЕЛЕВА И.В., БЕЛЯЕВ А.В.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ИМПЛЕМЕНТАЦИИ ПРОГРАММЫ ERAS НА ФАКТОРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕСОВОГО ОТВЕТА У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПЛАНОВИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОНЕЧНОСТЯХ

Резюме. Среди ключевых факторов, влияющих на течение послеоперационного периода, выделяют хирургический стрессовый ответ, управление жидкостным и нутритивным балансом и болью. Эти направления отображаются в концепции Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – ускоренное восстановление после хирургических вмешательств, в основу которой заложен комплекс мероприятий, направленных на минимизацию хирургического стресс-ответа. Отсутствие рекомендаций ERAS для педиатрической популяции хирургических пациентов подвигают на поиски решения актуального вопроса адаптации и имплементации программ ERAS у детей.

Цель работы. Определить эффективность комплексного применения программы ускоренного восстановления после хирургических вмешательств (ERAS) путем изучения ее влияния на факторы хирургической стрессовой реакции у педиатрических пациентов при операциях на верхних и нижних конечностях.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование вошло 47 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет. В исследуемой группе (n=22) применяли программу ERAS, которая состояла из 14 компонентов предоперационных, интраоперационных и послеоперационных мероприятий. В контрольной группе (n=25) комплекс всех компонентов ERAS целенаправленно не применялся. Сравнивали: основные конечные точки – расчетный гликемический индекс стресса, продолжительность пребывания в стационаре после операции. Вторичные результаты – время голодания после питья жидкости перед индукцией анестезии, расчетный дефицит жидкости на момент индукции анестезии, гемодинамические показатели в течение периоперационного периода, потребность в наркотических аналгетиках в течение операции и после операции, концентрацию глюкозы и бета-гидроксибутирата в крови в начале и в конце операции, и на утро следующего дня после операции, количество случаев послеоперационной тошноты и рвоты.

Результаты. Гликемический индекс стресса в исследуемой группе меньше, чем в контрольной (1,62 ± 0,78 vs 2,12 ± 0,93, p=0,046). Продолжительность периода до достижения критериев выписки после операций в исследуемой группе на 37,5 % меньше, чем в контрольной (p=0,002). Период предоперационного голодания и дефицит жидкости у пациентов исследуемой группы были меньше. Интраоперационное потребление фентанила в исследуемой группе на 47 % меньше (p <0,001). В начале операции в исследуемой группе определялись более высокая концентрация глюкозы кровы и более высокое систолическое артериальное давление. В конце операции в исследуемой группе концентрация глюкозы крови и бета-гидроксибутирата меньше, чем в контрольной. В послеоперационном периоде 9 % пациентов исследуемой группы и 36% пациентов контрольной группы жаловались на тошноту (p=0,041). Линейно-регрессионный анализ показал связь длительности пребывания в стационаре после операции с гликемическим индексом стресса (R=0,515, R2=0,266, B=2,156, 95% CI 1,04 – 3,27, p<0,001).

Выводы. Комплексное применение программы ускоренного восстановления (ERAS) после хирургических вмешательств на конечностях у детей 1-17 лет может уменьшать влияние хирургической стрессовой реакции за счет уменьшения периода предоперационного голодания и дефицита жидкости, потребности в наркотических аналгетиках в течение операции и частоты возникновения послеоперационной тошноты. Минимизация хирургического стрессового ответа может способствовать ускорению достижения критериев выписки из стационара и сокращению времени пребывания пациентов в стационаре в послеоперационном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ускоренное восстановление после хирургических операций, гликемический индекс стресса, анестезиология, детская хирургия

KYSELOVA I.V., BILIAIEV A.V.

THE INFLUENCE OF COMPLEX IMPLEMENTATION OF THE ERAS PROGRAM ON THE SURGICAL STRESS RESPONSE FACTORS IN PEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE LIMB SURGERY

Abstract. Surgical stress response, fluid and nutritional balance, and pain management are among the key factors influencing on the postoperative period. These areas are reflected in the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) concept, which is based on a set of measures aimed at minimizing the surgical stress response. The lack of ERAS recommendations for the pediatric population of surgical patients prompts to search for a solution of adaptation and implementation of the ERAS programs in children.

The aim of the study. To determine the effectiveness of the complex application of the enhanced recovery after surgery by studying its influence on the factors of the surgical stress response in pediatric patients undergoing limp surgery.

Materials and methods. The prospective randomized study included 47 patients aged 1 to 17 years. In the study group (n = 22), the ERAS program was used, which consisted of 14 components of preoperative, intraoperative and postoperative measures. In the control group (n = 25), the complex of all ERAS components was not purposefully applied. We compared glycaemic stress index (GSI) and length of hospital stay after surgery (LOS) as a primary outcome; secondary outcomes were fasting time after drinking fluids before induction of anesthesia, estimated fluid deficiency just before induction of anesthesia, hemodynamic parameters, the need for opioids during and after surgery, blood glucose and beta-hydroxybutyrate in the beginning and in the end of the surgery and next day morning after surgery, postoperative nausea and vomiting.

Results. GSI was significantly less in the study group (1,62 ± 0,78 vs 2,12 ± 0,93, p=0,046). LOS in the study group was 37.5% less than in the control group (p = 0.002). The period of preoperative fasting and fluid deficit in the patients of the study group were shorter. The needs of fentanyl intraoperatively in the study group was 47% less (p<0.001). At the beginning of surgery, the study group had a higher blood glucose concentration and a higher systolic blood pressure. At the end of surgery, blood glucose and beta-hydroxybutyrate in the study group was lower than in the control group. In the postoperative period, 9% of patients in the study group and 36% of patients in the control group complained of nausea (p = 0.041). Linear regression analysis showed a linear relationship between the LOS after surgery and the GSI (R=0,515, R2=0,266, B=2,156, 95% CI 1,04 – 3,27, p<0,001).

Results. The implementation of the ERAS program to children 1-17 years old undergoing elective limp surgery may reduce the effect of the surgical stress reaction by reducing the period of preoperative fasting, fluid deficiency, the needs of opioids and postoperative nausea. Minimizing the surgical stress response may facilitate the achievement of hospital discharge criteria and shorten the length of hospital stay in the postoperative period.

Key words: enhanced recovery after surgery, glycemic stress index, anesthesiology, pediatric surgery.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:
Кисельова І.В. – дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті;
Біляєв А.В. – концепція дослідження, загальне керівництво, утвердження статті.