

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Воробьев Владимир Анатольевич

**Программа ускоренного выздоровления при хирургическом лечении
заболеваний мочеполовой системы**

3.1.13 – Урология и андрология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Белобородов Владимир Анатольевич

Иркутск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Введение	14
1.2 История вопроса	14
1.3 Актуальность проблемы	16
1.4 Патофизиологическое обоснование	19
1.5 Предоперационный период	27
1.6 Интраоперационный период	40
1.7 Послеоперационный период	58
1.8 Профилактика ятрогенных осложнений	73
1.9 Программа ускоренного выздоровления в урологии	78
1.10 Анализ клинических рекомендаций	84
1.11 Заключение	87
ГЛАВА 2 СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТА-АНАЛИЗ	89
2.1 Введение	89
2.2 Получение доказательств	90
2.3 Доказательность и использованные статистические приемы	92
2.4 Систематический обзор	94
2.5 Мета-анализ литературных данных	103
2.6 Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа	107
2.7 Дискуссия	108
2.8 Ограничения мета-анализа	109
2.9 Заключение	110
ГЛАВА 3 ПРОТОКОЛ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКЕ МОЧЕТОЧНИКА ИЛИ ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА	112
3.1 Введение	112
3.2 Материалы и методы	118
3.3 Результаты	133
3.4 Дискуссия	150
3.5 Заключение	153
ГЛАВА 4 ПРОТОКОЛ ПРИ УРЕТРОПЛАСТИКЕ	155
4.1 Введение	155

4.2	Материалы и методы.....	158
4.3	Результаты.....	171
4.4	Дискуссия.....	187
4.5	Заключение.....	190
ГЛАВА 5 ПРОТОКОЛ ПРИ ПРОСТОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ.		192
5.1	Введение	192
5.2	Материалы и методы.....	193
5.3	Результаты.....	200
5.4	Дискуссия.....	207
5.5	Заключение.....	210
ГЛАВА 6 ПРОТОКОЛ ПРИ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ		212
6.1	Введение	212
6.2	Материалы и методы.....	214
6.3	Результаты.....	225
6.4	Дискуссия.....	238
6.5	Заключение.....	241
ГЛАВА 7 МЕТА-АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ.		242
7.1	Мета-анализ данных	242
7.2	Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа.....	252
7.3	Дискуссия.....	253
7.4	Заключение.....	254
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		255
ВЫВОДЫ		258
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		260
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ		261
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		263

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Программа ускоренного выздоровления (ПУВ), Fast Track surgery (FTS), а также ERAS (enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs) – новейшие мультимодальные стратегии ведения, предназначенные для сокращения сроков нетрудоспособности и улучшения качества оказания медицинской помощи. Данные программы включают подготовку на предоперационном этапе, применение оптимальных малотравматичных интраоперационных методик и активное ведение послеоперационного периода с целью уменьшения сроков стационарного лечения, времени реабилитации и максимально быстрого возвращения пациентов к обычной жизни. В контексте данного научного исследования протоколы FTS и ERAS, преследующие единую цель, считаем равнозначными программе ускоренного выздоровления (ПУВ).

Профессор Хенрик Келет (Henrik Kehlet) – один из пионеров данной стратегии, способствовавший разработке и внедрению в клиническую практику новых алгоритмов лечения [311]. В процессе разработки и внедрения ПУВ были переоценены типичные процедуры, с целью доказательства их целесообразности или несостоятельности. В результате было доказано, что каждый из элементов оптимизированной программы ведения пациентов, на всех этапах лечения, способствует благоприятному исходу и улучшению восприятия со стороны как пациента, так и медицинского персонала. Одновременное применение всего комплекса мер дает синергетический эффект, который способствует скорейшему выздоровлению [356].

Основными постулатами протоколов ускоренного выздоровления является внедрение мультидисциплинарного взаимодействия на всех этапах обследования и лечения [355], оценка примененного протокола на соответствие принципам ПУВ [508], тщательный подбор пациентов для включения в программу по различным, в том числе религиозным причинам, которые могут препятствовать участию [490]. Также выполняется оценка рисков применения протокола, которое может

увеличить вероятность послеоперационных осложнений либо негативных исходов по причине невозможности соблюдения протокола (по образу жизни или по причине сопутствующих заболеваний) [385].

Программа включает пересмотр концепции предоперационного и послеоперационного употребления пищи и жидкостей, подготовки кишечника [92, 149, 320], отказ от опиатных и опиатоподобных анальгетиков в пользу нестероидных препаратов [571], внедрение концепции мультимодальной анестезии, позволяющей минимизировать операционный и послеоперационный стресс в сочетании с ранней мобилизацией [206], поддержание интраоперационной нормотермии [328], контроль жидкости [148], послеоперационной боли [206, 395] и тошноты [121].

В настоящее время представлено сравнительное небольшое количество публикаций в международной и российской литературе, посвященных ПУВ в урологии. При литературном поиске установлено, что большая часть профильных исследований посвящена применению стратегии в лечении онкоурологических заболеваний. Оценена эффективность применения протоколов в лечении рака почки [65], мочекаменной болезни [53], при донорстве почки [153, 193], урогинекологических реконструкциях тазового дна [277]. Обобщая результаты, следует выделить сокращение сроков госпитализации, уменьшение стоимости лечения, и противоречивая информация о рисках развития осложнений, повторного обращения и реоперации. Опубликовано несколько обобщающих обзоров литературы по проблеме ПУВ в урологии [43, 302, 480].

Количество и качество рандомизированных исследований, посвященных изучению ПУВ в урологии значительно уступает другим хирургическим направлениям. Представленные работы обременены рядом ограничений, не позволяющих широко применять полученные результаты. Преимущественно это ретроспективные данные, работы случай-контроль, исследования в рамках пилотных групп. Представлено мало рандомизированных проспективных исследований.

Таким образом диссертационная работа посвящена концептуальному изучению и разработке протоколов ускоренного выздоровления при хирургическом лечении пациентов урологического профиля, сравнительному анализу результатов и разработке практических рекомендаций.

Цель исследования

Повысить эффективность хирургического лечения пациентов урологического профиля путем разработки и внедрения адаптированных протоколов программы ускоренного выздоровления.

Задачи исследования

1. Оценить результаты применения существующих протоколов ускоренного выздоровления в урологии путем выполнения систематического обзора литературы и мета-анализа данных;
2. Разработать адаптированные протоколы ускоренного выздоровления при хирургическом лечении мочекаменной болезни, структурной болезни уретры и мочеточников, нефункционирующей почки;
3. Выявить влияние разработанных протоколов ускоренного выздоровления на риски развития осложнений значимых классов по классификации Clavien-Dindo (\geq II класс);
4. Определить риски реоперации и повторного обращения при применении разработанных протоколов;
5. Провести сравнительный анализ данных функционального статуса в раннем послеоперационном периоде;
6. Оценить влияние новых лечебных протоколов на продолжительность госпитализации и сроки выздоровления;
7. Выполнить перекрестный анализ результатов, полученных по итогам двух выполненных мета-анализов.

Научная новизна

В результате мета-анализа данных оценки эффективности существующих протоколов ускоренного выздоровления при хирургическом лечении пациентов урологического профиля доказана целесообразность разработки и применения их адаптированных вариантов.

Установлено, что применение комплекса новых лечебных подходов ускоренного выздоровления позволяет улучшить результаты лечения, включающих сокращение длительности госпитализации и значимого снижения рисков послеоперационных осложнений в уретропластической хирургии, лапароскопической пластики мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента, простой лапароскопической нефрэктомии и эндоскопической нефролитотрипсии.

Впервые выполненный на большом объеме клинических исследований (335 случаев) углубленный многосоставной, логистический, прогностический и прямой сравнительный анализ исходов лечения позволил установить причинно-следственную связь предикторов с исходами и подтвердить перекрестное взаимное влияние неблагоприятных факторов на результаты лечения. В результате такого комплексного анализа доказано превосходство программы ускоренного выздоровления в сравнении с традиционным лечебным подходом в урологической практике.

По теме диссертационного исследования имеется четыре свидетельства интеллектуальной собственности: №2694477 от 15.07.19; №2022623033 от 22.11.2022; №2022623031 от 22.11.2022; № 2022623034 от 22.11.2022.

Отличие полученных результатов от исследований других авторов

В международных и отечественных научных публикациях представлено значительное количество исследований по ускоренному выздоровлению преимущественно в онкологии и колопроктологии, в меньшей степени в урологии.

Представленные материалы оценены и результаты их отражены в обзоре литературы подробно и кратко в каждой главе диссертационной работы в разделах «Введение» и «Дискуссия».

Принципиальным отличием выполненной работы является строгий дизайн исследования, так как большинство сторонних работ представлены ретроспективными сравнениями с существенными ограничениями, нерандомизированными исследованиями, либо пилотными без контрольных групп сравнения.

Все представленные результаты основываются на рандомизированных проспективных простых слепых исследованиях с группой контроля, а также в виде мета-анализов данных.

Важным преимуществом является мощьность исследований, позволяющая достоверно отразить статистическое различие в группах сравнения. По объему включенного материала диссертационная работа является одним из наиболее крупных в России и мире проспективных рандомизированных клинических исследований протоколов ускоренного выздоровления при неонкологических заболеваниях урологического профиля (335 пациентов – по протоколу). В рамках представления первичных результатов опубликована большая серия научных статей в научных отечественных и международных журналах по базам данных ВАК, MEDLINE, Scopus и Web of Science, RSCI.

При проведении исследования и для оценки результатов использовались не только базовые статистические приемы, такие как межгрупповые и внутригрупповые сравнения, но и сложные логистические и нелинейные методы оценки: анализы выживаемости, повторного обращения и реоперации, многофакторная логистическая регрессия, оценка пропорциональных рисков Кокса, анализ смешанных моделей регрессии, РОК-анализ, систематические обзоры и мета-анализы данных.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках представленной научно-исследовательской работы с высоким уровнем доказательности установлены независимые факторы риска повторного обращения и реоперации, предикторы послеоперационных осложнений и успешности проводимого лечения, что позволило сформулировать практические рекомендации по применению и внедрению разработанных протоколов ускоренного выздоровления.

Разработанные протоколы внедрены в хирургическую практику клинических баз ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Внедрение разработанных протоколов в рамках программы ускоренного выздоровления позволяет улучшить результаты хирургического лечения пациентов урологического профиля, сократить риски развития осложнений, повторного обращения, реоперации, улучшить функциональный статус пациентов в послеоперационном периоде и ускорить выздоровление.

Каждое из представленных крупных исследований представлено в виде отдельной главы, а универсальные переменные в результатах оценены в рамках мета-анализа данных для достоверной оценки общей результативности программы ускоренного выздоровления без сопряжения с конкретной патологией.

Опубликованные по диссертационному исследованию научные статьи в международных и отечественных изданиях повышают престиж российской медицинской науки; повышают значимость России в профильных международных сообществах; предоставляют новые данные в рамках мультимодальной стратегии ускоренного выздоровления; позволяют оптимизировать периоперационный период с целью улучшения качества лечения, уменьшения рисков развития осложнений и сокращения сроков лечения.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа включает оглавление, введение, литературный обзор (несистемный обзор, систематический обзор литературы и мета-анализ данных, представленные в двух главах), пять глав основного содержания, которые представлены клиническими исследованиями и мета-анализами данных. Каждое из представленных исследований содержит стандартные разделы: введение, материалы и методы, статистический анализ, выводы и дискуссии. Сформулировано общее заключение по диссертационной работе с амплификацией выводов и рекомендаций. Список условных сокращений, список использованной литературы представлены в конце рукописи.

Диссертация изложена на 321 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 577 источников: 65 – отечественных и 512 – зарубежных. Работа проиллюстрирована 29 таблицами и 57 рисунками.

Степень достоверности, методология и методы исследования

В диссертационной работе представлено восемь глав, отражающих самостоятельные клинические исследования и мета-анализы, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведение клинических исследований одобрено Ученым советом и Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Систематический обзор выполнен в соответствии с протоколом PRISMA и зарегистрирован в системе Prospero (CRD42022358982, 2022 год).

Все представленные в работе сравнительные исследования и мета-анализы получили положительные рецензии со стороны двух и более экспертов по профилю урология, результаты оценены на оригинальность, заимствования и цитирование с помощью системы «Антиплагиат», что подтверждено представлением данных в ведущих научных журналах. Также материалы исследования апробированы на множестве региональных, российских и международных конференций.

Строгий современный методологический подход, превышение минимального размера выборки для каждого из исследований, применение углубленного статистического анализа, признание профессиональным сообществом в виде печатных работ и докладов на конференциях, позволили достичь высокой достоверности результатов, что подтверждает обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад

Автор обладает достаточным опытом и знаниями для организации и выполнения сложных исследовательских работ, представления результатов в виде докладов и научных статей. Освоил курс по надлежащей клинической практике «GCP»; курс углубленного статистического анализа; обучающий семинар «выполнение библиографических исследований»; прошел первичную переподготовку по специальности «организация здравоохранения и менеджмент в здравоохранении»; онлайн-курсы Гарвардской Школы здравоохранения по эпидемиологии и биостатистике «Здоровье в числах: количественные методы в клинических исследованиях и здравоохранении»; обучающие онлайн-курсы клиники Mayo.

Автор полностью самостоятельно выполнил научный поиск, участвовал в планировании, моделировании и проведении клинических исследований; в качестве врача-уролога курировал пациентов в течение всего периоперационного периода, в качестве оператора выполнил все представленные в исследовании случаи хирургического лечения, спроектировал и заполнил электронные базы данных, выполнил статистическую исследование и осуществил интерпретацию полученных данных.

Автор лично неоднократно представил результаты диссертационной работы в виде докладов на российских и международных конгрессах и конференциях. Автор подготовил научные статьи, отражающих содержание диссертационной работы, и опубликованные в ведущих научных изданиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При хирургическом лечении обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника целесообразно применение разработанного протокола ускоренного выздоровления, что позволяет обеспечить лучшее качество лечения. Применение протокола обеспечивает уменьшение послеоперационной боли, сокращение сроков послеоперационного стентирования мочеточника, госпитализации и послеоперационной реабилитации.

2. При хирургическом лечении стриктурной болезни уретры применение разработанного протокола ускоренного выздоровления с использованием малоинвазивных хирургических техник и изменением технологии закрытия раневого дефекта позволяют уменьшить риск экстравазации мочи, сократить сроки уретрального дренирования, уменьшить выраженность и сроки проявления послеоперационной боли.

3. Выполнение простой лапароскопической нефрэктомии по предложенному протоколу позволяет добиться лучших результатов лечения в сравнении с традиционным подходом без увеличения риска повторной операции или госпитализации, а также с меньшей выраженностью послеоперационной боли, вероятностью развития осложнений второго класса по Clavien-Dindo, послеоперационного фебрилитета и функциональных расстройств кишечника.

4. Соблюдение правил применения разработанного комплекса лечения при ретроградной или чрескожной мини-нефролитотрипсии обеспечивает сходные с традиционным результаты по полноте очищения почки от камней (SFR), безрецидивности камнеобразования в течение всего времени наблюдения и по уровню осложнений II–III классов Clavien-Dindo ($p > 0,05$) при значимом превосходстве нововведений по таким параметрам, как: меньшая продолжительность госпитализации и нетрудоспособности, менее выраженная послеоперационная боль и меньшая вероятность послеоперационного фебрилитета в раннем послеоперационном периоде.

5. На основании двух выполненных мета-анализов собственных и внешних данных, согласно принципам научной доказательности и значимости рекомендаций установлено, что применение программы ускоренного выздоровления позволяет добиться лучших результатов лечения и сократить сроки выздоровления при меньших рисках развития осложнений.

Апробация результатов работы и публикации по теме диссертации

Результаты диссертационной работы были представлены автором на российских и международных конференциях: XIX Конгресс "Мужское Здоровье" (Сочи, 2023); II Евразийский конгресс урологов (Уфа, 2023); межрегиональная научно-практическая конференция хирургов Иркутской области «Актуальные вопросы хирургии» (Иркутск, 2020; 2021; 2022); 3-й Евразийский урологический Форум «Байкал зовет!» (Иркутск, 2022); Научно-практическая конференция урологов Иркутской области «Актуальные вопросы урологии» (Иркутск, 2019; 2021; 2022); Дальневосточная научно-образовательная конференция-выставка «Урология для всех (Хабаровск, 2022); Межрегиональная научно-практическая конференция «Енисейский урологический форум» (Красноярск, 2021); XIV научно-практическая конференция урологов Восточной Сибири с международным участием «Актуальные вопросы урологии и андрологии» (Иркутск, 2021); XXI Конгресс Российского Общества Урологов (СПб, 2021); Конференция «Актуальные тенденции фармацевтического рынка» (Иркутск, 2020); Юбилейная научно-практическая конференция урологов Иркутской области, посвященная 100-летию ИГМУ и 65-летию урологической службы Иркутской области «Урология вчера, сегодня, завтра» (Иркутск, 2019); VII съезд хирургов Сибири (Красноярск, 2019); 86-я Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2019).

По теме диссертации опубликовано 16 работ в научных изданиях, получено четыре свидетельства интеллектуальной собственности.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Программа ускоренного выздоровления (ПУВ), Fast Track surgery (FTS), а также ERAS (enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs) – мультимодальная и мультидисциплинарная стратегия лечения, предназначенная для сокращения сроков нетрудоспособности и улучшения качества оказания медицинской помощи. Данная программа включает подготовку на предоперационном этапе, использование минимально инвазивной техники выполнения хирургического вмешательства и активное ведение послеоперационного периода с целью уменьшения сроков стационарного лечения, времени реабилитации и максимально быстрого возвращения пациентов к обычной жизни. Одним из ключевых факторов успешности ПУВ является внедрение мультидисциплинарного взаимодействия на всех этапах обследования и лечения [355].

1.2 История вопроса

В 1980-м году Вильямом Финном была опубликована первая статья, посвященная ускоренному выздоровлению при урологической патологии – экспериментальная работа о восстановлении после острой почечной ишемии [235]. За последующие 15 лет большая часть научных изысканий в рамках стратегии была посвящена ишемическим повреждениям различных органов и лечению инфекционных агентов. В 1990-м году Б. Биртч представил результаты применения флумазенила в рамках хирургии одного дня при хирургическом лечении урологических заболеваний. Применение антагониста бензодиазепиновых рецепторов позволило сократить сроки после наркозного восстановления при таких урологических процедурах как уретротомия, инцизия шейки мочевого пузыря, вазэктомия и прочее, без увеличения риска развития осложнений [158].

Концептуальное понимание принципов ускоренного выздоровления сформулировано впервые Р. Энгельманом в 1994 г. на примере восстановления после перенесенного коронарного шунтирования [231].

Первым систематический подход в формировании программы ускоренного выздоровления применил Г. Келет в 1995 году, опубликовавший серию статей, посвященных различным аспектам стратегии [310, 312]. В том числе были представлены результаты клинического исследования программы ускоренного выздоровления после колоректальных вмешательств на 18 пациентах. Сформулированы выводы: сбалансированная анальгезия, ранняя мобилизация и пероральное послеоперационное питание способны сократить сроки восстановления [151]. Шестью годами позднее совместно с Д. Вилмором профессор Келет опубликовал окончательно сформулированную концепцию стратегии «fast track surgery» [570]. Представленные публикации дали старт разработке аналогичных программ в смежных хирургических специальностях, в том числе и в урологии.

В 1996, 1997 и 1999 годах опубликованы исследования ускоренного выздоровления при выполнении трансуретральной резекции и вапоризации предстательной железы [227, 434, 560]. Дальнейшее концептуальное изучение привело к формированию протокола, допускающего досуточное пребывание и раннее удаление мочевого катетера с сопоставимым риском развития осложнений [398].

В последующем понимание Fast track было усложнено, и в 2000 году дан старт новой, более сложной стратегии ускоренного выздоровления после хирургического лечения (ERAS) [332]. С каждым годом отмечается все большее вовлечение медицинских работников в разработку и применение программ.

Термин «программа ускоренного выздоровления» (ПУВ) был введен решением заседания Российского общества хирургов под руководством И. И. Затевахина в 2015 году, как официальное российское наименование новой мультимодальной стратегии [42].

С момента формирования концепции ускоренного выздоровления при хирургических операциях и по настоящее время отмечается устойчивая тенденция к росту количества научных публикаций в рецензируемых журналах и в настоящее время опубликовано более 6000 научных статей (рисунок 1.1). Однако количество работ по проблематике ПУВ представляется незначительным в сравнении с общей публикационной активностью (всего на PubMed с 1995 года зарегистрировано 4,086,984 публикаций по хирургии и урологии, из которых посвящены ПУВ 0,15%).

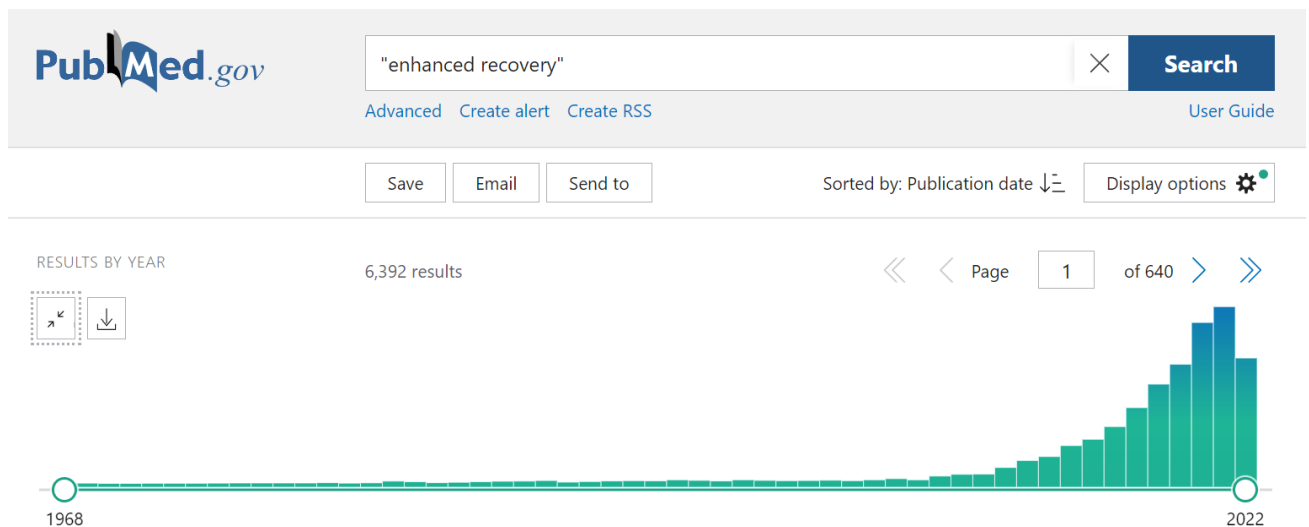


Рисунок 1.1 – Хронометрическая диаграмма результатов поиска по запросу "enhanced recovery" в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed.

1.3 Актуальность проблемы

Хирургическая операция – это преднамеренное повреждение человеческого тела, применяемое с целью лечения болезни или восстановления утраченных функций и тканей. По приблизительным данным ВОЗ, полученным на основании статистического анализа, ежегодно выполняется более 300 миллионов хирургических операций, каждая четвертая из которых оканчивается осложнением того или иного уровня. Также установлена прямая логистическая связь между

количеством хирургических операций на душу населения и общей продолжительностью жизни в стране [217].

Развитие технологий привело к усложнению процесса лечения хирургических заболеваний. Разработаны и внедрены в практическую медицину сложные эндовидеоскопические инструменты, камеры с высокой разрешающей способностью и трехмерной визуализацией, методики дополненной реальности, применяются новые энергетические воздействия – все это повышает точность и уменьшает травматичность хирургических операций [332]. Анестезиология также претерпела серьезные изменения: оптимизирован контроль боли, улучшено сохранение функции жизненно важных органов, уменьшены постнаркозные негативные явления – что позволяет максимально быстро возвращаться к нормальному состоянию после перенесенной анальгезии [206]. Содружественно изменились подходы в послеоперационном уходе и реабилитации в целом, сформировано понимание психологической подготовки и преабиляции. Все указанные меры направлены на уменьшение хирургического и анестезиологического стресса, замедляющего и нарушающего послеоперационное восстановление [332]. Таким образом сформировано понимание обязательного мультидисциплинарного взаимодействия в рамках реализации программы ускоренного выздоровления.

Помимо непосредственных организационных и технических мер огромное влияние на развитие медицины оказали информационные технологии. Доступность информации практически в любой точке мира позволяет легче делиться новыми медицинскими знаниями, повышает общую квалификацию медицинских кадров, повышает информированность пациентов [116]. Однако описанные тенденции приводят к увеличению стоимости лечения. Спрос на качественные медицинские услуги, особенно хирургию, неуклонно растет. Возникает дуалистическое противостояние между желанием оказать качественную медицинскую помощь и необходимостью экономить финансовые средства. Таким образом любая оптимизация периоперационного периода, способная сократить риски

осложнений, сроки госпитализации и иным образом снизить стоимость, является прямым благом для всех участников оказания помощи [126, 152, 332].

Внедрение инноваций в медицине сталкивается с очень серьезным сопротивлением и инерцией медицинского сообщества. Парадоксально что одни и те же люди (врачи и медсестры), использующие инновации в повседневной жизни, применяющие все более сложные гаджеты и регулярно их обновляющие, продолжают при оказании медицинской помощи руководствоваться принципами десяти или пятнадцатилетней давности. Внедрение принципов ускоренного выздоровления при всей их доказанности, подтвержденной эффективности выполнено на незначительном уровне в рамках всей системы здравоохранения [332]. И одним из краеугольных камней проблемы считается не технологический дефицит, а сложности в восприятии и внедрении мультидисциплинарного взаимодействия.

Хирургическая операция – это всегда командная работа. Неожиданным итогом анализа проблематики мультидисциплинарного взаимодействия установлено усложнение медицинского знания. Чем более углубленной становится изолированная специальность, тем сложнее специалисту установить взаимодействие со смежными подразделениями. Универсализм в медицине становится редкостью, так как объем необходимого знания значительно превышает возможности усредненного врача. Также большую роль носят индивидуальные предпочтения специалиста, который в силу собственного решения может игнорировать стандарты оказания помощи и использовать альтернативные методы лечения. И не менее важным установлено фактическое отсутствие времени и желания обучаться у большинства практикующих специалистов [332, 556].

1.4 Патолофизиологическое обоснование

При разработке и внедрении программ ускоренного выздоровления важно понимать, что разрабатываемые меры носят не только организационный характер, но и напрямую влияют на физиологию и патофизиологию операционной травмы.

Хирургическая травма, боль, кровотечение, голодание, ограничение мобильности – наиболее важные факторы, негативно влияющие на организм пациента. Их влияние носит не изолированный, а синергетический характер, и способно значительно преумножаться по непредсказуемому сценарию. Исходом является активация цепочки воспалительных реакций и симпатической нервной системы, что приводит к нарушению обмена инсулина. Как следствие, происходит нарушение распределения не только углеводов, но и липидов, и белков. Происходит централизация потребления глюкозы, снижение потребления ее на периферии и, как следствие, развивается гипергликемия. Начинается разрушение гликогена, запускается протеолиз. Указанный механизм особо важен для пациентов с исходным нарушением обмена углеводов [531].

Обмен углеводов. Поддержание нормального уровня гликемии обеспечивается двумя основными механизмами: поглощение глюкозы тканями и ее выработка печенью. Под воздействием хирургического стресса происходит высвобождение катехоламинов (катехоламины, глюкагон, кортизол, гормон роста) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа [TNF- α]; интерлейкины: IL-1, IL-6). Как следствие увеличивается выработка глюкозы и снижается ее потребление в тканях, возрастает уровень гликемии. Экспериментальным путем доказано, что уровень стрессовых реакций напрямую зависит от объема хирургической травмы. Малый объем травмы оказывает незначительное влияние на гликемию [270]. Данный постулат представляется особенно важным в рамках программ ускоренного выздоровления.

При плановых лапаротомических и торакотомических операциях уровень глюкозы крови у недиабетических пациентов возрастает до 10 и 15 ммоль/л соответственно. При проведении лапароскопических операций уровень гликемии

оказывается достоверно меньшим ($p < 0,01$), что свидетельствует о сниженном стрессовом ответе при меньшем повреждении именно скелетной мускулатуры [177].

Различное влияние на гликемию оказывают меры анестезиологической поддержки. Применение внутривенных анальгетиков (например, пропофола) не оказывает влияние на гликемию. Наркотические опиатные препараты или нейроаксиальные методы обезболивания снижают гипергликемический ответ. Ингаляционные наркотические препараты и катехоламины, а также парентеральное питание усугубляют стрессовую гипергликемию [423].

Предоперационный стресс, как комплекс психогенных и патофизиологических процессов, также влияет на уровень гликемии. Каждый четвертый пациент без ранее установленного диагноза сахарного диабета в предоперационном периоде демонстрирует аномальный уровень гликемии натощак. Только у одного из десяти пациентов, страдающих сахарным диабетом, в предоперационном периоде был выявлен нормальный уровень глюкозы крови [228].

Таким образом, на основании множества исследований установлено, что основным патогенетическим механизмом хирургического стресса является именно снижение чувствительности к инсулину и нарушение обмена углеводов.

Первый вывод: применение 100 мл 5% раствора глюкозы приводит к двукратному росту уровня гликемии в интраоперационном периоде. Это обусловлено негативным влиянием катехоламинов на эндогенную регуляцию секреции глюкозы. При отсутствии хирургического стресса вливание раствора глюкозы подавляет эндогенную ее секрецию, однако при стрессовом воздействии данный механизм не работает [176].

Второй вывод: каждому пациенту требуется контроль уровня гликемии в периоперационном периоде, особенно интраоперационно. Однако стандартное определение уровня гликемии лабораторией не позволяет выполнять оценку своевременно, а глюкометры или газоанализаторы крови не могут достичь нужного

уровня достоверности результатов. В настоящее время проблема интраоперационного контроля гликемии остается не решенной [85, 442].

Формально считается, что гипергликемический ответ способствует лучшей сопротивляемости тканей стрессу, за счет лучшего обеспечения энергией. В первую очередь это необходимо клеткам крови, клеткам нервной системы и иммунным клеткам. Однако воздействие катехоламинов приводит к ингибированию инсулиннезависимого мембранного транспорта глюкозы в миокарде и скелетной мускулатуре и экспрессии в клетках головного мозга и иммунных клетках. Так как обмен указанных клеток не регулируется инсулином, это приводит к их перегрузке глюкозой, развитию гликозилирования внутриклеточных белков, деактивации иммуноглобулинов, снижению хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов [181]. Итогом становится избыток супероксидных радикалов, митохондриальная дисфункция и апоптоз. Закономерным исходом становится ухудшение результатов хирургического лечения даже при небольшом возрастании гликемии [281]. Пациенты с гипергликемией натошак имеют в восемнадцать раз большие риски послеоперационной летальности, продленной госпитализации и риски развития осложнений в сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы крови [271, 280].

Важно отметить, что гипергликемия способствует развитию послеоперационных, в том числе хронических болей. А коррекция гликемии позволяет снизить послеоперационную болезненность и потребность в анальгетиках [181]. Также гипергликемия приводит к неврологическим расстройствам центральной нервной системы, таким как расстройство личности и снижение когнитивной функции [387]. В крупном когортном исследовании на более чем шестидесяти тысячах пациентов установлено ($p < 0,003$), что периоперационная гипергликемия приводит к увеличению риска развития осложнений и послеоперационной летальности [402].

Инсулин выполняет несколько важных функций, метаболических и не метаболических. Регулирование уровня глюкозы и ее потребления,

стимулирование синтеза белка и ингибирование протеолиза. Не метаболические реакции представлены сосудорасширяющим, противовоспалительным, антиоксидантным, положительным инотропным и антифибринолитическим воздействиями [456].

Инсулинорезистентность – это любое состояние, сопровождающееся снижением отзывчивости (изменение максимального ответа на инсулин при неизменной концентрации) или чувствительности (влияние концентрации инсулина на достижение эффекта) к инсулину. Снижение чувствительности связано с изменением взаимодействия с рецепторами, а уменьшение ответа – с пост рецепторным взаимодействием [306]. В рамках хирургического стресса развивается именно изменение чувствительности к инсулину. Это обусловлено высвобождением контриснулярных (и других контррегуляторных) гормонов [16], активирующих катаболизм, подавляющих выработку инсулина и его периферическое действие. Также в развитии инсулинорезистентности принимают участие медиаторы воспаления, например интерлейкин 6 [55, 513].

Количественно наиболее важный орган для потребления глюкозы в контексте развития инсулинорезистентности – это скелетная мускулатура и миокард. Послеоперационная инсулинорезистентность достигает максимального патофизиологического эффекта примерно через сутки после хирургической травмы и сохраняется до двух-трех недель. На длительность и выраженность резистентности влияет объем (инвазивность) и продолжительность травмы, иммобилизация после операции, вид анестезиологического пособия, кровопотеря, послеоперационное голодание, общее физическое состояние организма, меры преабилитации и реабилитации [103, 429]. Практический вывод – минимизация операционной травмы и уменьшение времени операции, снижение кровопотери, оптимизация периоперационного режима питания, ранняя мобилизация, меры реабилитации способствуют уменьшению выраженности послеоперационной инсулинорезистентности. На рисунке 1.2 представлена схема развития послеоперационной инсулинорезистентности.

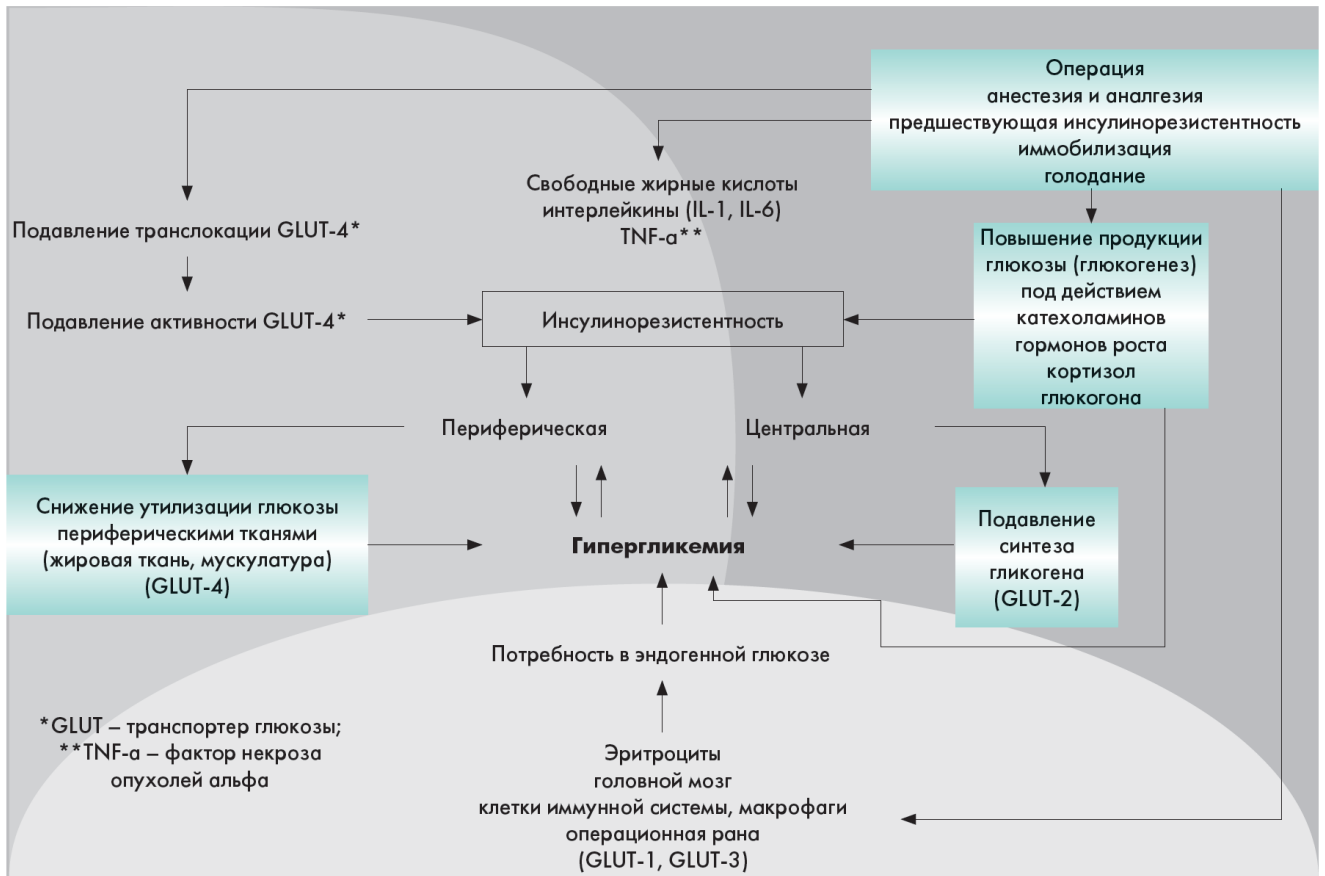


Рисунок 1.2 – Схема развития послеоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии [55].

Оценка инсулинорезистентности проводится методом гиперинсулинемического-нормогликемического зажима (метод ДеФронзо): инсулин вводится с постоянной скоростью до достижения уровня, превышающего показатель натощак [161]. Толерантный тест, индекс оценки модели гомеостаза и индекс количественной проверки чувствительности к инсулину не продемонстрировали значимого влияния на оценку выраженности инсулинорезистентности. Определение уровня гликированного гемоглобина и индекса массы тела обладают слабой предсказательной способностью. Эффективной считается адаптивная модель оценки инсулинорезистентности: основываясь на частом измерении гликемии производится постоянная инфузия глюкозы с переменной скоростью. Чем выше скорость инфузии, тем менее выражена инсулинорезистентность [110, 489].

Практическая значимость инсулинорезистентности заключается в прогнозировании исходов. Возрастание инсулинорезистентности на 20% удваивает риски развития осложнения и послеоперационной летальности [489]. В связи с установлением патофизиологии процесса, в современной научной литературе стал использоваться термин «диабет травмы» [555], и был сформулирован важный вывод: периоперационный контроль гликемии важнее факта предоперационной установки диагноза сахарного диабета.

Обмен белка. Белковый гомеостаз достигается балансом катаболизма и анаболизма. Хирургический стресс приводит к активации симпатической и депрессии парасимпатической нервной системы, что реализуется преобладанием катаболизма. Белки скелетной мускулатуры подвергаются протеолизу, образовавшиеся аминокислоты трансформируются печенью в эндогенную глюкозу [484]. На фоне дисбаланса между катаболизмом и анаболизмом происходит потеря структурного и функционального белков организма [86].

При выполнении плановой операции на органах брюшной полости пациенты теряют до 80 граммов азота, что эквивалентно почти двум с половиной килограммам скелетной мускулатуры. Септические и ожоговые пациенты ежедневно теряют до килограмма скелетных мышц. Инсулинорезистентность удваивает суточную потерю белка [316, 531]. Инсулинорезистентность на фоне парентерального питания усугубляет белковый дисбаланс, что приводит к быстрой атрофии мышц [406]. Атрофические изменения скелетной мускулатуры сохраняются в течение пяти-восьми лет после перенесенной операции [334]. Пациенты со сниженным весом, ведущие гиподинамичный образ жизни и возрастные пациенты с саркопенией являются группой риска по нарушению белкового гомеостаза [352]. Таким группам пациентов целесообразно проведение преабилитационных мероприятий, направленных на увеличение массы скелетной мускулатуры. Также пациентам с саркопенией целесообразно применение парентерального питания коротким курсом в раннем послеоперационном периоде [390].

Альбумин является «отрицательным» белком острой фазы. Под воздействием хирургического стресса снижается синтез альбумина, постепенно восстанавливающийся в послеоперационном периоде и возвращающийся к нормальным значениям примерно через 3-4 недели [91]. Роль альбумина в послеоперационном статусе у пациентов требует дальнейшего изучения.

Послеоперационная иммобилизация оказывает негативное влияние на состояние пациентов, усугубляя атрофию мышц всего через сутки неподвижности. Данный механизм более выражен у возрастных пациентов [114]. Пациенты с недоеданием и онкологические пациенты сравнительно медленнее восстанавливаются после хирургической травмы, страдают от повышенных рисков развития осложнений и послеоперационной летальности [300].

Возможно прогнозировать послеоперационный белковый дисбаланс. Требуется оценка исходного уровня катаболизма. Однако в настоящее время не существует достоверных и доступных методов оценки: антропометрические способы ограничены при асцитам и отекам; оценка белковых фракций плазмы крови становится недостоверной при хронических заболеваниях, инфекциях и ряде других патологических состояний; экскреция азота с мочой (грамм белка содержит 6,25 граммов азота, оценивается через мочевины) не позволяет установить именно катаболизм, так как может быть следствием нарушения анаболизма [264, 545].

Оптимальным считается метод трассировки меченых изотопами аминокислот, позволяющий динамически регистрировать обмен глюкозы и аминокислот в организме. Недостатком является низкая доступность метода [567].

Установлена прямая связь качества периоперационного питания на подавление катаболизма и стимулирования анаболизма белков. Таким образом, у пациентов группы риска требуется особый контроль диеты [488].

Послеоперационная потеря белка приводит к замедлению ранозаживления, снижению иммунитета, развитию астении. Установлена прямая связь потери скелетной мускулатуры со сроками послеоперационной нетрудоспособности и рисками послеоперационной летальности [129].

Таким образом, коррекция метаболических нарушений является одним из ключевых направлений в периоперационной курации пациентов. Контроль инсулинорезистентности уменьшает гликозилирование тканей, корригирует гипергликемию, активирует анаболизм. Употребление углеводно-белковых смесей непосредственно перед операцией уменьшает риски развития послеоперационной инсулинорезистентности [333]. Раннее послеоперационное питание стимулирует выработку эндогенного инсулина, ингибирует протеолиз, облегчает синтез белка [262]. Достижение послеоперационного анаболизма ускоряет восстановление и уменьшает риски развития осложнений. Соответственно основная задача в раннем послеоперационном периоде – адекватная гидратация, ранняя мобилизация и энтеральное питание [388]. Периоперационное введение инсулина целесообразно для поддержания гликемии на уровне от 6 до 8 ммоль на литр и для преодоления послеоперационной резистентности [495].

Уменьшить выраженность инсулинорезистентности и катаболизма возможно минимизацией операционной травмы. Это достигается уменьшением общих суммарных размеров хирургических доступов, отказом от разрезания мышц в пользу их разведения. Уменьшение количества пересеченных дерматомов за счет правильной ориентации разреза позволяет уменьшить боль в интра- и послеоперационном периодах. Также следует уменьшать манипуляции с тканями и органами: снижать количество перехватов, отведений кишечника; уменьшать контакт с паренхиматозными органами; избегать повреждения брыжейки, сосудов и нервов там, где возможно; стремиться уменьшать кровопотерю за счет сокращения мобилизации и травматизации окружающих тканей и органов [315].

Применение эпидуральной анестезии за счет уменьшения стрессового ответа в первые двое суток после операции уменьшает инсулинорезистентность, снижает выраженность гипергликемии и катаболизма [211].

Поддержание интраоперационной нормотермии прямым (подогрев пациента) и опосредованным (подогрев газов и растворов) способами позволяет снизить катехоламиновый ответ на стресс, снизить выраженность атрофии скелетной мускулатуры [510].

Послеоперационные физические упражнения способствуют активации анаболизма, улучшают метаболизм глюкозы и уменьшают резистентность к инсулину. Поэтому адекватное послеоперационное обезболивание в сочетании с ранней мобилизацией позволяют достичь скорейшего выздоровления [243].

1.5 Предоперационный период

Преабилитация – это новый и сложный для восприятия в русскоязычном научном обществе термин, означающий предварительную подготовку к операции с целью улучшения результатов лечения [39]. Отличие термина от классической предоперационной подготовки заключается в получении конечного результата, а не повышения готовности к этапам лечения. Также преабилитация отличается от классической реабилитации, которая направлена на коррекцию состояний после проведенного лечения.

Преабилитация направлена на сосредоточение внимания пациента на планируемом лечении и достижении конкретных предварительных целей (увеличение мышечной массы, снижение веса), изменении образа жизни (отказ от вредных привычек), а также выявлении и устранении предикторов послеоперационных осложнений [39].

Предоперационная коррекция сопутствующей патологии является важным элементом стратегии ускоренного выздоровления. В настоящее время большинство пациентов не проходят предоперационные консультации с целью подготовки вспомогательных систем. Направление к специалисту-эндокринологу без установленной цели может быть неэффективным. Целесообразно обсуждать пациента мультидисциплинарной командой, представляя четкую задачу для каждого [24].

Все основные факторы, влияющие на исход лечения, можно разделить на две большие группы: оказание медицинской помощи и исходное состояние пациента. Преабилитация направлена на изменение состояния пациента, которые условно

можно обозначить как неизменные (пол, возраст, генетика), изменяемые (анемия, сахарный диабет и прочее) и связанные с образом жизни (курение, алкоголь) [430].

Мы имеем ограниченную возможность воздействовать на неизменные факторы. В большинстве это генная терапия, например применение Золгенсма при спинальной мышечной атрофии [101]. Образ жизни и изменяемые факторы подлежат коррекции в краткосрочной перспективе периоперационного периода. Основное внимание уделяется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, заболеваниям почек, анемии, сахарному диабету, нарушениям свертываемости, легочным заболеваниям и аллергическим реакциям. Все перечисленное в состоянии декомпенсации или субкомпенсации является предикторами неблагоприятных исходов. Воздействие на перечисленные заболевания позволяет улучшить сопротивляемость периоперационному стрессу и снизить риски [70, 379].

Питание. Большинство хирургических пациентов не оцениваются с точки зрения выявления возможного нарушения питания [360]. Встречаемость дефицита питания в среднем составляет от 15% (у ортопедических) до 27% (у колоректальных) хирургических пациентов [339].

Основные типы нарушения представляют собой недоедание, саркопению, ожирение, дефициты витаминов и синдром возобновления питания после голодания (рефидинг-синдром) [215]. Наиболее распространённым нарушением в развитых странах является ожирение, провоцирующее различные нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет. В общемировых масштабах более значимыми являются недоедание и саркопения, и возможная коррекция этих нарушений представляется более быстрой и простой. Установление дефицита питания рекомендовано для всех плановых хирургических пациентов.

Разработаны клинические рекомендации и специальные опросники, позволяющие определить тип и выраженность нарушения [366]. Оценивается индекс массы тела (ИМТ), режим и объем питания, функциональные нарушения кишечника, потеря и набор веса, и прочее. Представлены подробные тесты и краткие экспресс-опросники, подходящие для заполнения в процессе приема

(Периоперационный показатель питания, англ. абр. PONS; Универсальный инструмент скрининга недоедания, англ. абр. MUST). Рекомендуется выполнять скрининг дефицита питания при первичном принятии решения о выполнении планового хирургического вмешательства. Пациенты высокого риска нуждаются в обязательной консультации диетолога и коррекции питания [366].

Установление саркопении – более сложная задача. Саркопения встречается у 38–48% пациентов старшего возраста. В группу риска входят все пациенты старше 65 лет. Для косвенной оценки применяется динамометрия и тест с ходьбой, биоимпедансометрия и антропометрия. Диагноз устанавливается если контрольные показатели меньше эталонной группы по возрасту. Применение рентгенологических методов (в том числе компьютерной томографии) для установления саркопении не продемонстрировало взаимосвязи результатов с клиническими исходами [242, 460]. Важно отметить, что саркопения сочетается со средним индексом массы тела около 26, что свидетельствует об отсутствии прямой связи саркопении с недоеданием [460]. Более того встречается тихая или скрытая саркопения ожирения, когда дефицит скелетной мускулатуры скрыт под жировыми отложениями [459]. Логистический многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал высокую предсказательную значимость саркопении в развитии послеоперационных осложнений и заболеваемости [458]. Преабилитация при саркопении заключается в повышении физической активности и употреблении богатой белками пищи [134]. Стандартная программа коррекции рассчитана на четыре недели тренировок, сочетающих белковое питание, ходьбу и упражнения с сопротивлением [391].

Ожирение предоставляет иные, но сходно высокие риски развития послеоперационных осложнений. Повышаются риски развития интра- и послеоперационных кровотечений. Рекомендованы бедные углеводами, низкокалорийные диеты, употребление большого количества воды [468].

Дефицит витаминов, аминокислот, жирных кислот и микроэлементов провоцирует ухудшение иммунного ответа [27]. Однако методология проведения исследований по результатам применения иммунного питания ограничивает

достоверность полученных данных. При корректировке итогов по результатам мета-анализа установлено, что применение иммунного питания не продемонстрировало значимого позитивного эффекта [343]. Использование витаминных добавок у здоровых пациентов также оказалось малоэффективным, в отличие от коррекции исходного дефицита витаминов [496].

При наличии временного промежутка до планируемой операции пациенты с расстройствами питания, особенно недоеданием, могут получить достаточную для стабилизации рисков коррекцию в течение месяца. При неотложных хирургических случаях показано проведение парентеральной поддержки, позволяющей снизить операционные риски на 25% [367].

Голодание перед плановой операцией – это традиционная мера подготовки кишечника, которая, как считалось ранее, позволяет снизить риск регургитации и рвотной аспирации. Однако в последней четверти двадцатого века стало появляться большое количество работ, опровергающих данные риски и свидетельствующих о вредности предоперационного голодания [113]. Экспериментальные исследования на животных и добровольцах продемонстрировали худший ответ на хирургический стресс в состоянии голода [246, 333]. Однако изначальная стратегия парентерального введения глюкозы оказалась ошибочной, результаты подобного подхода были хуже в сравнении с предоперационной пероральной углеводной загрузкой. Углеводная загрузка предполагает употребление богатой низкомолекулярными углеводами жидкости за 2–3 часа до операции. Предоперационное питание позволило снизить послеоперационную потерю азота и уменьшить инсулинорезистентность [155].

Специально для решения проблемы предоперационного питания была предложена мальтодекстрозная смесь, содержащая в 400 мл около 200 ккал. Клинические скинтиграфические исследования доказали, что подобный объем раствора полностью эвакуируется из кишечника в течение полутора часов после приема пищи [369]. Последующее масштабное применение данного подхода на миллионах пациентов подтвердило эффективность и безопасность предоперационной углеводной загрузки. В Кокрейновском обзоре не получено

данных об увеличении рисков аспирации, регургитации или других функциональных расстройств кишечника при углеводной загрузке [404]. Однако требуется учитывать различные состояния, связанные с нарушением опорожнения желудка и нарушением пассажа в кишечнике. Важно отметить, что применение углеводной загрузки допускается у пациентов с контролируемым сахарным диабетом [403].

Кокрейновский обзор предоперационной углеводной загрузки продемонстрировал смешанные результаты: отмечено незначительное уменьшение сроков госпитализации без изменения рисков развития осложнений. Однако авторы обзора отмечают недостаточное методологическое качество включенных в анализ исследований. Также сделан вывод о различном уровне полезности в зависимости от объема хирургической травмы – как следствие при проведении больших операций загрузка демонстрирует лучшие исходы. В целом предоперационное питание позволяет нормализовать инсулин-углеводный баланс в первые часы непосредственно после перенесенной операции [404]. Следовательно, меры по предоперационному питанию должны переходить в мероприятия раннего послеоперационного кормления.

Достоверно установлено, что углеводная загрузка снижает потери азота и уменьшает эндогенный синтез глюкозы из аминокислот, то есть имеется убедительное метаболическое обоснование [408].

Предоперационное обучение и меры психологической поддержки являются одним из базовых элементов программ ускоренного выздоровления [409]. Подобная подготовка демонстрирует достоверное преимущество: снижается общая тревожность и восприятие боли, уменьшаются риски развития осложнений, улучшается восприятие качества лечения [254, 430].

Подробное информирование пациентов об особенностях заболевания, диагностических мерах, возможных лечебных тактиках и прогнозах позволяет им содружественно участвовать в процессе собственного выздоровления, выстраивать достижимые цели и более точно оценивать собственное состояние. Повышается общая выполнимость разработанной программы. Сокращается срок

госпитализации вследствие уменьшения страха перед особенностями течения послеоперационного периода. При анализе коллективного опыта установлена существенная разница (два и более дня) между сроками возможной (по объективному статусу) и реализованной выпиской из стационара [425, 332]. При этом причины задержки часто не связаны со статусом пациента: проблемы с транспортом, выходные и праздничные дни, неуверенность медицинской команды, проживание в одиночестве, опасения родственников и прочее. Важно отметить, что подобные решения могут быть обоснованы, так как отсутствие поддержки ограничивает послеоперационную реабилитацию и выполнимость протокола ускоренного выздоровления.

Обучение должно быть построено на принципах мультидисциплинарности, когда каждый из участников процесса сообщает о предпринимаемых действиях. В том числе от врачей смежных специальностей, медицинских сестер, специалистов по уходу, медицинских психологов. Важно избегать противоречивости в предоставляемой информации, так как это формирует один из основных негативных аспектов восприятия обучения [81].

Мультидисциплинарное взаимодействие обоснованно на всех этапах обследования и лечения, что подтверждено множеством ранних работ. Командное взаимодействие амплифицирует потенциал программы для достижения лучших результатов и позволяет, в том числе, снизить вероятность развития общих и ятрогенных осложнений [69]. Команда должна включать профильного специалиста, анестезиолога, терапевта, врача-реабилитолога, рентгенолога и прочих [58].

Основная проблема восприятия со стороны пациентов – это нереалистичные ожидания обусловленные собственным предшествующим или чужим опытом хирургического лечения. Наоборот, пациент ощущает больший комфорт, вследствие ожидания и получения предсказанных исходов [332].

Пути предоставления информации могут быть различными: беседа, информационные буклеты, обучающие фильмы, интерактивные игры и объемные анатомические модели. Информация должна быть конкретной и сжатой, не

допускать двусмысленного толкования. Все обучающие программы должны быть согласованы всеми участниками медицинской команды, чтобы избежать противоречивости [8, 287].

Беседа должна включать углубленный анализ исходных данных, пересмотр результатов предшествующих исследований, а потому невозможна без вовлечения смежных специалистов. Например, рентгенологов. Также важным оказывается психологический прием «третьего лица» [381]. То есть дискуссия с третьим лицом в присутствии объекта обсуждения. Подобные простые психологические приемы облегчают стрессовую реакцию и принятие неизбежного.

Концепция одного дня – пациент проходит большую часть предоперационных обследований в один день, без необходимости многократной повторной подготовки. Очередность исследований и обследований оптимизируется и сортируется для достижения искомого итога. Соблюдение быстрого обследования снижает предоперационные переживания и улучшает готовность к операции. Длительное ожидание, многократное посещение лечебно-диагностических мероприятий значительно увеличивают общее время, затраченное на лечение, и ухудшают восприятие результатов [415].

Обязательным является применение современных диагностических тестов с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Исследования должны использоваться не только как мера допуска к хирургической операции или тест для установки диагноза, но и как элемент хирургического планирования. Например, виртуальное планирование хода операции и доступов, или создание моделей для дополненной реальности, или объемное моделирование и натурная печать [5, 21, 48]. Так, 3D-реконструкция уретры при МСКТ-уретрографии позволяет полнее оценить характер изменений и спланировать тактику, а уретросонография позволит оценить жизнеспособность спонгиозного тела и окружающих анатомических структур, что особенно важно при выборе между ЕРА и VMG-уретропластикой [225].

В предоперационном периоде требуется **поддержание нормального уровня гемоглобина** для профилактики интраоперационной гипоксии и потребности в

переливании крови при кровопотере. Основная задача – избежать гемотрансфузии. Анемия – это уровень гемоглобина ниже 130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин. Также важен скрытый железодефицит, который встречается у каждой четвертой женщины с гемоглобином около 120 г/л [167]. В целом до трети всех хирургических пациентов обоих полов страдают от анемии или железодефицита. В группу риска с выраженным увеличением рисков летальности и заболеваемости входят пациенты с исходным гемоглобином менее 105 г/л [401]. Снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа приводит к нарушению нормального восстановления, астенизации. Важным фактором является предполагаемый объем кровопотери, который не зависит от пола и антропометрических параметров [236]. Соответственно при потере одинакового количества крови женщины чаще страдают от постгеморрагических осложнений. Диагностика анемии и железодефицита не представляет трудностей [289].

Целевой оптимальный уровень гемоглобина в периоперационном периоде точно не установлен, по разным данным это значение составляет от 60 до 100 г/л. Однако более точно ориентироваться такой максимально низкий уровень гемоглобина, который вызовет нарушение оксигенации тканей. Данный параметр значительно отличается в популяции, потому общий рекомендуемый уровень гемоглобина для плановых операций должен быть не ниже 120 г/л [278].

Корректируется анемия назначением пероральных или внутривенных препаратов железа, назначением витаминов, коррекцией хронических заболеваний (эритропоэтин для нефрогенной анемии и прочее). Пероральный прием представляется самым простым и дешевым способом. Однако сопровождается повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Режимы дозирования влияют на усваиваемость в кишечнике: зачастую эффективность абсорбции выше при назначении низких доз (60 мг в день), чем стандартных (200 мг в день) [289]. Внутривенные инфузии могут использоваться как альтернативная терапия, или стартовая терапия с последующим переходом на пероральный прием. Современные парентеральные сахаридные препараты железа обладают высочайшим профилем безопасности [535].

Для анемии хронических заболеваний назначение перорального железа малоэффективно, так как воспалительная активация гепсидина приводит к нарушению гемопоэза, нарушению перераспределения и снижению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте [289].

Профилактическое и лечебное переливание крови в дооперационном или интраоперационном периоде пациентам с анемией не рекомендуется, вследствие достоверного увеличения риска развития осложнений [377]. Установлено трехкратное увеличение риска инфекционных осложнений и девятикратное – развития сепсиса в случае интраоперационной гемотрансфузии.

Изменение образа жизни включает отказ от курения в периоперационном периоде. Каждый пятый совершеннолетний в развитых странах является курильщиком [337]. Согласно проведенным исследованиям, желаемый отказ от курения является простой и дешевой мерой улучшения статуса пациента. Однако большинство хирургов, опрашивая пациентов, не предпринимают никаких действий для инициации изменения образа жизни. Негативными последствиями курения является двухкратное увеличение риска развития пневмонии, инфаркта и инсульта в послеоперационном периоде, полуторакратное увеличение риска раневой инфекции [473].

Негативные эффекты курения давно известны: гиперкоагуляция, ишемизация, нарушение транспорта кислорода. Период полураспада никотина и карбоксигемоглобина составляет всего несколько часов. Так что ожидаемое улучшение соматического статуса и снижение риска осложнений на 60% (+19% за каждую дополнительную неделю отказа) достигается даже при кратковременном отказе в периоперационном периоде [511]. Для хирургических пациентов-курильщиков особенно важно снижение иммунного ответа (особенно подавление фактора некроза опухолей) и ухудшение ранозаживления в два раза в ответ на вредную привычку [476, 562].

Дискутабельным остается влияние никотина на болевую чувствительность. В ряде экспериментов установлено, что никотин, опосредованно через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы повышает болевое восприятие на

периферии и снижает в центральной нервной системе. Однако непосредственное влияние курения или заместительной никотиновой терапии на боль не установлено вследствие множества противоречивых данных [562].

Периоперационный отказ от курения может быть достигнут у большинства пациентов, а долгосрочный отказ на год и более – у каждого четвертого, как итог предоперационного обучения [511]. Для устранения зависимости применяются медикаментозные препараты: заместительная никотиновая терапия, варениклин и бупропион. Заместительная терапия обеспечивает курильщика 1 мг никотина. Может применяться в виде пластыря, как продленное средство, и препарата с быстрым эффектом (спрей, капли, жевательная резинка). Побочные эффекты заместительной терапии незначительны [516].

Бупропион – это антидепрессант, который обычно применяют совместно с заместительной никотиновой терапией. Обладает высоким профилем безопасности. В качестве монотерапии подходит только для краткосрочного отказа от курения [178].

Варениклин – это частичный агонист никотина, по данным крупного мета-анализа считающийся лучшим медикаментозным средством для достижения абстиненции. Применяется в рамках монотерапии, подходит для краткосрочного периоперационного или долгосрочного отказа от курения. Каждый третий пациент предъявляет жалобы на тошноту, которая может быть купирована повышением дозы или изменением режима приема [361, 392].

Отказ от алкоголя не менее важен. Алкоголизм может быть выявлен у половины хирургических пациентов [518]. При этом отмечается значительная разница в профиле лечения: реже всего у плановых хирургических пациентов (каждый десятый); у каждого четвертого травматологического и каждого второго онкологического пациента [318].

В группу риска по злоупотреблению алкоголем входят пациенты, потребляющие 3 и более алкогольных единицы (12 граммов этанола) в день, или 21 единицу в неделю. Вероятность развития послеоперационных осложнений у данных пациентов повышена в полтора-два раза [318]. Алкоголики страдают от

более выраженной негативной реакции на хирургический стресс вследствие стойкой органной и тканевой дисфункции. Алкоголь подавляет клеточный иммунитет и гемостаз, что приводит к повышенному риску раневой инфекции, объему и вероятности кровотечения [384].

Периоперационный отказ от алкоголя снижает вероятность развития осложнений на 62%, и достигается преимущественно в рамках обучения, которое увеличивает вероятность абстиненции в 8 раз [384]. В ряде случаев может потребоваться консультация психиатра-нарколога либо использование седативных препаратов (феназепам). Также высокую эффективность продемонстрировал дисульфирам, принимаемый перорально под наблюдение врача дважды в неделю. Однако он может применяться только при нулевой концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе и крови пациента [472].

Следует оценивать и направлять на консультацию к психиатру-наркологу пациентов, **страдающих наркоманией**. Существует серьезная проблема организации мультимодального обезболивания у пациентов, страдающих наркоманией [99].

Концепция предоперационной подготовки кишечника, разработанная на заре развития научного хирургического знания, базировалась на нескольких безусловных постулатах: открытая хирургия, отсутствие или ограниченная доступность антибиотиков, «устаревшие» шовные материалы и техники анастомозирования. В колоректальной хирургии наибольшее количество научных работ, опровергающих необходимость принудительного очищения кишечника [452].

Опубликовано большое количество работ, демонстрирующих преимущество антибиотиков в сравнении с подготовкой кишечника, лапароскопической техники против открытой. Однако нет четкого понимания целесообразности, то есть такого подхода к очищению кишечника, который принесет пользу и не увеличит риски. Сторонники подготовки аргументируют снижением риска инфекционных осложнений, а противники – развивающимся нарушением водно-электролитного баланса [321, 452].

Очевидным преимуществом подготовки считается макроскопически чистая кишечная трубка, относительная простота манипулирования кишкой, меньший риск загрязнения брюшины, уменьшение количества содержимого в зоне анастомоза – как следствие, меньше инфекционных осложнений и дефектов анастомоза. Контраргумент против возможных водно-электролитных нарушений это современные препараты, у которых подобные осложнения значительно снижены [188]. В качестве недостатка следует подтвердить, что механическое очищение кишечника приводит к электролитным нарушениям и увеличивает риски кардиогенных и нефрогенных нарушений [111], что зачастую значительно перевешивает недостатки полного отсутствия предоперационной подготовки. Также механическая подготовка приводит к послеоперационным парезам кишечника и ухудшает заживление анастомозов [452]. В результате оптимальным способом подготовки остается обычная очистительная клизма или стимулирование естественного очищения кишечника с помощью слабых слабительных, диеты [503].

В ряде случаев, при жалобах на активный и частый стул, анамнезе целиакии или рисках развития пневматоза кишечника, рекомендуется заблаговременный перевод на адаптированную или бесшлаковую диету. Данная мера может оказаться более эффективна, чем очищение [468].

Подготовка и бритье операционного поля не несут значимой роли в предотвращении раневой инфекции, более являясь мерой обеспечения удобства хирурга в процессе операции [466]. Может быть избран любой удобный вариант, согласно предпочтениям пациента и членов команды. Возможно, требуется помощь мужчинам-пациентам в удалении волос на промежности, или более комфортным окажется бритье в домашних условиях. Все это требует обсуждения.

Такие меры, как престентирование мочеточника для облегчения доступа при литотрипсии камней почки или мочеточника, должны быть обсуждены. Данная мера мало соответствует принципам сокращения сроков и улучшения качества лечения, так как сопровождается симптоматикой и болезненностью. Другие исследования сообщают об облегчении доступа и уменьшении риска повреждения

мочеточника. Выводы мета-анализа свидетельствуют о противоречивости полученных результатов [500]. Аналогичного обсуждения требует цистостомия при хронической задержке мочи на фоне уретральных стриктур и ряд других проблем.

Чрезвычайно перспективным направлением предоперационного контроля в частности и периоперационного периода в целом является применение **фармакогеномики** с целью коррекции терапии и доз в зависимости от геномного статуса пациента. Однако данное направление медицины остается в зачаточном состоянии в силу высокой дороговизны, сложности и колоссальных потребностей в вычислительных мощностях по каждому случаю [317]. Практическая реализация фармакогеномики может быть описана на примере генетически-опосредованной коррекции дозы варфарина [26].

Премедикация, то есть медикаментозная подготовка к анестезии и хирургическому вмешательству должна быть направлена не только на контроль боли, но и устранение других факторов риска. Например, назначение антигистаминных препаратов при использовании сульфакриловых клеев, проведение предваряющей антимикробной терапии по поводу выявленной хронической инфекции, санация ротовой полости и ротоглотки перед забором буккального графта. То есть команда специалистов должна спланировать объем предваряющего медицинского вмешательства для коррекции предикторов. При этом следует указать, что есть рекомендации премедикации к общей анестезии, основанные на принципах научной доказательности: целекоксиб 100 мг, габапентин 600 мг, дексаметазон 10 мг [470].

Предоперационная седация должна быть оптимизирована в соответствии с принципами фармакогеномики и клинической фармакологии. Целесообразно применение только препаратов короткого действия у части пациентов, у которых одного предоперационного обучения и помощи психолога может быть недостаточно. Группой риска являются возрастные пациенты, у которых на фоне приема седативных препаратов возможно наступление делириозных расстройств или снижение когнитивной функции [253].

Профилактика тромбозов является обязательной мерой, вне зависимости от участия в программе ускоренного выздоровления. Выполнение радикальной цистэктомии, или проведение неoadъювантной химиотерапии сопровождаются высоким риском тромбоза глубоких вен (каждый двадцатый пациент) в течение первых 30 послеоперационных дней. Применение компрессионного трикотажа или переменной компрессии в сочетании с инъекцией низкомолекулярных гепаринов за 12 часов до и через 6 часов после операции являются обязательной мерой подготовки [413].

Таким образом, преабилитация и предоперационная подготовка содружественно помогают подготовить пациента к хирургической операции и последующему восстановлению. Основными элементами подготовки являются обучение, мультидисциплинарное взаимодействие, коррекция сопутствующих соматических нарушений и заболеваний, оптимизация питания и изменение образа жизни.

Применение всего комплекса мероприятий позволяет значительно снизить риски развития осложнений, улучшить результаты лечения и ускорить выздоровление.

1.6 Интраоперационный период

Скорость послеоперационного восстановления напрямую зависит от выраженности операционного стресса. Хирургическая травма и анестезиологическое пособие являются основными ключевыми элементами данного патофизиологического процесса.

Традиционный подход в курации формирует дефицит резервов у пациента: к началу хирургической операции человек оказывается в состоянии голода от 12 часов и более, обезвожен, с дискомфортом и дисфункцией после принудительного очищения кишечника, пребывая в сильном психогенном стрессе от неизвестности; хирургическая травма предполагает большой разрез, мобилизацию и отведение тканей, использование жидкостей в полости, большой объем инфузии,

кровопотерю. Стандартный мониторинг состояния пациента, который включает контроль оксигенации, пульса, давления, электрокардиографию. Обезболивание осуществляется посредством большого количества опиатов, эпидуральной анестезии. Используются дренажи, катетеры, иные трубки. Активно применяется парентеральное питание. Объем травмы провоцирует длительную потребность в анальгетиках. Все это формирует выраженный операционный стресс и приводит к продленной госпитализации от 10–14 и более дней, а полное восстановление здоровья занимает длительное время. Все перечисленное до нашего времени воспринимается многими хирургами, как догма. Но современный научный мир находится в эре доказательной медицины, и она диктует новые правила.

Впервые весь комплекс периоперационных негативных реакций организма, которые понимают как стресс, был описан еще в первой половине XX века на основании множества наблюдений изменения состава крови и мочи у болеющих пациентов [156]. Классическая реакция на стресс предполагает нейроэндокринный ответ с метаболическими реакциями. Активируется симпатическая нервная система, происходит выброс гормонов гипофиза, развиваются гипергликемия, катаболизм и снижение чувствительности к инсулину. Вторым важным механизмом является непосредственное повреждение тканей, которое приводит к высвобождению воспалительных цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей, интерфероны). Включается оба механизма: провоспалительный приводит к нарушению функции внутренних органов, увеличивает вероятность кровотечений; противовоспалительный повышает риски раневой и генерализованной инфекции [504].

Однако следует понимать, что оба фактора стрессовой реакции оказывают суммирующийся негативный эффект и дублируют патологические функции. Все это усугубляется голоданием, обезвоживанием, кровопотерей, гипотермией, дисфункцией кишечника и психогенными нарушениями [313]. Следовательно, основная задача программ ускоренного выздоровления в уменьшении стрессовых реакций, что достигается целым комплексом периоперационных мер, и что приводит к ускоренному выздоровлению.

Минимально инвазивная хирургия – это один из основных путей уменьшения хирургической травмы [563]. Она разрешает множество периоперационных проблем: уменьшение потери жидкости и крови, уменьшение боли и стресса, уменьшение продолжительности операции и потребности в обезболивании [332].

Реакция на стресс прямо пропорциональна объему поврежденных тканей. Влияние оказывают все виды воздействия: хирургические доступы, проколы, виды энергии, тракция и захваты органов и тканей, применение чужеродных материалов и ирригация жидкостью [195]. Миниинвазивные вмешательства, вне зависимости от вида, примерно в равной мере уменьшают объем и вероятность кровопотери [446]. Например, хорошей альтернативой роботической или лапароскопической аденомэктомии является минимально инвазивная операция, имеющая сходные преимущества перед классической открытой операцией [138].

Впервые критерии миниинвазивной хирургии были сформулированы британским урологом Джоном Уикхемом: «малый разрез, насколько возможно, или операция без разреза [241]». Подобное стало возможно благодаря множеству технологических медицинских инноваций.

Важнейшим изменением в хирургии на рубеже XX и XXI веков стало внедрение эндовидеохирургии. Внедрение эндоскопических, лапароскопических и роботических операций позволило значительно сократить сроки госпитализации [51]. Множество хирургических операций, таких как аппендэктомия, холецистэктомия, трансуретральная резекция простаты, ретроградная интратанальная хирургия могут выполняться в рамках досуточного пребывания. При этом любая миниинвазивность может быть лучше традиционного подхода, что было доказано Кокрейновским обзором-сравнением открытой, лапароскопической и мини-холецистэктомии [324]. При сравнении результатов мини доступы, традиционная многопортовая или однопортовая лапароскопическая хирургия имеют сходные результаты и риски развития осложнений. Вероятно исходы более зависят от суммарного размера доступа, нежели от их количества [467].

Увеличить точность и уменьшить травматичность помогают различные технические решения: контрастирование, поляризация света и хемилюминесценция тканей для лучшей дифференцировки [463, 509], введение светящихся стентов-катетеров [327], технологии дополненной реальности и объемного моделирования [182, 557].

Урология, как раздел хирургии, является одной из ведущих специальностей в скорости внедрения новых медицинских технологий. Облегчение доступа и уменьшение травмы достигается использованием скользящих покрытых кожухов [551], одноразового гибкого хирургического инструмента при проведении ретроградной интравенальной хирургии (РИРХ) [285], микро-инструментария для выполнения ЧПНЛ [144]; применении лазерной [291] и биполярной энергии [109], интеллектуальных коагуляционных систем и ультразвука [79].

В рамках программы ускоренного выздоровления одно лишь внедрение миниинвазивной хирургии оказывает такое же позитивное влияние, как и весь остальной комплекс мер в целом. Таким образом концепция минимально инвазивной хирургии является независимым предиктором ускоренного выздоровления [332].

Применение высоких энергий диктует обеспечительные меры для уменьшения негативного влияния. При использовании лазерной энергии в мочевых путях остро встает проблема конвекции тепловой энергии [160]. Монополярная коагуляция чаще приводит к утечке тока, повреждению окружающих здоровых тканей, в сравнении с биполярной [142]. Но это во многом зависит от опыта хирурга, знания принципов плеча электрического тока и необходимых мер защиты [135].

Интраоперационная медикаментозная коррекция также важна. Применение транексамовой кислоты при выполнении ЧПНЛ позволяет снизить ожидаемую потерю уровня гемоглобина. Также ее применение обеспечивает лучшую визуализацию, а значит улучшает освобождение почки от камней, уменьшает риски осложнений всех типов, сокращает время операции и госпитализации [522].

Применение транексамовой кислоты уменьшить операционную кровопотерю при трансуретральной резекции простаты [349].

Обезболивание обеспечивает второй основной механизм борьбы со стрессом. Неадекватное обезболивание ограничивает мобильность, увеличивает риски дыхательных осложнений и приводит к продленной госпитализации [164]. Классическая триада анестезии по Грею предполагает обезболивание, нарушение сознания и релаксацию [465].

Боль является следствием восприятия сигналов от ноцицепторов и ноцицептивных путей передачи. Ноцицепторы – это окончания нервных клеток в органах и тканях, раздражение которых приводит к возникновению первичной боли. Повреждение тканей стимулирует высвобождение медиаторов воспаления, происходит первичная химическая и механическая сенсibilизация рецепторов. Сигнал следует по восходящим путям, через спинномозговые ганглии в мозговой ствол, миндалевидное тело, таламус до сенсорной зоны [194, 362, 485]. Затем нисходящий сигнал из сенсорной зоны моделирует работу таламуса и миндалевидного тела, позволяя регулировать восприятие боли, усиливая или ослабляя. Подобный принцип обратной связи при функциональных нарушениях может спровоцировать развитие хронической боли после эпизода острой. В конечном итоге активируется симпатическая нервная система и развивается органная дисфункция [216].

Согласно концепции программ ускоренного выздоровления обезболивание должно начинаться до хирургического вмешательства и продолжаться в послеоперационном периоде до тех пор, пока не будут минимизированы риски возврата спровоцированных болью метаболических и функциональных нарушений [115]. То есть, до тех пор пока сохраняется умеренная или выраженная послеоперационная боль [252]. Достигается контроль боли воздействием на ноцицептивную систему. И классические принципы Грея не позволяют достичь адекватной модуляции без высоких доз опиатов. Целесообразно воздействовать на все звенья пути передачи ноцицептивных сигналов – от рецепторов путей до сенсорной и регуляторной зоны [194].

С целью достижения мультимодального обезболивания применяются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), парацетомол, опиаты, кетамин, магнезия, лидокаин, бета-блокаторы, глюкокортикостероиды и альфа2-адреномиметики.

Опиаты воздействуют на периферические и, преимущественно, центральные опиатные рецепторы. Кальциевые каналы блокируются и активируются калиевые, что нарушает нервную проводимость. Механизм реализуется подавлением восходящих путей и регуляторной зоны [216]. Однако воздействие на опиатные рецепторы не специфично только для ноцицептивной системы. Применение опиатов значительно влияет на функциональный статус пациента. Традиционное применение опиатов провоцирует развитие послеоперационной тошноты, рвоты, нарушение функции дыхания, делириозные и другие психические расстройства, провоцирует задержку мочеиспускания, усиливает восприятие боли и замедляет выздоровление [159]. В том числе провоцируя опиатную зависимость.

Первоочередное влияние оказывает режим дозирования. Например дозировки более 50 мкг/кг нарушают метаболическую реакцию на стресс при операциях на органах брюшной полости и таза [163]. Применение ремифентанила оказывает прямое подавляющее дозозависимое воздействие на симпатическую нервную систему и реакцию надпочечников [261]. Однако данный эффект присутствует очень непродолжительное время, согласно короткому периоду полувыведения препарата. Соответственно применение современных опиатов короткого действия в адекватных дозах позволяет добиться быстрого пробуждения после общей анестезии, что согласуется с концепцией программы ускоренного выздоровления [252].

С целью обезболивания применяется преимущественно **изомер кетамина – кетанест**, который обладает в четыре раза большей анальгезирующей активностью, обеспечивает быстрое достижение эффекта и характеризуется коротким периодом полувыведения (до 6 часов). Также кетанест характеризуется повышенным профилем безопасности со сниженной вероятностью наступления

психогенных нарушений. Кетамин является антагонистом рецепторов глутамата, действуя на периферические афферентные нейроны дорзального рога спинного мозга, что приводит к нарушению высвобождения ацетилхолина, снижению периферической ноцицептивной проводимости и потере сознания. Помимо указанного кетамин воздействует и на опиатные рецепторы с аналогичным опиатам механизмом антиноцицепции [216].

Применение кетамина совместно с опиатами уменьшает потребность в последних, снижает количество побочных эффектов (тошнота, рвота, задержка мочи), на треть снижает потребность в послеоперационном обезболивании. Одновременное применение магнезии потенцирует эффект кетамина. Таким образом, применение кетамина и магнезии в малых дозах является обоснованным элементом стратегии мультимодального обезбоживания [115, 240].

Имидазолины (например, дексметомидин) – это альфа2-адреномиметики, в малых дозах оказывающие седативный, а в больших – анальгезирующий эффекты и применяющиеся в мультимодальном обезболивании для снижения потребности в опиатах. Применение имидазолинов в стандартных дозах провоцирует гипотонию и брадикардию, патологическую седацию в послеоперационном периоде. Мультимодальное применение малых доз в сочетании с опиатами ускоряет послеоперационное восстановление и уменьшает потребность в анальгетиках [517]. Помимо альфа2-адреномиметиков применяются и **бета-блокаторы** (эсмолол), с аналогичным антиноцицептивным эффектом, однако механизм их действия не ясен. Также бета-блокаторы снижают воспалительную стрессовую реакцию, послеоперационную боль и потребность в опиатах [494].

Нейроаксиальные методы анестезии (спинномозговая и эпидуральная) являются важным шагом в снижении стресса и контроле боли. Качественное выполнение регионарного обезбоживания невозможно без знания дерматомов и топографической анатомии периферических нервов. Например, хирургические доступы в верхнем этаже брюшной полости будут безболезненны при блокировании Т6-9, а для внебрюшинного доступа по Кею достаточно блокирования Т11 – L1. Однако следует учитывать, что при работе с внутренними

органами верхнего этажа брюшной полости у пациента возможны неприятные и болезненные ощущения даже при правильном уровне блока. Спинальные блокады выше T7 опасны риском дыхательной и сердечной недостаточности, так как вовлекают симпатические волокна [534].

Применение **торакальной блокады** позволяет выполнять сложные операции на органах брюшной полости, снижая послеоперационную боль, риски развития кишечных коллизий и ускоряя мобилизацию [309]. Нецелесообразно использование опиатов, так как их применение при выполнении блокады не оказывает позитивного влияния на уменьшение стресса. Эффективным выполнением блокад считается только при начале до травмы и продолжении в течение нескольких дней после. Ранний отказ от обезболивания приводит к проявлению всех обычных стрессовых реакций в полном объеме [163].

Эпидуральная анестезия опиатными препаратами ограничивает их применение для общего обезболивания, приводит к симпатэктомии, гипотензии и гиповолемии, а затем гипергидратации организма и отекам из-за большого объема инфузии в попытках поддержать нормотонию. При этом гипергидратация оказывает значительное негативное влияние на исходы. Каждый один добавленный литр в балансе жидкости на треть увеличивает вероятность развития осложнений и продлевает госпитализацию [88, 426]. Относительно безопасным вариантом коррекции гипотонии является применение вазоактивных препаратов, например, фенилэфрина гидрохлорида [314].

Нарушение подвижности при эпидуральной анестезии развивается вследствие превышения количества анестетика или выполнения низкого поясничного блока. Это ограничивает раннюю мобилизацию и пагубно сказывается на восстановлении [226].

В настоящее время эпидуральная анестезия отходит на второй план вследствие высокого процента осложнений/неудач [226] и фактической нецелесообразности, так как внедрение малоинвазивных и других современных технологий позволяют значительно сократить время и травматичность операции [195, 314].

Спинальная анестезия (СМА) представляется возможной альтернативной эпидуральной, но ее применение ограничено сходными негативными эффектами, кратковременным действием без возможности продления и менее выраженным подавлением стрессовых реакций [424]. Наиболее обосновано применение нейроаксиальных методов обезболивания в целом и спинномозговой анестезии в частности при эндоурологических (чрескожных и трансуретральных) и эндовидеохирургических (лапароскопия, ретроперитонеоскопия) операциях. СМА провоцирует гипогликемию без риска развития инсулинорезистентности, подавляет экскрецию гормонов надпочечников и практически не оказывает влияние на воспалительную регуляцию [424]. Модифицированная техника СМА позволяет выполнять хирургические операции сверхвысокой продолжительности [105].

В контексте сравнения эпидуральной и спинальной анестезии при выполнении эндоурологических или эндовидеохирургических операций на органах мочеполовой системы и брюшной полости – пациенты, получавшие СМА имели меньшую продолжительность госпитализации, меньшую потребность в обезболивающих в послеоперационном периоде. При этом значимого преимущества перед комбинированным наркозом СМА не продемонстрировала [375]. Последние клинические рекомендации в ускоренном выздоровлении рекомендуют сочетание анестезии общей и регионарной [252].

Паравертебральные блокады традиционно применялись с целью обезболивания при операции на почках, молочных железах, пищеводе. Односторонняя инъекция блокирует один дерматом, что и ограничивает технику малыми операциями. При необходимости может быть выполнено несколько последовательных блокад на разных уровнях. Метод ультразвукового (УЗ) наведения повысил эффективность и безопасность блокады [105, 373].

Все чаще в качестве альтернативы нейроаксиальным методам применяется **блокада поперечной плоскости живота (ТАП-блок)**. Техника выполнения может отличаться: блокирование краев раны, введение анестетика в мышечные футляры, инфузия анестетика с инфильтрацией ткани, перинервальное введение, блокада

сплетений. Однако в отличие от паравертебральных блокад, ТАП-блоки не подтвердили значимого влияния на хирургический стресс [76]. Введение анестетика под УЗ-наведением в область верхнего (Т6-9) или нижнего сплетения (Т10-L1) позволяет заблокировать все переднебоковую часть брюшной стенки. ТАП-блоки под УЗ-наведением применяются в программе ускоренного выздоровления для проведения лапароскопических и ретроперитонеоскопических операций. ТАП-блоки уступают по анальгезирующему эффекту СМА, однако могут применяться в составе сочетанной анестезии, и повторяться многократно в послеоперационном периоде для контроля боли [526]. Альтернативой считается блокада поперечной фасции под УЗ-контролем, которая позволяет добиться аналогичного анальгезирующего эффекта с меньшими рисками осложнений, а также на 70% снижает потребность в послеоперационной анальгезии [373, 533].

Помимо нейроаксиальной, региональной анестезии и применения наркотических анальгетиков в **мультиmodalной программе обезболивания применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**, парацетомол, местные анестетики, противосудорожные и стероидные препараты. НПВС являются важнейшим элементом для отказа от опиатов, но обладают хорошо изученными побочными эффектами: повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, повреждение почек со снижением клубочковой фильтрации и возможным острым почечным повреждением, повышенная кровоточивость, тромботические осложнения и риски приступов астмы. Современные исследования подтвердили депрессию противоопухолевого иммунитета и повышенный риск несостоятельности анастомозов при применении НПВС [363].

Механизм действия НПВС опосредован подавлением циклооксигеназы (ЦОГ) и, следовательно, подавление синтеза простагландина H₂. Простагландин H₂ в свою очередь превращается в простаноиды (тромбоксан, простагландины и простациклины), участвующие в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакций и гемостаза. Применение ЦОГ1 сопровождается указанными эффектами, в отличие от ЦОГ2, которые в меньшей степени воздействуют на слизистые и почечную функцию, но в большей негативно влияют на сердечно-сосудистую

систему [399]. Взаимодействие простаноидов, как основных провокаторов воспаления и измеряемых интерлейкинов, С-реактивного белка представляется как сложный механизм. Однако исследование эффективности парекоксиба подтвердило подавление системной воспалительной реакции с достоверным снижением концентрации противовоспалительных (IL10) и провоспалительных цитокинов (IL6, 8) [492, 497]. Целесообразность применения парекоксиба подтверждена на основании мета-анализа [295]. Также парекоксиб при выполнении чрескожной пункционной нефролитотомии (ЧПНЛ) значительно снижал уровни IL6 и С-реактивного белка, подавляя постоперационные воспалительные реакции [185].

Глюкокортикостероиды активно применяются для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Например, дексаметазон в низких дозах. Помимо этого более высокие дозы дексаметазона и преднизолона достаточно эффективны в подавлении воспалительного ответа и боли при абдоминальных операциях и обладают высоким профилем безопасности [405].

Современные технологии позволяют выполнять **мониторинг глубины обезболивания и нервно-мышечного блока** для поддержания необходимого минимального уровня и уменьшения вероятности развития осложнений. Наравне с потенциальной выгодой фармакогеномики, подобный мониторинг с целью оптимизации дозирования и улучшения качества контроля боли нашли широкое применение в рамках программ ускоренного выздоровления [266, 479].

Современная концепция программ ускоренного выздоровления предполагает мультимодальное воздействие с целью уменьшения стресса. Помимо мультимодального обезболивания и малоинвазивных хирургических техник важным аспектом является **нормотермия**. Наиболее простым, эффективным и неинвазивным является измерение температуры лба [272, 464].

Гипотермия – это состояние охлаждения тела пациента ниже 36С. Применение холодных газов, инфузионных и ирригационных растворов, общая температура операционной – все это приводит к охлаждению пациента и усугублению стрессовых реакций. Провоцирует гипотермию применение общей и

нейроаксиальной анестезии за счет блокирования механизма дрожи и сосудистого спазма [212].

Гипотермия стимулирует избыточный выброс катехоламинов, что провоцирует возрастание нагрузки на сердце, вероятность ишемии и аритмии, снижает локальный иммунитет в ране и приводит к развитию коагулопатии. Падение общей температуры тела на один градус повышает риски кровотечений и переливаний крови до 20% [464].

Поддержание нормотермии требуется если продолжительность операции превышает полчаса. Соответственно требуется подогрев инфузионных и орошающих растворов, газов, а также подогрев тела с помощью термических матрасов и одеял [272]. В противовес данному утверждению Кокрейновский обзор не продемонстрировал значимость подогревания ирригационных жидкостей [561] и газа, эффективным установлено только подогревание пациента [259].

Интраоперационной подогрев пациента является простейшей обеспечительной мерой, требующей минимальных технических вложений. Достигается применением электрических матрасов и/или одеял. Позволяет снизить негативное влияние потери тепла при длительных эндоурологических операциях (орошение полостей холодными растворами) или общей анестезии. Однако следует помнить, что температура растворов оказывает прямое влияние на уровень рабочего давления среды для обеспечения хорошей визуализации [542]. Технически обеспечить подогрев среды при обычных скоростях орошения затруднительно. Особенно учитывая роль растворов в обеспечении конвекции при работе высокими лазерными энергиями. Более эффективным является подогрев пациента, чем жидкостей.

Обязательным является интраоперационное применение **антибиотиков**. Существуют две основные стратегии профилактики: локальная и системная. Классический системный подход предполагает однократное предоперационное введение антибиотика. Однако на основании мета-анализа данных (9740 случаев) установлено, что более эффективным является сочетание предоперационного и интраоперационного повторного введения антибиотика [294]. Мета-анализ данных

терапии при выполнении ЧПНЛ (3540 случаев) установил, что более эффективным является коррекция антибиотикотерапии на основании культурального исследования интраоперационно взятой из чашечно-лоханочной системы мочи или фрагментов конкрементов, чем ориентирование на предоперационный анализ. Практическое применение данной меры представляет ряд организационных сложностей, и возможной альтернативной может стать выполнение дополнительного ПЦР-исследования [407].

В урологии активно применяются различные имплантируемые материалы, такие как протезы, синтетические сетки, имплантаты. И стандартной процедурой, основанной на опыте травматологов-ортопедов и нейрохирургов, считается интраоперационное орошение раны и протеза растворами антисептиков и антибиотиков. Применение повидон-йода и ванкомицина локально достоверно снижают вероятность развития перипротезной и раневой инфекции [184]. Однако Кокрейновский обзор данной проблемы указывает на низкую методологию подобных научных работ в связи с отсутствием качественного прямого сравнения эффективности антисептиков (повидон-йод) и антибиотиков (ванкомицин), что диктует необходимость дальнейшего изучения [290].

Эффективной альтернативой профилактики образования биопленок считается использование покрытых антибиотиками протезов, что снижает риски инфекции на 50% [284]. На фоне широкого применения данных мер установлено смещение состава флоры от стафилококков в сторону вирулентных бактерий кишечной группы и прочих. При этом наличие биопленки встречается до 70% случаев установленных протезов даже без признаков воспаления. Соответственно требуются дальнейшие исследовательские работы для поисках вариантов решения проблемы [77, 499].

Целесообразность достижения **эуволемии и контроль объема инфузии** остаются дискуссионными. Гипергидратация приводит к повреждению сосудистого эндотелия и повышению гидростатического давления, выделению диуретических факторов и потере электролитов. Гипогидратация провоцирует снижение перфузии и гиповолемию, ацидоз слизистых и нарушение процессов

ранозаживления [107]. В целом, введение избыточного количества жидкости или обезвоживание приводят к сходным неблагоприятным последствиям воспалительного и метаболического характера: ишемизации тканей, усилению катаболизма, инфекции и потери резервов [88, 426].

В рамках программы ускоренного выздоровления пациент к началу послеоперационного периода должен быть в состоянии эволемии, с корректированными нарушениями электролитного баланса, уровнем гемоглобина не менее 70 г/л, температурой в пределах 37С, без коагулопатий и с минимальным применением вазопрессоров [386]. Основным путем достижения данной цели является оптимизация периоперационного питания с минимизацией интраоперационных внутривенных инфузий [427]. То есть в целом предоперационное и раннее послеоперационное кормление во многом снизили влияние интраоперационного контроля объема инфузии [453].

Целенаправленная инфузионная терапия показана только определенным пациентам, у которых ожидаемый объем кровопотери превышает 500 мл или летальность операции в целом превышает 1%. Для остальных групп не требуется проведение инфузий свыше необходимого поддержания эволемии [247, 292]. Современная концепция выбора оптимального раствора диктует отказ от хлорида натрия и коллоидных растворов в пользу сбалансированных солевых растворов (например, раствор Рингера), в связи с высокими рисками развития осложнений (особенно острого почечного повреждения и 30-дневной смертности) при применении первых [268, 269].

Контроль эволемии при малых операциях обычно не требуется. При масштабных или эндоурологических вмешательствах его обеспечение может представлять серьезную математически-логистическую задачу для анестезиологической бригады. Особенно при эндоурологических операциях с риском развития синдрома водной интоксикации. Применение лазерной или биполярной энергии не устраняет риски развития интоксикации [297].

Более того, современная концепция адекватного контроля эволемии допускает **интраоперационное и раннее послеоперационное развитие олигурии**

(менее 500 мл за сутки) до возобновления питания, что является безопасным и не повышает риски развития осложнений [279, 322]. Олигурия в периоперационном периоде является нормальной стрессовой реакцией на анестезию и хирургическую травму с целью задержки жидкости и электролитов, являясь физиологичной в сроках до двух суток. Не требуется проведения инфузионной терапии или стимуляции диуреза [296, 462]. Анурия в любом варианте является патологической и требует коррекции. Таким образом после восстановления питания и самостоятельного приема жидкости все инфузии следует минимизировать или прекратить, что значительно ускоряет выздоровление и сокращает госпитализацию [296].

Согласно результатам множества исследований, программы ускоренного выздоровления **не рекомендуют рутинное применение назогастральной интубации и страховых дренажей**. Назогастральные зонды должны быть удалены до окончания анестезии [359].

Первоначально заявленные цели использования назогастрального зонда были описаны около века назад: уменьшение регургитации, декомпрессия, диагностика желудочных кровотечений, уменьшение тошноты и рвоты [325]. Кокрейновский обзор применения назогастральных зондов доказал: зонды замедляют выздоровление, продляют госпитализацию, увеличивают количество легочных осложнений и вероятность развития послеоперационной тошноты и рвоты. Помимо прочего, влияние зондов было оценено в различных хирургических сценариях при абдоминальных вмешательствах, например, резекции желудка или толстого кишечника. Во всех случаях применение зондов приводило к худшим результатам. Таким образом, нет ни одного обоснования профилактического применения назогастральных зондов [359].

Негативное влияние **профилактического применения дренажей** также описано. Дренаж может закупориться, он служит воротами для инфекции, препятствует ранозаживлению, вызывает компрессию органов и тканей, может спровоцировать перфорацию или развитие пролежней. Кокрейновский обзор применения дренажей при операциях на брюшной полости не продемонстрировал

никакого позитивного влияния профилактического дренирования на развитие осложнений и исходы лечения [418]. Применение дренажей с целью оценки патологической утечки или несостоятельности шва также оказалось необоснованным. Эффективнее для оценки утечек и кровотечений использовать методы визуализации в послеоперационном периоде [255].

Не получила окончательного решения проблема с **отказом от стентирования мочеточников или нефростомии** при различных урологических процедурах. Мета-анализ данных продемонстрировал безопасность и эффективность выполнения чрескожной пункционной нефролитотомии без использования трубок [520]. Исследование на малой выборке (19 пациентов) продемонстрировало безопасность роботической пиелопластики без стентирования [528].

Отказ от использования стентов и нефростом обоснован, но возможен только при полной уверенности хирургической бригады в достижении состояния свободы от фрагментов конкрементов более 1 мм, полной целостности мочевой системы или герметичности анастомозов. В иных случаях стентирование и нефростомия необходимы [520, 528]. Уменьшить вероятность утечки анастомоза или сократить сроки дренирования возможно с помощью оптимизации хирургической техники или применением естественных или искусственных клеев. Особенно актуальна данная мера при реконструктивных вмешательствах [232, 372]. Применение плазмы, обогащённой тромбоцитами направлено на скорейшее завершение альтерации и ускорение процесса пролиферации тканей [374].

Хорошо изучены негативные последствия и преимущества **уретрального дренирования** при уретропластических операциях, операциях на простате и мочевом пузыре. Осложнения представлены преимущественно инфекционными и травматическими исходами (стриктуры уретры, травмы шейки мочевого пузыря с кровотечениями и прочее). Сформулированы общие рекомендации: уретральный катетер подлежит удалению так скоро, как это возможно [433]. Соответственно в рамках программы ускоренного выздоровления необходимо создать условия для отказа от катетеризации или сокращения ее сроков.

Выбор материала для дренажных систем должен снижать цитотоксический и реактивный эффекты, что также представляется наиболее важным при выполнении реконструктивных операций. Однако в настоящее время нет убедительных доказательств преимущества тех или иных катетеров при их своевременной замене [122]. Экспериментальные исследования выявили сходную токсичность силикона и латекса, с незначительным преимуществом первого [106].

Одним из вариантов решения проблемы является интраоперационное **применение цианакриловых клеев** с целью герметизации шва, что позволяет удалять катетеры в ранние сроки, либо с целью фиксации уретральных стентов на срок до двух недель [507]. Одномоментные уретропластики с использованием буккальных графтов и клея продемонстрировали свою эффективность на пилотных группах [372]. Цианоакрилаты также применяются для лечения мочеточниковых и иных урогенитальных свищей, в том числе с одномоментным выполнением пластических реконструкций [396, 541].

Возможной альтернативой цианоакрилатов являются фабричные или ауто-**фибриновые клеи**, применяемые с целью гемостаза или герметизации швов. В целом использование фибриновых или синтетических клеев подтвердило свою эффективность с целью гемостаза при резекционных операциях на паренхиматозных органах и других лапароскопических процедурах [133, 234, 256]. Перспективным считается применение клеев и при пластиках мочеточников. Однако пока недостаточно данных для формирования строгих рекомендаций, что подтверждено выполненным мета-анализом [118].

Внутрикожные швы и использование клеевых повязок значимо не влияют на исходы лечения, но обеспечивают лучшее восприятие послеоперационного периода пациентами вследствие отсутствия необходимости посещения перевязок и облегченный уход. Подобный шов не требует удаления, обеспечивает хороший косметический эффект, а клеевая повязка позволяет осуществлять рутинные гигиенические процедуры и отказаться от применения обычных пластырных повязок. Учитывая высокий риск контактных дерматитов в ответ на пластырный перевязочный материал, данная мера считается эффективной [102].

Одним из типичных частых осложнений лапароскопических операций является послеоперационная боль в плече. Также **пневмоперитонеум** приводит к кардиоваскулярным проблемам и нарушениям функции желудочно-кишечного тракта, увеличивает интраоперационную потребность в обезболивании. Эффективной профилактической мерой является пониженное рабочее давление газов (менее 8 мм рт. ст.) в брюшной полости, что подтверждено систематическими обзорами и мета-анализами данных [168, 336, 493].

Применение **ирригации жидкостью** в процессе выполнения эндоурологических процедур также может приводить к развитию осложнений. Интраоперационной профилактической мерой служит создание пониженного давления посредством регуляции скорости потока, формирования путей пассивного или активного оттока, либо применение газовой среды [59, 226]. Для минимизации риска повреждения целесообразно создание надежных активных или пассивных путей оттока [372].

Таким образом, представлен краткий обзор комплекса интраоперационных мер, позволяющих уменьшить выраженность хирургической травмы, вредного воздействия обезбоживания и иных интраоперационных состояний, а следовательно, снизить негативное влияние периоперационного стресса. Внимание уделено и мерам сокращения потребности в послеоперационной реабилитации. Внедрение отдельных элементов программы, таких как минимально инвазивная хирургия, независимо позволяет улучшить результаты лечения. Применение всего алгоритма интраоперационной курации по программе ускоренного выздоровления дает выраженный синергетический эффект.

Внедрение большинства из представленных элементов требует преимущественно организационных мер с минимальными финансовыми затратами, что создает благоприятные условия для повсеместного применения. Отдельные технические инновации представляются достаточно дорогостоящими, однако позволяют добиться серьезной экономии и повысить финансовую эффективность хирургического лечения за счет оптимизации затрат и сокращения

сроков. В итоге программа ускоренного выздоровления оказывается выгоднее традиционного подхода [197].

1.7 Послеоперационный период

Эволюционное развитие медицины, как области научного знания привело к появлению концепции доказательности. Существовавшие ранее аксиоматичные принципы периоперационного ухода и хирургических приемов подвергаются критическому анализу с точки зрения достоверности получаемых результатов. Полученные доказательства служат для обоснования принципов стратегии ускоренного выздоровления.

Изменения подходов затронули все аспекты периоперационной курации: питание, обезболивание, хирургическая техника, дренажи и катетеры, активизация, подготовка кишечника, профилактика кровотечения и прочее. Достигается это за счет организационных, технических, фармакологических, информационно-аналитических, педагогических мер [197].

Для понимания комплекса необходимых действий был выполнен анализ типичных негативных состояний в послеоперационном периоде, снижающих качество лечения и увеличивающих риски развития осложнений или продленной госпитализации. Программа ускоренного выздоровления воздействует на все факторы, предотвращая или редуцируя негативные исходы. Мета-анализ эффективности стандартного подхода и новой мультимодальной стратегии продемонстрировал превосходство по всем ключевым параметрам, таким как стоимость лечения, длительность госпитализации, послеоперационная боль, тошнота и рвота, мобилизация и кормление ($P < 0.001$). Однако выявлен и повышенный риск повторной госпитализации (повторное обращение; OR 2.43, 95% CI 1.09-5.43, $P = 0.03$) [351].

Основными негативными факторами в послеоперационном периоде, приводящими к иммобилизации и продленной госпитализации являются боль и нарушения функции желудочно-кишечного тракта [308].

Развитие послеоперационной тошноты и рвоты во многом является следствием периоперационного обезбоживания, активного применения опиатов в больших дозах, особенно в послеоперационном периоде [449]. Важно понимать, что осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются предикторами многих иных патологических состояний: тахикардия и гипертония; активация симпатической системы в ответ на рвоту, что усугубляет стресс; повышение внутрибрюшного давления, что приводит к росту давления внутричерепного и внутригрудного; водно-электролитные нарушения и обезвоживание; ларингоспазм; повышенные риски желудочно-кишечного кровотечения и расхождения ран [394].

Изменение стратегии обезбоживания, внедрение мультимодального подхода позволило независимо от мер фармакологической поддержки снизить частоту и значимость нарушений функции ЖКТ. При этом изолированные фармакологические меры обладают меньшей эффективностью, снижая риски развития тошноты и рвоты на треть [519]. Следовательно, для повышения эффективности профилактических мер первоочередно требуется контролировать предикторы осложнений в группах риска. Группы риска устанавливаются на основании заполнения опросников и предоперационной диагностики [146].

Эффективность фармакологической поддержки может быть улучшена за счет применения препаратов из разных групп с различным механизмом действия. Перечень возможных препаратов широк: антагонисты рецепторов серотонина третьего типа (ондансетрон); Н и М-холиноблокаторы (дименгидринат); тропановые алкалоиды (гиосцин); ароматические кетоны (бутирофеноны; например, дроперидол); антагонисты рецепторов нейрокина-1 (апрепитант); дексаметазон и другие. По результатам крупного Кокрейновского исследования установлена наибольшая эффективность пяти основных: апрепитант, рамосетрон, гранисетрон, дексаметазон и ондансетрон. При этом высокодозовая монотерапия оказалась более эффективна, в сравнении с низкодозовой, с незначительным возрастанием риска развития осложнений. Лучшие результаты получены при комбинированном применении нескольких препаратов разных групп [170]. Многие

из указанные средств, например, дексаметазон, обладают сочетанным позитивным действием (обезболивание, психомодуляция), что дополнительно повышает целесообразность их применения [170, 319].

Тошнота и рвота – это защитный механизм, реализующий освобождение ЖКТ от токсинов. Предшествует рвоте парез кишечника с нарушением процессов всасывания. В результате запуска механизма происходит ретроградное сокращение тощего кишечника, затем желудка и пищевода. Дополнительно расслабляется сфинктерный механизм и происходит напряжение мышц брюшного пресса. Обеспечивает механизм рвоты сложное взаимодействие нейрогуморальной системы посредством множества трансммиттеров, что приводит к значительным затруднениям в профилактике и лечении данного осложнения [568].

Группы риска для развития тошноты и рвоты со стороны пациентов: частый анамнез тошноты и рвоты, морская болезнь, некурящие пациенты, женский пол и молодой возраст. Группы риска по курации: ингаляционная анестезия, послеоперационное применение наркотических анальгетиков, большая длительность абдоминальных операций, операции на щитовидной железе [98].

В клинической практике активно применяется дексаметазон в дозе 4 или 8 мг, который должен вводиться непосредственно после начала обезболивания, так как его эффект наступает не ранее чем через полтора часа. Однократное применение безопасно, не снижает общий и локальный иммунитет (в том числе противоопухолевый), не нарушает ранозаживление, не приводит к декомпенсации сахарного диабета [90].

Антагонисты серотониновых рецепторов (сетроны) широко применяются для профилактики тошноты и рвоты. Обладают длительным периодом полувыведения, до 36 часов. Целесообразно введение непосредственно перед завершением хирургической операции. Следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением сердечного ритма и ишемической болезнью сердца [137].

Бутирофеноны (дроперидол, галоперидол) также применяются перед завершением операции. Обладают сходной эффективностью, но меньшим риском

развития осложнений в сравнении с сетронами. Рекомендуется не превышать дозу в 1 мг [335].

Метоклопрамид – это слабый антагонист дофаминовых рецепторов, оказывающий центральное действие, а также слабый антагонист серотониновых рецепторов. Низкодозовое применение (до 10 мг) не оказывает значимого влияния на предотвращение тошноты и рвоты. Требуется назначение дозировок не менее 25 мг, что близко к максимальной суточной дозе препарата (30 мг). Быстрое введение приводит к неврологическим и кардиоваскулярным нарушениям. Целесообразно медленное инфузионное введение. Продлевает действие миорелаксантов. Абсолютно противопоказан при болезни Паркинсона [419].

Скополамин оказывает антихолинергическое действие, и обычно применяется как трансдермальный пластырь для профилактики морской болезни у путешественников. Из-за медленной трансдермальной диффузии применяется за несколько часов до операции. Обладает рядом побочных эффектов – астения, головокружение, сухость во рту [523].

В настоящее время одобрена общая рекомендация по рутинной профилактике тошноты и рвоты, которая включает введение дексаметазона 4 мг и препарата группы сетронов всем пациентам. В случае повышенных рисков или проявлений тошноты и рвоты на фоне профилактики проводится коррекция терапии [170].

Одним из простейших, дешевых и эффективных способов профилактики послеоперационной тошноты и рвоты, а также пареза кишечника, является применение жевательной резинки пациентом в первые часы после хирургической операции [127].

Традиционный послеоперационный подход в регулировании питания предполагает голодание разной продолжительности. Также проводится декомпрессия желудка и кишечника. Подобным образом поступает большинство хирургов во всем мире, несмотря на множество опровержений и доказательств обратного. Раннее послеоперационное питание уменьшает риски инфекционных осложнений, несостоятельности анастомоза и общую длительность

госпитализации [171]. Именно раннее питание стало одним из первых шагов в разработке стратегии ускоренного выздоровления [432].

Раннее питание является одним из ключевых элементов более глобальной задачи – борьбы с периоперационным стрессом и вызванными им метаболическими нарушениями. Таким образом послеоперационное кормление более эффективно, если все это осуществляется в рамках комплексного подхода к периоперационному питанию. Прием пищи и жидкости за несколько часов до операции, раннее питание после – все это способствует снижению инсулинорезистентности [92, 366]. Крупный мета-анализ результатов раннего питания не выявил значимых недостатков, что позволяет внедрять методику повсеместно [326]. Питание не противопоказано при реконструктивных вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта или с использованием кишечной трубки [176].

Одним из недостатков раннего питания в начале разработки был сравнительно высокий риск послеоперационной рвоты. Однако изменение состава послеоперационного питания, разработка специальных готовых смесей и продуктов позволили редуцировать выявленные риски [416].

Послеоперационное питание должно вернуться к обычному для пациента режиму настолько рано, насколько это возможно и безопасно. Не для всех пациентов возможно возобновление обычного питания в первые дни после операции [365]. В раннем послеоперационном периоде аппетит снижается, и большинству пациентов сложно потреблять большое количество пищи, независимо от вида. По результатам исследования установлено, что в обычном режиме пациент может получать до 1500 ккал в сутки [428]. Применение специализированного питания, богатого энергией и необходимыми веществами частично позволяет решить эту проблему. Согласно клиническим рекомендациям по регулированию метаболизма в периоперационном периоде, назначение специализированного питания показано тем пациентам, которые не могут полноценно питаться более 4–5 дней, или тех, кто может принимать не более 50% рекомендованного объема питания. Также специализированное питание показано пациентам со сниженной

массой тела (ИМТ <18,5 кг/м²), похудевшим на 10-15% в последние полгода, пациентам с низким уровнем альбумина, саркопенией – то есть тем, у кого подозревается катаболическая болезнь или преобладание катаболизма [214]. Пациентам после операций на голове и шее целесообразно проведение зондового питания в первые сутки после хирургического лечения [368].

Противопоказания к раннему питанию – это признаки кишечной непроходимости, шоковое состояние, ишемическое повреждение кишечника, продуктивный кишечный свищ, значимое кишечное кровотечение [214].

Физиотерапия является важной составляющей послеоперационной реабилитации. Тридцатиминутного послеоперационного сеанса физиотерапии (самостоятельная дыхательная гимнастика по обучающему буклету, сразу после пробуждения) достаточно для двукратного снижения риска послеоперационной пневмонии и других легочных осложнений [410]. Также эффективным является обучение пациентов самостоятельному лимфодренажному и простому массажу [179]. Самостоятельное применение вакуума позволяет добиться лучшего ремоделирования полового члена при лечении болезни Пейрони [382], или улучшить результаты реабилитационных мероприятий для восстановления эректильной функции после радикальной простатэктомии [491], а также для лучшей растяжимости графта при этапных заместительных уретропластических операциях [553].

Ранняя мобилизация уменьшает риски тромбоэмболических и инфекционных осложнений. У пациентов с очень низким риском ранняя мобилизация может быть единственной мерой профилактики, без необходимости механической компрессии или применения медикаментозных средств [413].

Периоперационный стресс приводит к потере азота и скелетной мускулатуры. Послеоперационная иммобилизация, боль, астения усугубляют функциональные и органические нарушения. Зачастую ограниченная подвижность служит единственной причиной продленной госпитализации. Длительный постельный режим является важным независимым фактором риска развития множества осложнений, в том числе фатальных [213].

Мобилизация проводится в соответствии с объемом хирургического вмешательства и статусом пациента. Возможна этапная активизация: сидение, стояние, ходьба с поддержкой, самостоятельная ходьба. Общая рекомендация – активизация должна начинаться в первый послеоперационный день даже после радикальной цистэктомии [251]. Мобилизация снижает риски кардиопульмонарных, тромбозных осложнений и сокращает госпитализацию [213].

Ранняя мобилизация может быть затруднена вследствие загруженности персонала лечебного учреждения, сомнений и нежелания со стороны персонала и пациента, отсутствия помощи родственников, отсутствия врачебной коллаборации [73]. Однако каждый четвертый подобный случай потенциально может быть предотвращен с помощью предоперационного обучения [192]. Влияние кривой обучения на эффективность ранней мобилизации и приверженности к ней со стороны медицинского персонала было продемонстрировано в шестилетнем исследовании. Успешность мобилизации через 3-6 лет после внедрения методики в два раза превосходит результаты первых лет (72% vs 37% активизированных в первые сутки пациентов) [512].

Также ранняя мобилизация ограничивается присутствием дренажей, мочевых и венозных катетеров, назогастральных зондов, иных трубок. Соответственно, ранее их удаление или отказ от применения позволяют ускорить активизацию [87].

Тем не менее, реальная выполнимость мобилизации в первый день после колоректальных операций или радикальной цистэктомии составляет около 40% случаев, при этом ограничения обоснованы в 93% случаях и связаны преимущественно со слабостью и болью, присутствием дренажей и трубок [192, 301]. Соответственно, меры раннего кормления, адекватный контроль боли и отказ от применения трубок позволят повысить выполнимость ранней мобилизации [255, 192, 569].

Отдельного внимания заслуживает проблема активизации пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. Для пациентов с принудительной

вентиляцией или на дыхательной поддержке затруднительны любые меры активизации и невозможно применение самообучения. Требуется помощь квалифицированного физиотерапевта и персонала отделения, осуществляющего массаж, пассивные движения в крупных суставах, применение электромиостимуляторов. По мере стабилизации состояния физиотерапевт переходит к стандартным реабилитационным мерам: сидение, стояние и прочее. Все это уменьшает выраженность мышечной атрофии и риски тромбоэмболических осложнений. Подобное невозможно без обучения персонала, наличия квалифицированных физиотерапевтов и мультидисциплинарного взаимодействия [74, 263].

Адекватное послеоперационное обезболивание уменьшает риски развития осложнений и улучшает восприятие лечения со стороны и пациента, и персонала [194]. Представлено большое количество протоколов контроля боли, более эффективных и безопасных в сравнении с традиционным подходом. Тем не менее, каждый второй пациент испытывает умеренные и сильные боли в раннем послеоперационном периоде [338, 348].

Как мы знаем, механизм боли связан с воздействием на несколько групп химических мембранных белков-рецепторов. К появлению боли приводит раздражением рецепторов давления, температуры и воздействие медиаторов воспаления. Таким образом, все процессы альтерации независимо провоцируют возникновение боли, усиливающееся при присоединении инфекции или увеличении объема операционной травмы [393]. В 2021 году за это важнейшее для медицинской науки открытие была присуждена Нобелевская премия. Таким образом цель качественного послеоперационного контроля боли заключается не только в воздействии на пути передачи, анализа или восприятия болевых афферентаций, но и в местном воздействии для уменьшения причин, приводящих к раздражению рецепторов.

Концептуальное понимание мероприятий по контролю боли в периоперационном периоде заключается в преабилизации, обучении, подготовке и премедикации; мультимодальном воздействии анестезиолога и максимально

возможном уменьшение объема травмы хирургом интраоперационно; и продолжается в послеоперационном периоде до полного стихания болевых афферентаций [206, 216].

Разделяют две фазы активации боли: непосредственное повреждение тканей и последующая тканевая реакция на повреждение вследствие развития воспаления. Именно вторая фаза боли является наиболее значимой в послеоперационном периоде [194, 353].

Повреждение тканей любым способом приводит к активации множества патофизиологических механизмов, приводящих к высвобождению химических медиаторов, стрессовых гормонов, развитию воспаления. Все это сопровождается преобладанием активности симпатической нервной системы, а следовательно, развитием дисфункции органов (парез кишечника), уменьшением потребления кислорода тканями (например, сердцем) и нарушением процессов восстановления за счет катаболизма. Метаболический ответ на альтерацию провоцирует гиперкоагуляцию и увеличение вязкости крови. Нарушается дыхательная функция, в том числе происходит подавление кашлевого рефлекса, что увеличивает послеоперационные риски легочных осложнений [252].

Профилактика боли, или преабилитация боли, или меры премедикации боли – это медикаментозное или иное воздействием до предполагаемой операции, направленное на уменьшение болевой афферентации в процессе и после операции [348, 216]. Особенно важны данные мероприятия для пациентов, испытывающих предоперационную боль. Предшествующая боль является важным независимым предиктором развития сильной послеоперационной или хронической боли [494, 348].

Послеоперационное обезболивание является непрерывным продолжением интраоперационных мер. Стратегия ускоренного выздоровления предполагает максимальный отказ от опиатных анальгетиков, расширение мультимодальных мер, применение одновременно несколько разных методов проводниковой анестезии (например, нейроаксиальный и ТАП-блок) [115, 252].

Отсутствие адекватного обезболивания значительно увеличивает риски развития осложнений и общей послеоперационной летальности. Ухудшается ранозаживление в целом и приживление трансплантатов в частности [115]. Также существует высокая вероятность (до 60%) формирования хронической боли, в том числе сильной (до 10% пациентов), что является одним из самых неблагоприятных исходов лечения [348].

Мультимодальное обезболивание заключается в применение широкого комплекса мер и препаратов, каждый из которых воздействует на отдельные механизмы возникновения, передачи и восприятия боли [450].

Одним из важнейших элементов программ ускоренного выздоровления является уменьшение применения опиатов. Удобство применения опиатов заключается в их высокой анальгезирующей активности и универсальности путей введения (местное, интратекальное, внутривенное, пероральное и прочее). Осознавая высокие риски и недостатки их применения (дыхательная и кишечная дисфункция, гипералгезия отмены, нарушение сознания, привыкание, прочее), предпочтение отдается более современным опиатным анальгетикам с высоким уровнем анальгезии и повышенным профилем безопасности. Например, тапентадолу, обладающему лучшей среди опиатов активностью при острых болях [183].

Не утрачивает свою роль парацетомол (ацетаминофен). Механизм действия остается не полностью объяснимым. Известно, что он подавляет центральный и периферический синтез простаноидов [216]. Ацетаминофен подавляет пирогенные реакции и оказывает обезболивающий эффект, но не влияет на механизмы воспаления. Но ключевым свойством является способность потенцировать эффект нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и опиатов, при высочайшем профиле безопасности [348].

НПВС обладают активностью против всех ключевых факторов – боли, воспаления и температуры. Эффект достигается ингибированием циклооксигеназы первого (ЦОГ-1) и второго типа (ЦОГ-2). Селективные НПВС воздействуют только на ЦОГ-2. Именно ЦОГ-2 отвечает за метаболические изменения в тканях в ответ

на повреждение. Применение НВПС позволяет значительно сократить потребность в опиатах, воздействуя на другие звенья патофизиологических реакций [353, 441]. Побочным эффектом применения неселективных НПВС, воздействующих на ЦОГ-1, является дезактивация тромбоцитов, нарушение заживления анастомозов, повреждение почечных канальцев, слизистых желудка и кишечника [216].

Противоэпилептические препараты, такие как аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК; например, прегабалин и габапентин) применяются для профилактики боли и мультимодального послеоперационного обезболивания. ГАМК воздействует на кальциевые каналы и нарушает высвобождение нейромедиаторов [348]. Профилактическое применение ГАМК значительно снижает потребность в опиатах после операции, особенно в первые часы. Однако сопровождается седацией и головокружением [95].

Методы нейроаксиальной и эпидуральной анестезии находят широкое применения в послеоперационном контроле боли, особенно после хирургических вмешательств на органах таза. Их применение позволяет добиться стойкого, эффективного обезболивания, но снижает мобильность пациентов. Чрезвычайно важно отметить, что позитивное воздействие нейроаксиальных блоков на уменьшение хирургического стресса при открытых операциях, оказалось слабовыраженным при миниинвазивных вмешательствах [210, 426].

Инфильтрационная анестезия также утратила свою роль при внедрении малоинвазивных хирургических техник. Применение инфильтрации тканей не оказывает позитивного влияния на контроль боли при лапароскопических вмешательствах, в сравнении со стандартными мерами, однако может служить альтернативой в ряде случаев [75]. При открытой хирургии в рамках мультимодальной стратегии применение инфильтрационной анестезии обеспечивает лучший анальгезирующий эффект и позволяет сократить применение опиатов [150].

Проводниковая регионарная анестезия, например, ТАП-блоки (блок поперечной плоскости живота), обеспечивают адекватное обезболивание передней брюшной стенки, что в рамках мультимодальной анестезии позволяет сократить

применение опиатов. ТАР-блоки обеспечивают лучшую послеоперационную функцию кишечника, уменьшают тошноту и рвоту, вероятность пареза. Короткий период действия анестетиков может быть скомпенсирован применением катетеров для длительного введения препарата [330].

Послеоперационный уход осуществляется преимущественно средним медицинским персоналом. Успешность программ ускоренного выздоровления напрямую зависит от эффективного обучения медицинских сестер. Функции медицинских сестер значительно изменяются с внедрением стратегии ускоренного выздоровления [358]. Пациенты больше не нуждаются в длительном полноценном уходе, они не прикованы к кровати и не требуют помощи в гигиене и кормлении. Обучение пациентов, раннее кормление и мобилизация нивелировали данные роли. Но неверно думать, что роль медсестры уходит на второй план. Наоборот, обязанности медицинских сестер расширяются и усложняются. Именно они занимаются наблюдением, обучением, мотивацией, оказывают простую психологическую помощь [360].

Например, именно медсестры являются первой линией медицинского контроля боли. Способность заподозрить беспокоящую боль, которую пациент может отрицать, является важной составляющей профилактики сильных и хронических болей [125]. Также оцениваются возможные функциональные нарушения кишечника, снижение или отсутствие аппетита, тошнота и рвота, признаки пареза кишечника [475].

Чек-листа или протокола работы недостаточно для успешного участия в программе ускоренного выздоровления. Каждый из членов команды должен обладать достаточными знаниями и, следовательно, мотивацией для выполнения протокола настолько полно, насколько это возможно [72, 201].

Выполнение программы и качественный уход невозможны без мультидисциплинарного взаимодействия. Нужна команда с распределением ролей, совместными обсуждениями. И это принципиально меняет подход в курации, когда обсуждение проводилось преимущественно в рамках одной специальности. Каждый пациент подлежит обсуждению всей командой [258].

Оптимальным установлено составление «дорожной карты» для каждой нозологической единицы с возможной коррекцией под конкретного пациента. Дорожная карта уменьшает вероятность ошибок и риски развития осложнений, улучшает выполнимость протокола [84].

При анализе отклонений от протокола установлено, что 14% отклонений обусловлены несоблюдением со стороны медсестер; 21% - хирургов; 34% - анестезиологов. Соответственно необходим внешний или вышестоящий контроль за деятельностью членов команды [192].

Изначально существовали опасения в низкой заинтересованности и увеличении рабочей нагрузки, что может негативно сказаться на выполнимости программы. Также существовали опасения в неудовлетворенности лечением, связанной с ранней выпиской. Однако в результате успешного внедрения доказано обратное, выполнение обязанностей медсестер становится менее рутинным и более интересным [387, 512]. При этом загруженность медицинских сестер снизилась на 42% [498].

Критериями возможной выписки в настоящее время установлены успешная мобилизация, адекватный контроль боли и полноценное самостоятельное питание. Отсутствие стула исключено из противопоказаний [265, 457]. Большая часть привычных причин продленной госпитализации оказываются незначимыми и разрешимыми при условии удаленного контакта выписанного пациента с лечебной командой или лечащим врачом. Телефонная консультация позволяет разрешить большую часть недопонимания, улучшить восприятие лечения, повысить качество выполнения реабилитационных и лечебных рекомендаций, уменьшить вероятность развития тяжелых осложнений [265].

Также целесообразно использование WEB-технологий и мобильных приложений для создания обучающей среды. Чрезвычайно важно создание приоритета в поисковой выдаче для утвержденной и проверенной медицинской информации. Доступные и достоверные сведения уменьшают страх, улучшает восприятие лечения и облегчают обучение [112].

При **профилактике инфекционных осложнений** в послеоперационном периоде в первую очередь подразумевается инфекция операционной раны. То есть инфекционный процесс, возникший непосредственно в зоне хирургического воздействия. Инфекция может быть поверхностной или глубокой [342].

Одним из очевидных способов борьбы является профилактическое применение антимикробных средств, местных и системных. Инфекция раны встречается примерно в 3-50% (со средним значением 11%) случаев после хирургических вмешательств (со сроком до 30 дней) даже на фоне антибиотикопрофилактики [104, 575].

Причинами развития инфекции может быть контактное заражение, имплантация с материалами или эндогенный транспорт. Сопутствующие заболевания, вид хирургического доступа и продолжительность операции значимо влияют на вероятность инфицирования. При этом возрастание длительности операции экспоненциально увеличивает риски осложнений. Так при операции длительностью 15 минут риск инфекционных осложнений составляет около 13%, а при 60 минутах – уже 37% [417]. Наиболее значимым сопутствующим заболеванием, увеличивающим риски инфекционных осложнений в среднем в 8 раз, является сахарный диабет [443]. Следовательно, применение миниинвазивных технологий, коррекция состояний и качественная подготовка значительно снижают риски развития осложнений [104].

Считается нецелесообразным применение антибиотиков в послеоперационном периоде при плановых условно-асептических операциях. Рекомендовано однократное назначение за полчаса до начала вмешательства с возможным продолжением интраоперационно, согласно периоду полувыведения препарата. Однако в случае высоко риска инфекции раны (перфорация полового органа, инфицированная моча, большая длительность или травматичность вмешательства), проведение послеоперационной терапии может быть оправдано сроком до 3–5 дней при риске развития перитонита, паранефрита, флегмоны, и до 14 дней у лиц с ослабленным иммунитетом или с повышенным риском септических

состояний. Злоупотребление антибиотиками является серьезной проблемой современной медицины [131].

Тромбоэмболические инциденты являются наиболее распространенными грозными осложнениями послеоперационного периода. Примерно каждая десятая послеоперационная смерть обусловлена венозной тромбоэмболией (ВТЭ). Любая хирургическая операция является независимым предиктором риска развития ВТЭ [514]. Профилактика ВТЭ является основополагающим моментом любой хирургической помощи, вне зависимости от протокола курации. Стандартная профилактика включает механическую компрессию нижних конечностей, применение антикоагулянтных препаратов. В программе ускоренного выздоровления дополнительно и обоснованно применяется ранняя мобилизация. Вид и длительность профилактики основывается на группах риска, типе вмешательства и заболевания [412].

Выполнение профилактики венозной тромбоэмболии в России строго регламентировано отраслевыми приказами, и включает компрессию нижних конечностей в сочетании с антикоагулянтными препаратами [47].

Длительность дренирования мочевых путей в послеоперационном периоде является широко дискуссионной проблемой. Нет однозначного мнения и существует много обоснованных полярных доказательств *pros&cons*.

Эпителизация пораженного участка уретры достигается в большинстве случаев на 9–12 неделях дренирования, что является важным аргументом, например, продленной катетеризации после уретропластики [187]. Риски развития хронической мочевой инфекции и симптомы, связанные с наличием катетера, сниженное качество жизни, значительно ограничивают применение подобной длительной катетеризации [329]. Для коррекции симптомов может потребоваться назначение лекарственных средств [123].

При использовании оральных трансплантатов минимальный срок дренирования 3-7 дней обоснован скоростью приживления имплантированной ткани [191]. В ряде случаев требуется несколько этапов уретропластики для достижения цели. Однако применение определенных хирургических техник,

шовных материалов и клеев для фиксации трансплантатов и герметизации уретры позволяет сократить сроки катетеризации и уменьшить потребность в кратных вмешательствах без увеличения риска рецидива [246]. Следовательно, сроки дренирования должны быть оценены для каждого конкретного пациента, и раннее удаление не должно приводить к необоснованному увеличению рисков [34].

Удаление катетеров, нефростом и стентов должно выполняться только при адекватном контроле достижения цели их установки. Например, удаление мочевого катетера выполняется после контрольной перикатетерной уретроцистографии, а удаление стента – после контроля утечки анастомоза по УЗИ или МСКТ с контрастированием [455].

1.8 Профилактика ятрогенных осложнений

Ятрогенное повреждение мочеполовой системы и органов брюшной полости является социально значимой проблемой. Считается, что основной причиной подобных травм являются урологические, акушерско-гинекологические и хирургические операции, выполняемые в зоне брюшной полости, забрюшинного пространства, таза или промежности [174, 274]. Особую значимость ятрогенные повреждения приобретают в аспекте мультидисциплинарного взаимодействия, когда планируемая хирургическая операция относится к двум и более смежным специальностям. Например, хирургическая коррекция комбинированного пролапса тазовых органов у женщин выполненная только гинекологической бригадой сопровождается большим риском развития осложнений, чем мультидисциплинарный подход с участием урологов и проктологов [200].

Современная миниинвазивная, микрохирургическая, эндоскопическая, лапароскопическая или роботическая хирургия позволяет достичь высоких результатов в сравнении с традиционными хирургическими доступами, позволяет следовать хирургической концепции ПУВ, но приводит к увеличению частоты ятрогенных повреждений внутренних органов [274]. Эндоскопический шов, клипирование или использование высокоэнергетического инструментария, такого

как лазеры, электрические и прочие диссекторы и коагуляторы при диссекции тканей, гемостазе, других манипуляциях, часто приводят к скрытому повреждению рядом расположенных структур [162]. Подобные повреждения крайне сложно установить интраоперационно, их клинические проявления могут возникнуть в раннем, позднем или отдаленном послеоперационном периоде, когда пациент находится уже вне внимания медицинского персонала [174].

Учитывая установленные тенденции большое внимание уделено мерам профилактики возникновения повреждений и их лечению [174]. Профилактические процедуры включают, в первую очередь, выявление типичного процедурного осложнения, то есть скрытой ошибки выполнения какой-либо процедуры, которая может привести к повреждению [162, 274]. Проблема систематического нарушения типичных процедур, манкирования служебными обязанностями и пренебрежения такими «золотыми» стандартами хирургии, как асептика и антисептика – являются серьезным вызовом для медицины XXI века. Сопrotивление части медицинского сообщества к внедрению новых методик и строгому выполнению процедур побуждает исполнительные органы Российской Федерации утверждать и внедрять клинические протоколы, стандартные операционные процедуры (СОП), перенасыщать клиническое здравоохранение законными и подзаконными актами.

Следующей обязательной профилактической процедурой является обучение специалистов, выполняющих диагностические или лечебные вмешательства на мочевых путях (урологи), органах брюшной полости, таза и забрюшинного пространства (акушеры, гинекологи, проктологи, хирурги, радиологи, химиотерапевты) или в их проекции (радиологи). Понимание особенностей анатомо-гистологического строения, иннервации, кровоснабжения, понимание рисков повреждения и признаков произведенной травмы значительно снизят количество пациентов с ятрогенной травмой и уменьшат число «упущенных» от наблюдения случаев [100].

В комплекс превентивных мероприятий входит использование различных технических приемов и средств, позволяющих уменьшить риск травмы [174]. Простой визуальный контроль мало эффективен. Более эффективным является

интраоперационное окрашивание мочи или полостей мочевой системы различными красителями (пероральными и вводимых непосредственно в полость), рентген-контроль без или с использованием контрастирования (воздухом, рентген-контрастными веществами, использование рентген-контрастных катетеров), ультразвуковой контроль с доплерографией, МСКТ или МРТ контроль [274]. Более современным можно считать использование световой индикации (светящиеся катетеры и стенты [181]), ткане-органных макетов для отработки хода операции или комплексной помощи искусственного интеллекта, дополненной реальности [3, 23, 41, 93]. Внедрение подобных прогрессивных методик в Российской Федерации к 2023 году находится на начальном этапе в отдельных ведущих центрах. Первые отзывы и опыт свидетельствуют о высочайшей эффективности и значимом улучшении качества оказываемой медицинской помощи [21].

Лечение установленного ятрогенного повреждения во многом зависит от сроков выявления. Современные лечебные процедуры ориентированы на предоставление консервативной или малоинвазивной помощи. Например, при установленной или предполагаемой электротравме мочеточника возможно применить продленное дренирование стентом и использование комплекса консервативных мероприятий, направленных на уменьшение зоны некроза и ишемии (гипербарическая оксигенация, репаратанты, препараты, улучшающие реологические свойства крови, микроциркуляцию и т.п.) [120, 132]. Однако данная своевременная помощь возможна только при соблюдении указанных выше профилактических мер. Несвоевременно установленный диагноз ухудшает прогноз лечения [174, 274].

«Упущенная» травма представляет серьезную угрозу обществу и конкретному пациенту. Упущенная выгода, недополученная прибыль, необходимость в длительном и дорогостоящем, возможно, многоэтапном лечении, стрессы и депрессии, риски суицида – все это тяжелым финансовым и морально-этическим бременем ложится на человека и социум. В США ежегодные финансовые затраты на лечение инфекции мочевых путей составляют не менее 300

млн долларов [257]. Также следует помнить, что ятрогенная травма имеет и судебные последствия [411].

При внедрении ПУВ профилактика ятрогенных осложнений приобретает особенное значение, так как подобные инциденты нивелируют позитивный эффект внедрения новой стратегии лечения. Например применение ПУВ и ее элементов в лечении рака почки [65], мочекаменной болезни [53], при донорстве почки [153, 193], урогинекологических реконструкциях тазового дна [277]. Обобщая результаты, следует выделить сокращение сроков госпитализации, уменьшение стоимости лечения, но относительное возрастание риска развития осложнений и реопераций.

В условиях современного российского здравоохранения для клиницистов неочевиден позитивный эффект ПУВ, а ее применение вызывает опасения в ухудшении показателей работы. Противники программы апеллируют географическими, социально-экономическими особенностями России, слабостью амбулаторного звена и отсутствием организационно-технических возможностей [11]. Для решения данной проблемы требуется поэтапное внедрение ПУВ с созданием благоприятной психолого-эмоциональной среды в медицинском коллективе и гражданском обществе (за счет активного освещения особенностей программы, ее позитивных и негативных сторон в СМИ и профильной литературе). ПУВ является чрезвычайно гибкой системой, с высоким потенциалом адаптации, когда возможно исключение ряда позиций ПУВ по техническим причинам. Один из разработчиков идеи ПУВ, профессор Henrik Kehlet продемонстрировал позитивную роль ПУВ даже при ее частичном внедрении [307].

Анализ рисков развития процедурных ошибок, обратный анализ и модернизация существующих протоколов ПУВ позволяет минимизировать негативные стороны новой стратегии лечения. Так в крупном исследовании, посвященном протезированию коленного сустава, получены следующие результаты: через 3 месяца не было значительных межгрупповых различий в частоте инфицирования (ПУВ = 1,39%, обычный режим = 0,90%; $p = 0,34$), рисках повторного обращения (ПУВ = 3,24%, стандартный режим = 3,58%; $p = 0,49$) или

реоперации (ПУВ = 2,78%, традиционный = 2,69%; $p = 0,298$). Оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила $1,56 \pm 1,36$ баллов в группе ПУВ по сравнению с $5 \pm 2,41$ баллов в традиционной группе ($p < 0,001$). Длительность госпитализации составила $3,17 \pm 1,59$ дня в ПУВ-группе по сравнению с $7,25 \pm 1,85$ дней в традиционной группе ($p < 0,001$). Таким образом, коррекция программы ПУВ в условиях конкретной системы здравоохранения позволяет достичь превосходящих результатов при сходных рисках развития осложнений.

Сходные результаты были получены в более крупной научной работе, посвященной анализу эффективности ПУВ при онкогинекологических операциях. Метаанализ 27 исследований (6345 пациентов) продемонстрировал снижение длительности госпитализации на 1,6 дня (95% ДИ 1,2–2,1) при внедрении ПУВ. Метаанализ 21 исследования (4974 пациента) продемонстрировал 32% снижение риска развития осложнений (ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,83) и 20% снижение частоты повторной госпитализации (ОР 0,80, 95% ДИ 0,64–0,99) для пациентов с ПУВ. Средняя экономия затрат в периоперационном периоде для пациентов с ПУВ составила 2129 долларов США (95% ДИ 712–3544 долларов США) [376].

ПУВ может быть внедрена и в амбулаторной хирургии, где ее применение позволяет значительно расширить доступный арсенал операционных тактик и спектр пациентов. Содружественная мультидисциплинарная работа терапевта, хирурга и анестезиолога, операционных и перевязочных медицинских сестер, обучение пациентов и их родственников, применение соответствующих ПУВ анестезиологических пособий и хирургических тактик, отказ от избыточного дренирования, минимизация травмы и прочее – все это позволяет перевести в концепцию хирургии одного дня множество привычных госпитальных операций, например – лапароскопическое удаление кисты почки или желчного пузыря [305]. Однако подобные изменения невозможны без тщательного аудита исходов и максимальной коммуникации врачей и пациентов в послеоперационном периоде.

Для улучшения показателей лечения и уменьшения риска развития осложнений чрезвычайно важно максимально возможное следование протоколу ПУВ. Более строгое соблюдение протокола ПУВ снижает частоту осложнений ($p =$

0,00004), тяжесть осложнений ($p = 0,002$) и длительность госпитализации ($p = <0,00001$) [250]. Для повышения приверженности лечению и улучшения взаимосвязи между врачами и пациентами целесообразно применение современных смарт-устройств (в том числе умных браслетов) с функциями мониторинга основных жизненных показателей и периодическим контролем субъективного статуса [471].

1.9 Программа ускоренного выздоровления в урологии

Выполнен систематизированный поиск протоколов ускоренного выздоровления на русском языке в информационных базах «eLibrary.ru», «Роспатент» и «dissercat.ru» и на английском языке в базах «PubMed», «Scopus», «WoS», по ключевым словам, «ускоренное выздоровление», «ПУВ», «fast-track», «Enhanced Recovery». Выполнена сортировка результатов, удалены отличные от разделов «Медицина», «Хирургия», «Урология». Получены следующие результаты на русском языке: 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, одна коллективная монография, один патент и одни клинические рекомендации.

По профилю «Урология» монографий, патентов, диссертаций и рекомендаций на русском языке не выявлено.

На английском языке: представлено большое количество монографий, посвященных проблеме ПУВ в целом и отдельным ее аспектам. В рамках данного обзора представлен основной научный труд, описывающий коллективный опыт применения концепции ERAS, базовые рекомендации «ERAS Society» в актуальном издании. Монографий на английском языке, посвященных проблематике ПУВ в урологии не выявлено.

По данным поискового запроса в RSCI включены 665 статей в российских и зарубежных изданиях. По данным поискового запроса в англоязычных базах – 4396 статей. Из полученных результатов исключены работы, не содержащие протоколов ускоренного выздоровления; недоступные полные тексты. По профилю

«Урология» на русском языке выявлено 5 научных статей, посвященных описанию разработанных программ и результатам их применения. Систематический обзор и мета-анализ данных по результатам применения протоколов ускоренного выздоровления по профилю «Урология» представлен в следующей главе. В данной главе представлен систематический обзор патентов, диссертаций, монографий и клинических рекомендаций.

Монографии

«Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Fast track» под редакцией Затевахина И.И., 2017 г. В монографию включено 9 глав, посвященных разработке и внедрению программы ускоренного выздоровления, ее особенностям на всех этапах курации пациента, а также несколько протоколов в торакоабдоминальной хирургии и онкологии. Научная работа представляется полноценным и концептуальным исследованием проблемы ускоренного выздоровления в хирургии. Материал рассчитан на широкий круг читательской аудитории, практикующих врачей-хирургов, анестезиологов, медицинских сестер [42]. Урологический профиль в издании не представлен. В последующей научной статье авторами представлены проблемы, с которыми предстоит столкнуться при внедрении ПУВ, особенности и отличия ПУВ от стандартного подхода, аргументированы преимущества и обозначены недостатки, отмечена необходимость дальнейшей оптимизации и адаптации протоколов [11].

«Enhanced Recovery After Surgery» под редакцией Nader K. Francis, Olle Ljungqvist, Richard D. Urman, 2020 г. Фактически, третье актуальное издание клинических рекомендаций по программе ERAS от международного сообщества «ERAS Society». Аналогично отечественной монографии, включено 9 глав, посвященных разработке и внедрению программы ускоренного выздоровления, ее особенностям на всех этапах курации пациента. Однако материал подан в более выраженной научной форме и может быть трудно воспринимаем для практикующих специалистов старшего и среднего звена. В последнем разделе представлены особенности оптимизации программы для узких специальностей,

таких как урология, сердечно-сосудистая хирургия, гинекология и т. д [331]. Отдельно «ERAS Society» представлен сборник клинических рекомендаций. По разделу «урология» описана единственная клиническая рекомендация – протокол при радикальной цистэктомии.

Диссертации

«Программа ускоренного выздоровления при реконструктивных операциях у пациентов с заболеваниями пищевода» Тарасовой И. С., 2017 г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к. м. н.) по специальности «хирургия». В исследование включено 115 пациентов, научная работа выполнена на базе ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. В результате проведенного комбинированного (проспективно-ретроспективного) исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления в 5 раз реже нуждались в интенсивной терапии более 2 дней; в два раза реже – в продленной госпитализации более 12 дней [56].

«Эффективность внедрения программы ускоренного выздоровления колопроктологических больных» Суругина Е. С., 2019 г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к. м. н.) по специальности «хирургия». В исследование включено 152 пациента, научная работа выполнена на базе ФГУП «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России. В результате проведенного проспективного рандомизированного исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления имели сопоставимый риск развития послеоперационных осложнений, лучшую удовлетворенность проведенным лечением, меньшую длительность госпитализации и стоимость лечения [54].

«Ускоренная реабилитация больных после эндовидеохирургических вмешательств» Узденов Н. А., 2018 г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к. м. н.) по специальности «хирургия». В исследование включено 423 пациента в проспективной группе и 106 пациентов ретроспективной группы, научная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

В результате проведенного исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления имели сопоставимый риск развития послеоперационных осложнений, меньшую длительность госпитализации, менее выраженные послеоперационную тошноту, рвоту, боль и системные признаки воспаления [60].

«Оптимизация периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии» Зитта Д. В., 2019 г. на соискание ученой степени доктора медицинских наук (д. м. н.) по специальности «хирургия». В исследование включено 478 пациентов, научная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. В результате проведенного исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления имели меньший объем интраоперационной и послеоперационной кровопотери, меньшие риски послеоперационных осложнений [12].

«Программа ускоренного выздоровления в хирургическом лечении больных острой obturационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза» Сизоненко Н. А., 2020 г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к. м. н.) по специальности «хирургия». В исследование включено 107 пациента в проспективной группе и 119 пациентов ретроспективной группы, научная работа выполнена на базе Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ. В результате проведенного исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления имели лучшие отдаленные результаты лечения, сопоставимый риск развития осложнений и лучший контроль боли при применении мультимодального обезболивания [49].

«Оптимизация периоперационного периода пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком» Савушкин А. В., 2018 г. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к. м. н.) по специальности «хирургия». В проспективное рандомизированное исследование включено 161 пациент, научная работа выполнена на базе ФГУП «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России. В результате проведенного исследования установлено, что 76% возрастных

пациентов страдают от нутритивной недостаточности, периоперационный контроль жидкости позволяет существенно сократить объем инфузии, раннее питание не увеличивает риски развития тошноты и рвоты, ускоряет активизацию пациентов на вторые и третьи сутки лечения, мультимодальное обезболивание позволяет достоверно снизить выраженность послеоперационной боли [48].

«Лечение рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста» Хрыков Г. Н., 2019 г. на соискание ученой степени доктора медицинских наук (д. м. н.) по специальностям «хирургия» и «онкология». В исследование включено 216 пациента в проспективной группе и 184 пациентов ретроспективной группы, научная работа выполнена на базе Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ. В результате проведенного исследования установлено, что применение программы ускоренного выздоровления снижает количество послеоперационных осложнений, 30-дневную летальность, укорачивает срок пребывания в ОАРИТ и стационаре в целом, обеспечивает хорошее качество жизни и возможность проведения комплексной терапии, улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных раком ободочной кишки старших возрастных групп. Также определены меры преабилитации для улучшения результатов лечения [49].

Патенты

«Способ ускоренной реабилитации больных при симультанных операциях на органах брюшной полости» [Патент RU 2680294 С1, 2019], патентообладатели О. Ю. Гербали, Л. Н. Гуменюк, Ю. В. Бобрик, А. В. Костырной. Способ ускоренного выздоровления направлен на уменьшение психогенного стресса в периоперационном периоде за счет преабилитации, физиотерапии, психокоррекции и психофармакотерапии. Имеет опосредованную связь в рамках авторской научной работы, так как частично соответствует критериям программы ускоренного выздоровления [37].

Русскоязычные научные статьи

При анализе опыта применения программы ускоренного выздоровления по профилю «урология» в российской научной литературе при поиске в системе «elibrary.ru» выявлено 11 научных работ, в том числе авторские [61], большая часть которых посвящены опыту применения протокола ERAS при выполнении радикальной цистэктомии. Характеристика данного протокола будет представлена в следующем разделе. Здесь представлена характеристика научных работ, описывающих опыт применения ПУВ при иных процедурах.

«Хирургия быстрого восстановления в условиях урологического стационара: трудности и перспективы» под руководством П. В. Глыбочко, 2017 г., опубликованная в журнале «Медицинский Вестник Башкортостана». Статья носит обзорно-аналитический характер и представляет результаты применения отдельных элементов стратегии ПУВ и их влияние на исходы лечения. В ретроспективное исследование включено более 1500 случаев, научная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России. В результате проведенного исследования установлено, что пациенты по протоколу ускоренного выздоровления имели сравнительно более низкий показатель послеоперационных осложнений и меньшую продолжительность госпитализации [63].

«Новая концепция послеоперационного ведения пациентов с конкрементами почек» и «Стратегия "fast-track" послеоперационного ведения пациентов после перкутанной нефролитотомии» Д. А. Мазуренко с соавторами, 2017 и 2016 гг., опубликованные в журналах «Современные проблемы науки и образования» и «Экспериментальная и клиническая урология», соответственно [28, 53]. Статья носит обзорно-аналитический характер и представляет результаты применения отдельных элементов стратегии ПУВ и их влияние на исходы лечения. В исследовании ПУВ при выполнении ЧПНЛ включено более 67 случаев, научная работа выполнена на базе Институт последипломного профессионального образования ФГБУГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В результате проведенного исследования установлено, что программа ускоренного

выздоровления позволяет вдвое сократить срок госпитализации с сопоставимыми рисками развития осложнений. Раннее научное исследование является предшествующим со сходными результатами на меньшей выборке.

«Использование Fast-Track в детской урологии» Э. А. Сатвалдиевой с соавторами, 2022 г., опубликованная в журнале «Урология». В статье представлен опыт применения отдельных элементов ПУВ, преимущественно мультимодального обезболивания и спинальной анестезии в детской урологической практике. В сравнении представлен анализ 42 случаев, научная работа выполнена на базе Ташкентского педиатрического медицинского института. В результате исследования установлено, что мультимодальное обезболивание достоверно снижает стресс-индуцированные реакции, в том числе гемодинамические и метаболические [14].

«Наш опыт применения программы раннего восстановления пациентов при различных урологических вмешательствах» Кутлуева М. М. и Сафиуллина Р. И., 2017 г., опубликованная в журнале «Медицинский Вестник Башкортостана». В статье на малых группах (по 6 случаев) представлен опыт применения концепции ERAS при уrolитиазе и онкоурологических операциях. Научная работа выполнена на базе ФГОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отмечена экономическая целесообразность применения ПУВ и важная роль мультидисциплинарного взаимодействия при ее внедрении [19].

1.10 Анализ клинических рекомендаций

Единственные англоязычные клинические рекомендации «ERAS Society» по профилю «урология» и «онкология» от 2013 года представляют протокол ускоренного выздоровления при выполнении радикальной цистэктомии [251]. Протокол состоит из 22 элементов:

1. На предоперационном этапе пациенту должно быть проведено консультирование об этапах и исходах лечения, особенно стоит сосредоточиться на формировании уростомы, ее особенностям и необходимым мерам ухода.

2. Предоперационная подготовка должна включать отказ от употребления алкоголя, табакокурения и повышение физической активности не менее чем за месяц до планируемой операции. Также следует оценить и скорректировать нутритивный статус, возможную анемию.

3. Не рекомендуется проводить предоперационную подготовку кишечника. Следует отметить, что на данный момент рекомендации несколько устарели, в настоящее время этот раздел подразумевает отказ от принудительного механического очищения. Однако применение оральных кишечных антисептиков или антибиотиков перед операцией целесообразно [100].

4. Пациентам без сахарного диабета показана предоперационная углеводная загрузка.

5. Разрешается пить жидкость в объеме до 400 мл до 2 часов перед операцией. Прием твердой пищи разрешен до 6 часов.

6. Не рекомендуется премедикация седативными препаратами.

7. Профилактика тромбоэмболических осложнений должна быть начата за месяц до операции и продолжаться длительно после. Рекомендовано использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) со строгим режимом каждые 12 часов и компрессия нижних конечностей.

8. Эпидуральная анестезия предпочтительнее применения больших доз опиатов. Ее следует продолжать не менее 72 часов после операции.

9. На момент издания рекомендаций не было четкого понимания различий в исходах открытой, лапароскопической или роботической хирургии, поэтому данный пункт оставался в рамках дискуссии. По результатам современных систематических обзоров и мета-анализов данных установлено, что нет достоверной разницы в исходах, рисках развития осложнений, местного рецидива, послеоперационного качества жизни после открытой или роботической операции. Роботическая цистэктомия сопровождается достоверно меньшей кровопотерей, но превосходит открытую хирургию по длительности операции [389, 445].

10. Не рекомендуется отказ от страхового дренирования из-за высокой вероятности утечки мочи. Данная рекомендация относится к слабым предикторам

вследствие отсутствия убедительных доказательств и является более мнением авторов, чем результатом научного исследования.

11. Рекомендована однократная антимикробная профилактика за час до операции и обработка операционного поля концентрированным спиртовым хлоргексидином. Подобная схема профилактики противоречит современной концепции ERAS: вследствие высокого риска утечки анастомоза кишечного или мочевого, а также учитывая общую высокую травматичность и продолжительность операции, следует проводить профилактику в течение 5 дней после операции. Спиртовые антисептики не рекомендуются к применению из-за повышенного риска возгорания при работе с источниками высоких энергий [42, 331].

12. Рекомендуется сочетание эпидуральной анестезии и общего наркоза с применением миорелаксантов, интраоперационного контроля жизнедеятельности и BIS-мониторинг.

13. Рекомендуется строгий контроль жидкости для достижения эуволемии посредством трансэзофагеальной доплерографии или других методов. Возможно применение вазопрессоров при гипотонии.

14. Требуется особенно строгое поддержание нормотермии, в том числе в послеоперационном периоде при продленной эпидуральной анестезии.

15. Рекомендуется раннее прекращение назогастральной интубации. Ее рутинное применение не рекомендуется.

16. Оптимальная продолжительность наружного стентирования и возможной катетеризации искусственного мочевого пузыря не установлена. Результаты современных мета-анализов демонстрируют отсутствие достоверной разницы вероятности развития утечки анастомоза при стентировании или без него. Более того, вероятность утечки может быть выше (низкая статистическая достоверность) при наружном стентировании (ОШ: 1.64; 95% ДИ: 0.88–3.05; $p = 0.12$) [537]. В свою очередь раннее удаление наружного стента (на 5й послеоперационный день в сравнении с удалением на 14й день) улучшает результаты лечения и уменьшает вероятность повторного обращения [455].

17. В раннем послеоперационном периоде для восстановления функции кишечника рекомендовано жевание резинки и прием магнезии внутрь.

18. Всем пациентам рекомендовано проведение мультимодальной профилактики тошноты и рвоты. Следует напомнить, что установлен современный алгоритм профилактики: дексаметазон 4 мг и один из препаратов группы сетронов [412].

19. Послеоперационный мультимодальный контроль боли должен включать продленную эпидуральную анестезию.

20. Рекомендуется ранняя мобилизация, 2 часа вне постели в первые сутки и 6 часов вне постели на вторые сутки.

21. Раннее послеоперационное питание должно быть начато через 4 часа после операции.

22. Все пациенты должны быть проверены на соответствие и возможность выполнения протокола. Должен осуществляться аудит результатов применения протокола.

Результаты применения протокола ERAS при выполнении радикальной цистэктомии были представлены в виде систематического обзора и мета-анализа данных в 2021 году. Всего в анализ включено 15 исследований, 1853 случая, из которых 953 по протоколу ERAS. Применение протокола ускорило восстановление самостоятельного опорожнения кишечника (ОШ -1,30; 95% ДИ от -1,90 до -0,70; $p < 0,00001$) и сократило длительность госпитализации (ОШ -0,49; 95% ДИ от -0,77 до -0,20; $p < 0,00001$). Вероятность повторного обращения и риски развития осложнений оказались сопоставимы [380].

1.11 Заключение

Программа ускоренного выздоровления является актуальной мультимодальной периоперационной стратегией, направленной на улучшение результатов и качества лечения. Вне зависимости от хирургической дисциплины существует возможность разработки и оптимизации программы под конкретные нозологии. Наиболее изучено применение ПУВ в колопроктологии, торакальной и

кардиохирургии, онкологии и нейрохирургии. В Российской Федерации представлена многоавторская монография и ряд утвержденных клинических рекомендаций, посвященных ПУВ в колопроктологии. Однако в ряде дисциплин научное представление ПУВ остается фрагментарным и в России, в мире.

Недостаточное количество научных работ, посвященных анализу применения программ ускоренного выздоровления в урологии, демонстрируют относительно малое вовлечение новой мультимодальной стратегии в лечение патологии урогенитального тракта. Авторы сходятся во мнении, что применение даже отдельных элементов является перспективным, позволит снизить вероятность и значимость послеоперационных осложнений [43, 559]. При этом до мая 2015 года на английском языке было опубликовано всего проспективных 15 научных работ, посвященных непосредственно ПУВ в урологии [207]. К 2020 году количество публикаций возросло до 55, большая часть которых посвящена ПУВ при выполнении радикальной цистэктомии согласно рекомендациям ERAS [205], в том числе и на русском языке [2, 17, 22, 45]. Однозначный вывод – нет никаких препятствий для расширений применения ПУВ на другие хирургические процедуры в рамках профиля «урология». Однако требуется разрабатывать и внедрять новые протоколы.

В данном разделе представлен подробный обзор проблематики программы ускоренного выздоровления, ее актуальность, патофизиологическое обоснование, все этапы периоперационной курации с указанием рекомендованных и не рекомендованных мер, анализ публикационной активности по теме. Далее будет представлен систематический обзор и мета-анализ данных применения ПУВ в урологии и главы с анализом результатов применения разработанных автором протоколов при конкретных урологических операциях.

ГЛАВА 2 СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТА-АНАЛИЗ

2.1 Введение

Программа ускоренного выздоровления (ПУВ) направлена на сокращение сроков лечения от момента установки диагноза до восстановления трудоспособности [42].

Выполнен систематический обзор и мета-анализ данных по проблеме ускоренного выздоровления в урологии.

Целью исследования установлена оценка значимости программы ускоренного выздоровления при оказании хирургической помощи по профилю «урология».

Выполнен поиск источников в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, RSCI (РИНЦ), Scopus, Web of Science.

Отобраны научные публикации на русском и английском языке, доступные для получения напрямую, либо через сторонние сервисы, а также библиотеку и подписку Иркутского государственного медицинского университета.

Название в базе Prospero - Systematic review and meta-analysis of data on the effectiveness of enhanced recovery programs in the surgical treatment of urological diseases.

Регистрационный номер Prospero CRD42022358982

При выполнении исследования сформулированы следующие вопросы:

Улучшает ли применение протоколов ускоренного выздоровления исходы хирургического лечения урологических заболеваний? Имеется ли повышенный риск развития осложнений, реоперации, повторного обращения и смерти при применении протоколов ускоренного выздоровления?

2.2 Получение доказательств

Систематический поиск был проведен в соответствии с требованиями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [400, 502].

В базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, RSCI (РИНЦ), Scopus, Web of Science выполнен поиск исследования, посвященных применению протоколов ускоренного выздоровления в урологии и обзоров, посвященных проблеме в период с 1 января 1995 г. по 1 апреля 2023 г (рисунок 2.1).

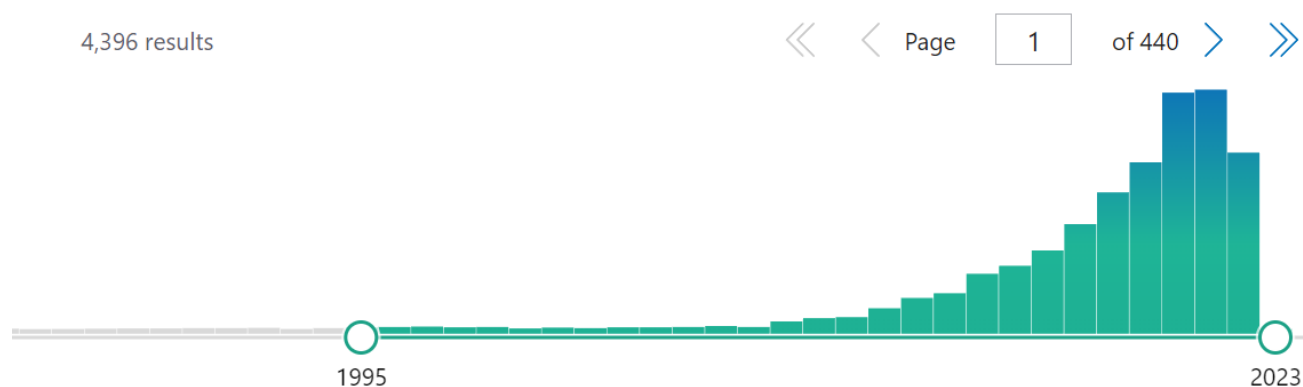


Рисунок 2.1 – Хронометрическая диаграмма результатов поиска по запросу "enhanced recovery", «human», «01.01.1995 – 01.04.2023» в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed.

При поиске использовались следующие ключевые слова (по сплошному поиску OR): «fast track surgery», «FTS», «ERAS», «enhanced recovery» «enhanced recovery urology», «ускоренное выздоровление» (in Russian), «ПУВ» (in Russian).

Представляющими интерес результатами были: (1) обзоры применения протоколов ускоренного выздоровления в урологии, (2) случаи применения и разработки протоколов в урологии, (3) клинические исследования результатов применения протоколов в урологии, (4) систематические обзоры и мета-анализы данных применения ПУВ в урологии.

Этот систематический обзор был направлен на оценку разработанных протоколов ускоренного выздоровления, применяемых в урологии, а также для выполнения мета-анализа результатов клинических исследований по данной проблеме.

Таким образом, критериями включения в этот обзор были:

1. Публикации, посвященные разработке протоколов ускоренного выздоровления в урологии;
2. Литературные обзоры, систематические обзоры и мета-анализы ускоренного выздоровления в урологии;
3. Результаты клинических исследований (рандомизированных и нерандомизированных) эффективности протоколов ускоренного выздоровления в урологии;
4. Публикации на английском и русском языках.

Критериями исключения были:

1. Применение ускоренного выздоровления протоколов в онкологии, в том числе в онкоурологии;
2. Отсутствие доступа к полным текстам статьи;
3. Исследования случай-контроль.

Наблюдательные исследования (кросс-секционные и случай-контроль) были исключены из исследования по причине малой значимости при выполнении мета-анализа. При поиске выявлено два доступных исследования случай-контроль. Были исключены дублирующие исследования, репринты, исследования на иных языках, кроме заявленных (английский и русский), исследования на животных, письма и краткие сообщения.

Для оценки риска систематической ошибки, повышения методологического качества исследований, определения целесообразности интеграции результатов в исследовании использовали программное обеспечение, разработанное Национальным институтом здравоохранения (NIH). Результаты обзора и анализа были проверены до полного завершения работы независимо проректором по

научной работе и проректором по лечебной работе и последипломному образованию Иркутского государственного медицинского университета. Выявленные расхождения в оценке результатов были устранены после обсуждения коллективом авторов.

Формирование базы данных по клиническим исследованиям было выполнено по разработанной форме: дата публикации; число участников; дизайн исследования; группы сравнения; область применения протокола, полученные результаты (номинальные, порядковые и предсказательные).

Мета-анализов, соответствующих критериям исследования при систематическом поиске не выявлено. Все выявленные систематические исследования ПУВ в урологии напрямую касаются онкоурологического направления.

Оценка результатов при проведении мета-анализа выполнена по следующим параметрам: (1) сравнительная эффективность проведенного лечения; (2) сравнительная вероятность наступления неблагоприятных событий (осложнений или реадмиссий); (3) сравнительная продолжительность госпитализации; (4) сравнение предикторов успешности проводимого лечения; (5) различия в средних значениях, отношении шансов (OR), относительном риске (RR), хи-квадрат наступления события или итога.

2.3 Доказательность и использованные статистические приемы

Полученные данные были сопоставлены в пакете программного обеспечения Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Редмонд, Калифорния, США), а анализ был выполнен с использованием Stata v.17 (College Station, TX, USA). Мета-анализы были выполнены для оценки объединенных данных о влиянии применения протоколов ускоренного выздоровления на различные исходы лечения, прогнозирования наступления различных событий.

Систематический обзор выполнен согласно методическим рекомендациям по представлению систематических обзоров и мета-анализов PRISMA [502].

Выполнена регистрация обзора и получен регистрационный номер в международной системе регистрации систематических обзоров Prospero (CRD42022358982).

Мета-анализ пропорций был выполнен с использованием команды `metaprop` в Stata 17 и проверен в приложении RevMan ver. 5.4.1. Модель случайных эффектов была применена с использованием метода ДерСимоняна и Лэрда. Пропорции были преобразованы с помощью двойного обратного синусоидального преобразования Фримена-Тьюки, а доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны с помощью метода Score. Применение данного метода позволяет включать в мета-анализ исследования с нулевыми или единичными значениями параметра [344]. Неоднородность внутри и между подгруппами оценивали по значениям I^2 или χ^2 [341]. Значимость была установлена на уровне 0,05. Если ни анализ χ^2 , ни тест I^2 не указывали на значительную гетерогенность между исследованиями, использовалась модель с фиксированными эффектами. В случаях высокой статистической неоднородности использовали модель случайных эффектов.

Графический портрет результатов мета-анализа представлен в виде диаграмм, состоящих из серии горизонтальных отрезков, отображающие ВР и 95% ДИ отдельных исследований по сравниваемой точке. Уровни I^2 равные 25%, 50% и 75% определены как слабая, средней силы и выраженная гетерогенности, соответственно. Пул данных анализирован методом обратных вариант с фиксированным эффектом (`fixed-effect model`) в случаях низкой-умеренной гетерогенности ($I^2 < 50\%$), и случайным эффектом модели (`random-effect model`) в случаях умеренной-высокой гетерогенности ($I^2 > 50\%$).

Результаты были измерены с помощью вероятности риска (ВР), представляющего доверительный интервал (ДИ95%) и значение Р [397]. Для исследований без контрольной группы использовали метод моделирования сравнения [299].

Предвзятость публикации оценивалась с помощью теста Бегга и Мазумдара, теста асимметрии регрессии Эггера, а также графиков воронки с улучшенным контуром. Анализ чувствительности выполняли для определения влияния

неопределённости на эффект воздействия; анализ повторяли при выполнении прямых и непрямых сравнений. Анализ чувствительности проводили путем исключения исследований по одному из анализов. Это позволило оценить, сильно ли повлияло на результаты одно исследование.

Оценка рисков ослепленности для нерандомизированных клинических исследований (НКИ) проводили по критериям RoBANS [326] и MINORS [347].

Оценка качества исследований определялась согласно Оксфордским рекомендациям 2011 г. (<http://www.cebm.net>) по уровням доказательности от 1 до 5. Уровень 1 – данные получены из систематических обзоров и/или мета-анализов; уровень 2 – рандомизированные клинические исследования; уровень 3 – нерандомизированные контролируемые когортные исследования с достаточным сроком наблюдений; уровень 4 – серии клинических наблюдений; уровень 5 – экспертное мнение.

Субгрупповой анализ выполняли путем тестирования взаимодействий между субгруппами (представлен как неадаптированный уровень «р»). Субгрупповой анализ выполняли для выявления возможных причин гетерогенности при сопоставлении результатов прямых и непрямых сравнений.

2.4 Систематический обзор

Алгоритм поиска на PubMed. Фильтры: 01.01.95 to 01.04.23; «Human»; «Russian» or «English». Поиск: "enhanced recovery" or "eras" or "fast track" and "urology" = Найдено: 353 публикаций. Аналогичный алгоритм применен для других научных баз.

Всего 364 исследования включены в этот систематический обзор: посвящены обзору проблемы 45, разработке протоколов ускоренного выздоровления – 4, 21 – клиническим исследованиям, 2 – исследованиям наблюдательным и случай-контроль.

Критериям для включения в этот систематический обзор соответствовали 17 исследований. В метаанализ было включено 15 исследований с участием 2295

субъектов (таблица 2.1). Блок-схема дизайна исследования (PRISMA) представлена на рисунке 2.2.

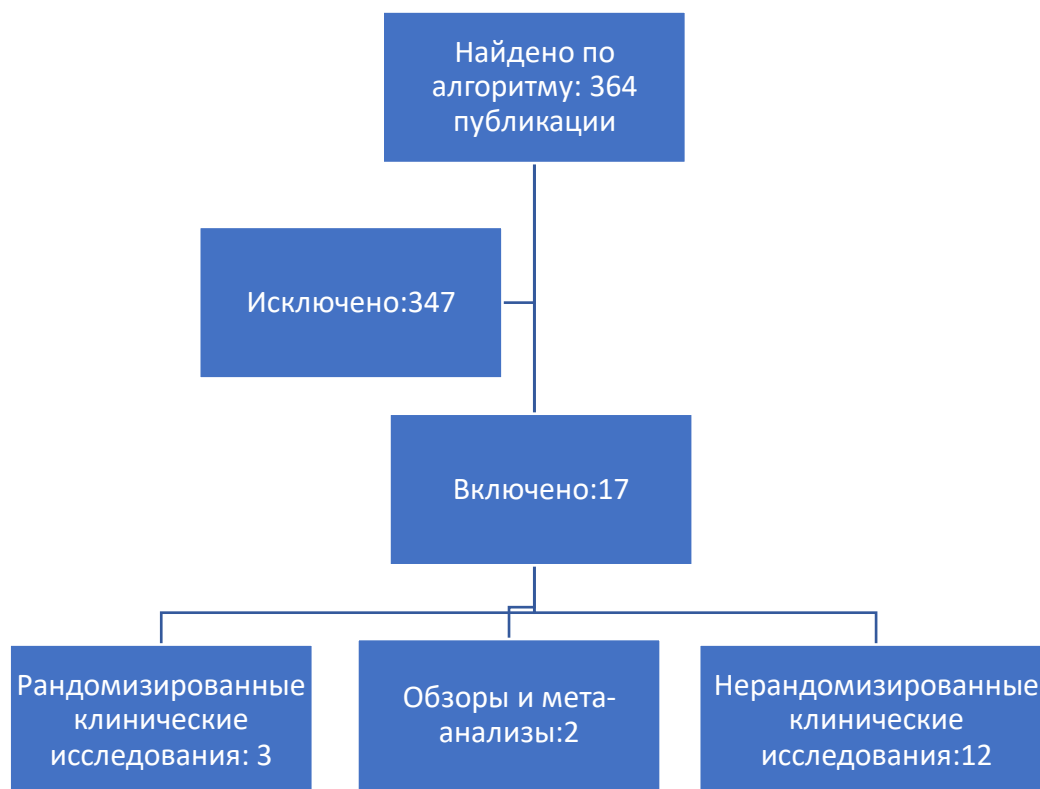


Рисунок 2.2 – Блок-схема дизайна исследования.

Была оценена методология для каждого включенного в мета-анализ исследования (таблица 2.1). Характеристика предвзятости включенных исследований представлена на рисунке 2.3. Большая часть включенных исследований имели хороший или удовлетворительный уровень.

Таблица 2.1 – Характеристика включенных исследований

№	Автор / дата	Дизайн / Качество	Число участников	Группы сравнения ПУВ/Стандарт	Область применения	Результаты ПУВ/Стандарт	Комментарий
1	Firooz fard, 2003 [230]	НКИ/3	75	25/50	Нефрэктомия открытая	Кровопотеря 700/1050 мл Смертность 1/1 случаев Осложнения CD2 4/2 случаев CD3a 5/5 случаев CD3b 2/2 случаев Повторное обращение 1/1 случаев Госпитализация 4/8 дней ВАШ POD1 1/5 баллы	Признаки дефекта методологии и статистики
2	Mansour, 2017 [208]	РКИ/2	224	113/111	Лапароскопическая и открытая нефрэктомия	Время операции 156,2±33,2/172±45,5 мин Разрез 6,7±2,4/15,2±3,2 см Кровопотеря 165,6±45,2/185±78,5 мл Госпитализация 2,8±1/ 3,9±1,7 дней ВАШ POD1 4±1,8/7,2±1,0 баллы Нетрудоспособность 25,3±12,5/41,7±16,5 дней CD2 15/40 случаев Смерть 0/0 случаев Повторное обращение 0/0 случаев	Плохо описаны осложнения

Продолжение таблицы 2.1

3	Мазуренко, 2017 [28]	НКИ/3	67	29/38	ЧПНЛ	<p>Размер камня 25,8/27,1 мм</p> <p>Время операции 27,98±11,13/26,34±12,21 мин</p> <p>Госпитализация 27,2/54,7 часов</p> <p>CD2 – 5/8 случаев</p> <p>CD3а 0/1 случаев</p> <p>SFR 4 мм 91%/90% случаев</p> <p>Смерть 0/0 случаев</p> <p>Повторное обращение 0/0 случаев</p>	Не во всех разделах верно описана статистика
4	Wong, 2018 [572]	НКИ/3	302	126/176	Реконструктивная урология, уретропластика при гипоспадии	<p>Длительность катетеризации 10,7±2,8/10,2±2,9 дней</p> <p>Госпитализация 2±0,5/10±2 дней</p> <p>CD2 7/28 случаев</p> <p>CD3 22/61 случая</p> <p>Успешность 87/71 случая</p> <p>Предиктор успешности: ПУВ (ОШ=0.35, 95% ДИ=0.15-0.85; P=0.02)</p>	
5	Rove, 2018 [420]	НКИ/3	39	13/26	Реконструктивная урология	<p>Время операции 277(189-314)/270(203-342) мин</p> <p>Госпитализация 5±1/6±1 дней</p> <p>Повторное обращение 1/7 случая</p> <p>CD2 9/22 случая</p> <p>CD3 1/10 случаев</p> <p>CD4 0/4 случая</p> <p>Предиктор осложнений: традиционный подход (ОР 0.71, 95% ДИ 0.51-0.97).</p>	

Продолжение таблицы 2.1

6	Haid, 2018 [204]	НКИ/3	30	15/15	Реконструктивная урология	<p>Время операции 336,5±21,42/387,9±32,34 мин</p> <p>Госпитализация 11,93±0,64/19,87±2,04 дней</p> <p>CD2 0/3 случая</p> <p>CD3 0/0 случаев</p>	
7	Gridley, 2020 [203]	РКИ/2	80	52/30	УРС, РИРХ	<p>Престентирование 17/7 случая</p> <p>Кожух 43/20 случая</p> <p>Камни 15,3±12,7/15,5±9,4 мм</p> <p>Время операции 116±31/122±34 мин</p> <p>Стентирование 8,1±7/6,0±3 дней</p> <p>Опиаты 26/41 случаев</p> <p>ВАШ>5 баллов 10/7 случаев</p> <p>Смерть 0/0 случаев</p> <p>Повторное обращение 0/0 случаев</p>	Нет описания разработанного протокола, не указана длительность госпитализации
8	Li, 2020 [130]	РКИ/2	235	117/118	ЧПНЛ	<p>Размер камня 21,03±9,43/19,19±8,16 мм</p> <p>SFR 93,2%/89,8% случаев</p> <p>Время операции 54±12/58±11 мин</p> <p>ВАШ POD0 0,79±0,76/2,79±0,98 баллов</p> <p>Гематурия 2/10 случаев</p> <p>Сепсис 5/6 случаев</p> <p>CD2 14/21 случаев</p> <p>CD3b 1/1 случаев</p> <p>Госпитализация 4,6±1/6,2±1,1 дней</p> <p>Нефростома 3,6±1/5,2±1,1 дней</p> <p>Катетер 2,6±1,0/4,2±1,1 дней</p> <p>Смерть 0/0 случаев</p> <p>Повторное обращение 0/0 случаев</p>	Не указан размер для SFR

Продолжение таблицы 2.1

9	Han, 2021 [199]	НКИ/ 3	39	13/26	Реконструктив ная урология	Госпитализация 5±1/6±1 дня	Исследова ние сосредоточ ено преимущес твенно на аспекте анестезии, осложнени я и подробнос ти хирургиче ских аспектов не представле ны
1 0	Chan, 2021 [276]	НКИ/ 3	40	20/20	Реконструктив ная урология	Длительность госпитализации 4(3-29)/9(2-31) дней Повторное обращение 6/4 случая Реоперация 3/6 случая CD2 6/9 случаев CD3 3/6 случаев	
1 1	Shu, 2022 [237]	НКИ/ 3	435	216/219	РИРХ	Размер камня 20(5)/20(5) мм Время операции 75(50)/90(50) мин Госпитализация 2(1)/3(1) дней CD2 6/9 случаев Гематурия 18/35 случаев SFR 78,3%/75,8% случаев	

Продолжение таблицы 2.1

1 2	Gao, 2022 [200]	НКИ/ 3	341	104/237	ЧПНЛ	<p>Размер камня 44±21,5/41,7±23,1 мм</p> <p>Плотность 1088±681/1011±59 1 НУ</p> <p>Лихорадка 10/12 случаев</p> <p>Время операции 88,2±46,5/93,6±27, 7 мин</p> <p>Сепсис 4/5 случаев SFR 91,3/87,5% случаев</p> <p>Госпитализация 4,49±2,4/6,64±3,1 дней</p> <p>CD2 16/20 случаев</p>	
1 3	Satval dieva, 2022 [41]	НКИ/ 3	92	42/50	Реконструктив ная урология	<p>Время операции 84±9,7/ мин</p> <p>Госпитализация 38±1,9/ часов</p>	Нет данных по осложнени ям, нет данных по контрольн ой группе. Представл ен только анальгетич еский статус.
1 4	Dutta, 2022 [454]	НКИ/ 3	173	91/82	Реконструктив ная урология, урогинекологи я	<p>Время операции 97,8(10- 268)/82,4(6-223) мин</p> <p>CD2 4/10 случаев CD3 0/1 случай</p> <p>Повторное обращение 7/12 случая</p>	Не указан ряд важных данных, таких как длительно сть госпитализ ации.

Продолжение таблицы 2.1

1 5	Girgis s, 2022 [477]	НКИ/ 3	121	55/66	ЧПНЛ	Размер камня $38,3 \pm 36 / 30,2 \pm 20,6$ мм Время операции $98,1 \pm 35,4 / 133,3 \pm 39$, 4 мин Госпитализация $1,22 \pm 1,47 / 1,31 \pm 1,9$ 5 дней CD2-3 10/9 случаев Повторное обращение 7/8 случаев
--------	-------------------------------	-----------	-----	-------	------	---

Примечание: CD – Clavien-Dindo классификация осложнений; ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; POD – послеоперационный день; ЧПНЛ – чрескожная пункционная нефролапаксия; РИРХ – ретроградная интратенальная хирургия; УРС – уретероскопия; НУ – единицы Хаунсфилда для измерения рентген-плотности; SFR – свобода от резидуальных конкрементов; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chan 2021		+	+	+	+	+	+
Dutta 2022		+	+	+	-	-	
Firoozfard 2003	-			+	+	-	
Gao 2022		+			+	+	+
Girgiss 2022		+	+	+		-	
Gridley 2020	+	+	+	+	+	+	+
Haid 2018		+	+	+	+	+	+
Han 2021		+	+	+		+	
Li 2020	+	+	+	+	+	+	+
Mansour 2017	+	+	+	+	+	+	+
Mazurenko 2017		+	+	+			
Rove 2018		+	+	+	+	+	
Satvaldieva 2022		+	+		-	-	
Shu 2022	+	+	+	+	+	+	+
Wong 2018		+	+	+	+	+	+

Рисунок 2.3 – Характеристика предвзятости включенных исследований.

Y.Y. Chan и соавт. в 2021 году провели опрос среди практикующих урологов относительно внедрения элементов ПУВ в свою практическую деятельность [552]. Из 714 заполненных анкет, 113 (16%) были признаны достоверными. Более

половины (58%) опрошенных являлись сотрудниками университетской клиники. При этом, большая часть (61%) урологов были незнакомы или мало информированы о программе ускоренного выздоровления. Только пятая часть (20%) опрошенных применяют ПУВ систематически, руководствуясь разработанным протоколом. Из рекомендованных ERAS 24 элементов, в среднем были внедрены 15. Около половины сталкивается с проблемами административного или коллективного характера при внедрении ПУВ.

Также представляет научный интерес описание методологии и процесса разработки протокола ускоренного выздоровления в детской реконструктивной урологии (PURSUE), представленные в 2020 году [165]. В работе даны четкие критерии и дизайн проводимого исследования, шаблон планируемого протокола, дорожная карта, дата и статистический анализы.

Среди включенных работ нет полностью оригинальных протоколов ускоренного выздоровления. Все представленные исследования опираются на общую концепцию стратегии ERAS, состоящей из 22 элементов. Уровень вовлеченности в протокол описаны в некоторых отдельных работах.

2.5 Мета-анализ литературных данных

Выполнено сравнение результатов лечения по принципам мета-анализа данных между группами пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу и по программе ускоренного выздоровления.

Среди 15 клинических исследований и 2295 пациентов, включенных в мета-анализ, не выявлено существенных различий по возрасту ($p=0,77$) или полу ($p=0,63$) между группами.

Одним из базовых преимуществ ускоренного выздоровления считается меньший госпитальный период, а основным недостатком – риск повторного обращения или реоперации, то есть повторной госпитализации и повторного хирургического вмешательства.

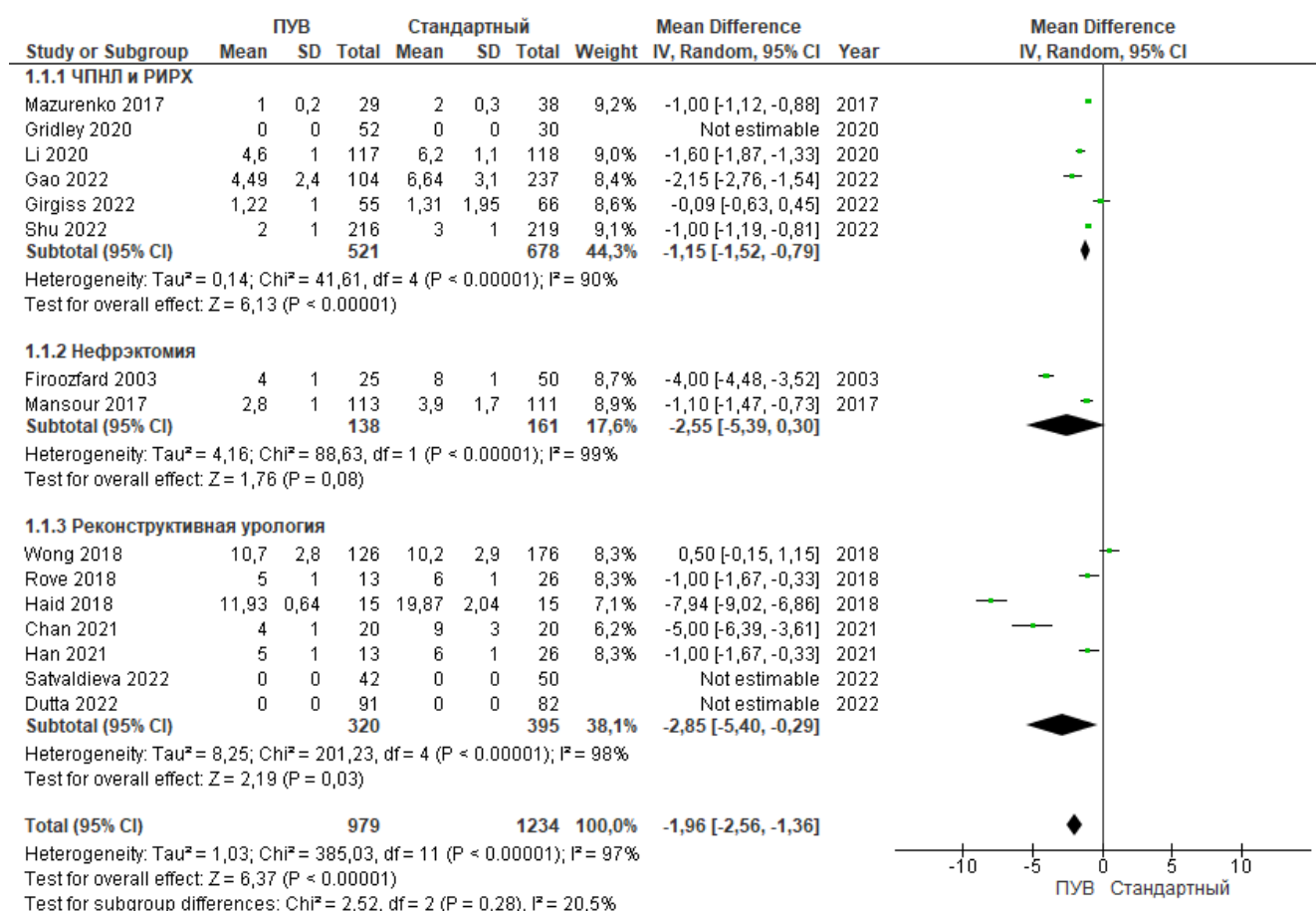


Рисунок 2.4 – Форест-диаграмма сравнения длительности госпитализации при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

По результатам анализа (рисунок 2.4) установлена достоверная статистическая разница в продолжительности госпитализации: пациенты по протоколу ускоренного выздоровления находятся в стационаре значительно меньше ($p < 0,00001$). Отмечается очень высокая гетерогенность полученных результатов ($I^2 = 97\%$) вследствие значительного различия сроков госпитализации во включенных исследованиях. При применении одинакового протокола лечения и вида хирургического вмешательства пациент может находиться в стационаре от одних [28] до пяти суток [130]. Средняя разница в длительности пребывания составляет 2 дня (ДИ95% -2,56; -1,36; $p < 0,00001$).

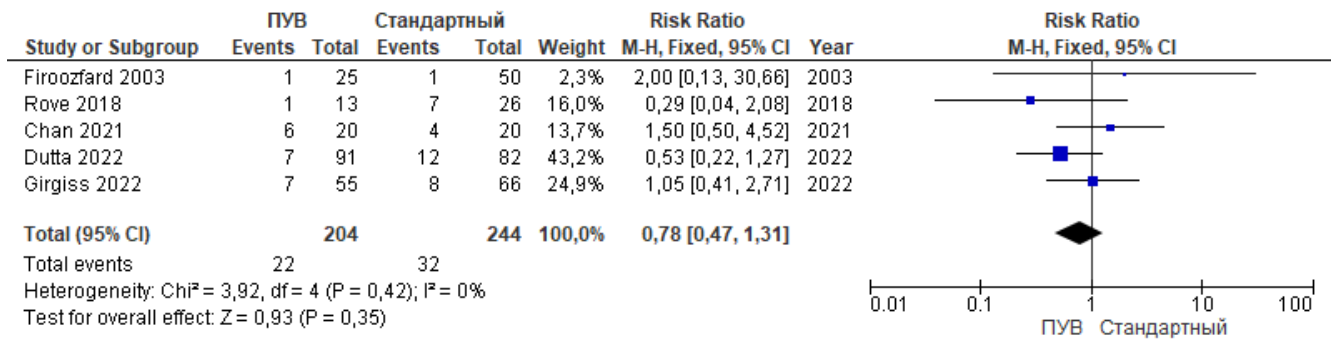


Рисунок 2.5 – Форест-диаграмма сравнения риска повторного обращения при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

Сокращение сроков госпитализации не приводит к увеличению риска повторного обращения или реоперации при применении ПУВ в урологии ($p=0,35$), что представлено на рисунке 2.5. Значение гетерогенности для данного теста считается незначительным ($I^2=0\%$), что свидетельствует об общей гомогенности данных разных авторов.

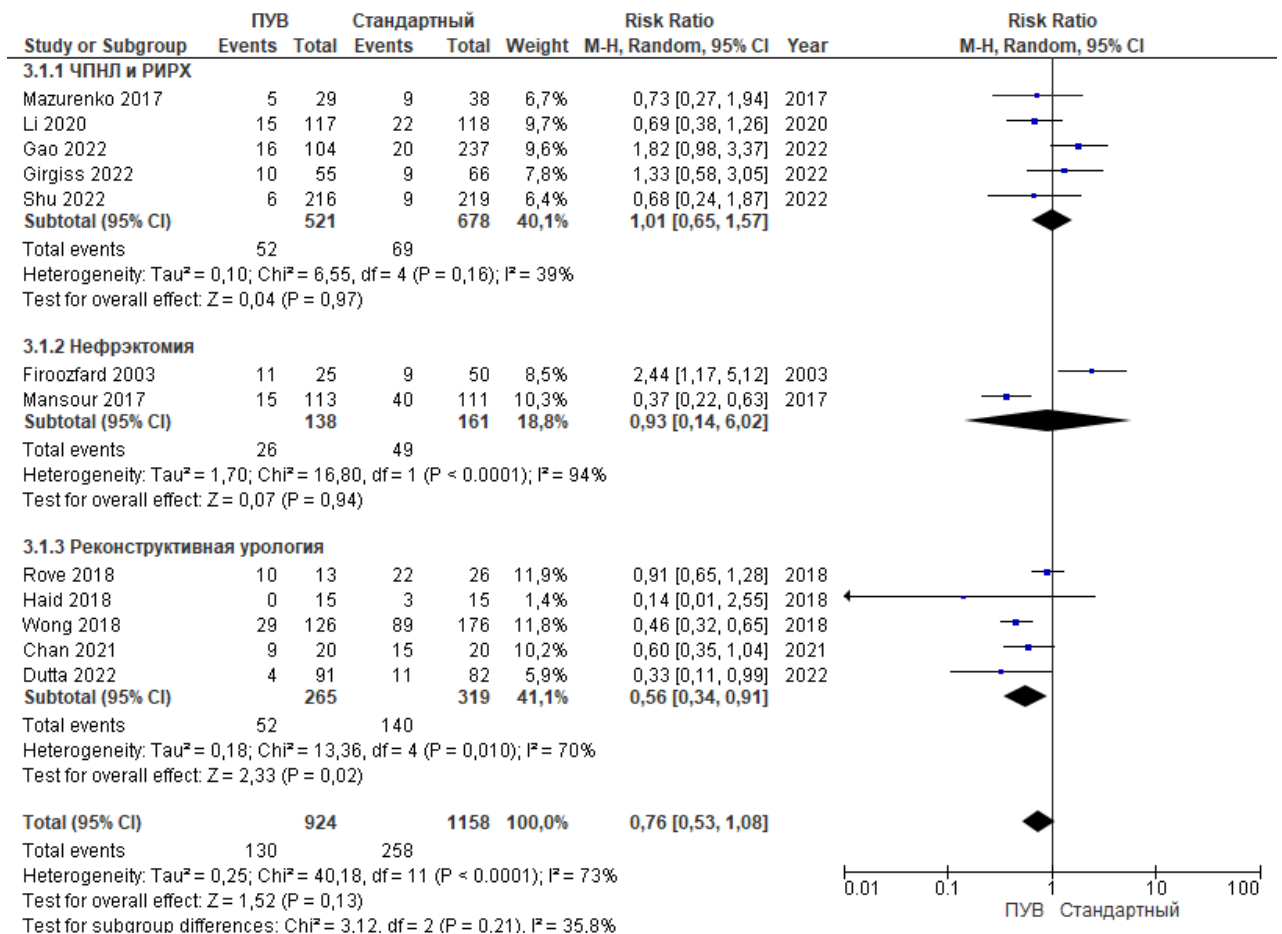


Рисунок 2.6 – Форест-диаграмма сравнения риска развития осложнений Clavien-Dindo ≥ 2 класса при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

Риски развития послеоперационных осложнений ≥ 2 класса по универсальной классификации Clavien-Dindo оказались сопоставимы в обеих группах ($p = 0,13$), что представлено на рисунке 2.6. Гетерогенность объединенных результатов соответствует промежуточной между умеренной и высокой ($I^2 = 73\%$), так как в ряде работ отмечено преобладание осложнений в группе ПУВ. Однако большинство исследований свидетельствуют, что ПУВ сопровождаются меньшим риском развития осложнений. Следует отметить результаты субгруппового анализа по направлению реконструктивной урологии: установлен достоверно меньший риск развития осложнений ($p = 0,02$) в группе ПУВ. В подгруппе эндоурологических операций (ЧПНЛ и РИРХ) выявлена низкая гетерогенность, что повышает значимость полученных данных.

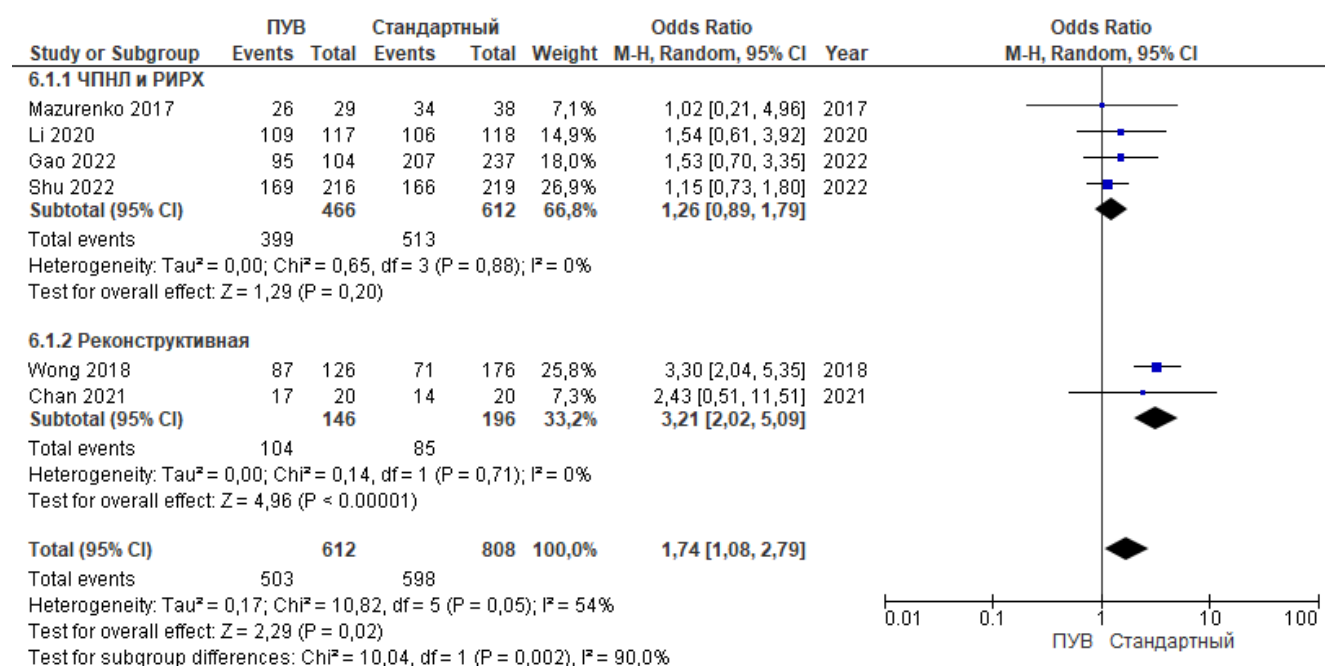


Рисунок 2.7 – Форест-диаграмма сравнения успешности проведенного лечения при применении ПУВ и Стандартного протокола.

Применение ПУВ повышает предполагаемую успешность проводимого лечения в 1,74 раза (ОШ 1,74; ДИ95% 1,08;2,79; $p = 0,02$), что представлено на рисунке 2.7. Полученные результаты имеют удовлетворительную гетерогенность и значимость ($Chi^2 = 10,82$; $I^2 = 54\%$). При субгрупповом анализе в подгруппах

реконструктивная урология и эндоурология (ЧПНЛ и РИРХ) получены гомогенные данные ($I^2 = 0\%$), что значительно повышает ценность результатов и подтверждает позитивное прогностическое влияние ПУВ. Так при применении ПУВ в реконструктивной урологии успешность лечения повышается в 3 раза с высокой статистической достоверностью (ОШ 3,21; ДИ95% 2,02;5,09; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$)

2.6 Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа

На рисунке 2.8 представлен анализ предвзятости данных, представленных авторами во включенных исследованиях согласно критериям RoBANS. Результаты анализа всех 15 включенных работ свидетельствуют о низком риске предвзятости.

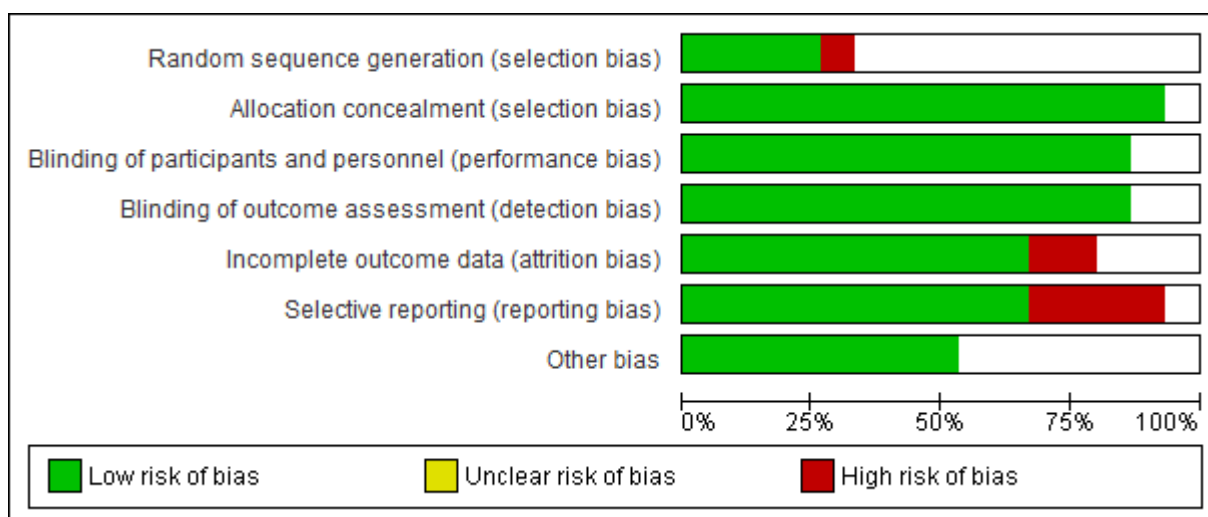


Рисунок 2.8 – Анализ предвзятости публикаций.

Оценка статистической гетерогенности результатов, представленная в каждой форест-диаграмме через значение I^2 , показала общую умеренную разнородность полученных авторами данных, что обосновывается особенностями клинической практики и методологией выполненных работ, а также разными видами включенных в мета-анализ хирургических техник (от эндоурологических до реконструктивных). При выполнении субгруппового анализа по лечебным направлениям происходит гомогенизация результатов, что свидетельствует о высокой значимости полученных данных. Абсолютно однозначный вывод получен

при анализе риска повторной госпитализации. Гомогенность исходных данных повышает достоверность полученных результатов за счет отсутствия влияния вариации значений.

Выполнен анализ устойчивости итогового суммарного теста к изменениям генерализованной выборки и к примененным методам анализа. Значение суммарной величины подтверждает надежность полученных результатов и отсутствие доказательств предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ.

2.7 Дискуссия

Применение программы ускоренного выздоровления при выполнении эндоурологических, реконструктивных или органовыносящих вмешательств в урологии при сопоставимых рисках развития осложнений позволяет добиться лучших результатов лечения, сократить сроки госпитализации, уменьшить вероятность повторного обращения и, как следствие, снизить общую стоимость лечения.

В целом по направлению ПУВ в рамках стратегии поиска и включения, в сравнении с онкоурологией, абдоминальной хирургией и прочими дисциплинами, представлено малое количество клинических исследований. Всего в PubMed представлено 295 мета-анализов и систематических обзоров по ПУВ, из них 9 по онкоурологии (изучение ПУВ при радикальной простатэктомии и цистэктомии). Систематических обзоров и мета-анализов по ПУВ в неонкологической урологии не выявлено.

Главные выводы выполненного мета-анализа, полученные на основе научной доказательности:

- Пациенты урологического профиля, которым планируется хирургическое лечение, должны быть включены в программу ускоренного выздоровления по адаптированному протоколу, что позволяет сократить сроки и стоимость лечения, уменьшить вероятность повторной госпитализации и добиться лучших результатов лечения (уровень доказательности данных 1; уровень рекомендации – А);

- Применение программы ускоренного выздоровления для пациентов урологического профиля при планировании хирургического лечения не сопровождается увеличением риска развития осложнений >2 класса по Clavien-Dindo (уровень доказательности данных 1; уровень рекомендации – А).

Учитывая разнородность хирургических техник и нозологий, техническая предвзятость должна учитываться при планировании рандомизированных клинических исследований и последующий мета-анализов.

Представленный мета-анализ показал достоверное статистически значимое различие между ПУВ и стандартным протоколом лечения ($p < 0,02$). Общий результат выполненного анализа свидетельствует о позитивной роли программы ускоренного выздоровления вне зависимости от области применения в урологии, что согласуется с данными мета-анализов по онкоурологическому профилю [172; 437] и по междисциплинарным анализам программ ERAS [209].

2.8 Ограничения мета-анализа

Выполнен подробный систематический обзор и метаанализ литературных данных, используя стандартизированные и рекомендованные инструменты для оценки методологии исследования. При оценке риска систематической ошибки большинство включенных исследований были удовлетворительного или хорошего качества.

Из 15 клинических исследований, включенных в мета-анализ, 12 (80%) представляют собой нерандомизированные исследования, что негативно сказывается на значимости данных, полученных из указанных исследований.

В большинстве включенных исследований четко сформулированы цели исследования. Несмотря на то, что отбор пациентов был в целом приемлемым, в нескольких исследованиях не были четко указаны критерии включения или ряд необходимых статистических данных для мета-анализа. Кроме того, в большинстве исследований не представлено подробное описание дизайна исследования, использование плацебо-контроля, типы рандомизации и т. п. Между

исследованиями наблюдалась большая методологическая вариативность (например, разные протоколы ускоренного выздоровления для схожей урологической патологии), а также значимые отклонения от рекомендаций ERAS по внедрению программы (включение <50% элементов программы), что может объяснить различия в полученных итогах.

Поскольку целью этого систематического обзора было исследование эффективности применения протоколов ускоренного выздоровления в лечении урологических заболеваний, возможным ограничением является исключение из анализа работ, посвященных онкоурологическим заболеваниям. Был проведен метаанализ различных исходов с умеренной неоднородностью полученных результатов. Учитывая все ограничения, результаты следует оценивать и использовать как предварительные и требующие подтверждения.

2.9 Заключение

1. На основании двух независимых мета-анализов данных, полученных при изучении результатов применения разработанных протоколов ускоренного выздоровления и оценке итогов внешних клинических исследований, с высоким уровнем доказательности и значимости рекомендаций (1-А) установлено, что применение программы ускоренного выздоровления позволяет добиться лучших результатов лечения при сопоставимых рисках развития осложнений.

2. Установлена достоверная статистическая разница в продолжительности госпитализации: пациенты по протоколу ускоренного выздоровления находятся в стационаре значительно меньше ($p < 0,00001$). Средняя разница в длительности пребывания составляет 2 дня (ДИ95% -2,56; -1,36; $p < 0,00001$).

3. Сокращение сроков госпитализации не приводит к увеличению риска повторного обращения или реоперации при применении ПУВ в урологии ($p=0,35$)

4. Риски развития послеоперационных осложнений ≥ 2 класса по универсальной классификации Clavien-Dindo оказались сопоставимы в обеих группах ($p = 0,13$). В результаты субгруппового анализа по направлению реконструктивной урологии

установлен достоверно меньший риск развития осложнений ($p = 0,02$) при применении программы ускоренного выздоровления.

5. Применение ПУВ повышает предполагаемую успешность проводимого лечения в 1,74 раза (ОШ 1,74; ДИ95% 1,08;2,79; $p = 0,02$). При применении ПУВ в реконструктивной урологии успешность лечения повышается в 3 раза с высокой статистической достоверностью (ОШ 3,21; ДИ95% 2,02;5,09; $p < 0,00001$; I₂ = 0%)

ГЛАВА 3 ПРОТОКОЛ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКЕ МОЧЕТОЧНИКА ИЛИ ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА

3.1 Введение

Программа ускоренного выздоровления (enchanted recovery program, ERP) – это особая стратегия периоперационного ведения пациента направленная на сокращение сроков лечения с сохранением или улучшением послеоперационных исходов. Ее применение затрагивает все аспекты: от оптимизации предоперационного обследования и подготовки, через хирургические методы и материалы, до реабилитационных мероприятий и рекомендаций по изменению образа жизни.

Существует несколько основных причин стойкого нарушения эвакуаторной функции почек. Преимущественно это стриктуры мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента. Развившийся вследствие обструкции гидронефроз сопровождается вторичными осложнениями: хронической мочевой инфекцией, образованием конкрементов и стойкой утратой почечной функции [267].

Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ОЛМС) – самая распространенная обструктивная патология верхних мочевых путей, в лечении которой сохраняется множество дискуссионных аспектов [565]. Частота встречаемости для одностороннего процесса сопоставляет по разным данным от 1:750 до 1:2000 случаев [574].

Этиологически превалируют врожденные стриктуры. Реже встречаются стриктуры после мочекаменной болезни, ятрогенные, инфекционные, ишемические и ложные (вследствие полипов, злокачественных образований или периуретеральных спаек) [67, 323]. Роль пиеловазального конфликта остается не до конца ясной, так как пересечение мочеточника сосудами встречается до 30% случаев в популяции, и до 63% случаев среди пациентов с установленной обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС). Пересечение сосудом

мочеточника может приводить к прямой компрессии, мышечной гиперплазии, воспалению или фиброзной дисплазии [140, 267].

Несмотря на давность изучения проблемы, не существует ни одного метода лечения, безальтернативно претендующего на «золотой стандарт».

Резекционная лапароскопическая пиелопластика – востребованная урологическая операция для пациентов с установленным диагнозом врожденного или приобретенного нарушения проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС). Самый распространенный способ – расчленяющая пиелопластика Хайнс-Андерсона с показателем эффективности около 90%. Ранее операция выполнялась преимущественно с открытой хирургической техникой, сейчас предпочтение отдается эндоскопическим методам, например, лапароскопическому доступу [139].

Применяются и альтернативные лечебные методы, такие как лазерная уретеротомия, пластика с использованием графтов, роботические и нерезекционные виды пластики (V-Y пластика и пластика по Фенгеру) и так далее [383]. В наиболее сложных случаях осуществляется уретерокаликостомия или нефрэктомия. Возможно применение консервативных лечебных и паллиативных методов, например постоянное стентирование почки [565]. Для случаев с пиеловазальными или уретеровазальными конфликтами возможно применением минимально инвазивной сосудистой сцепки (процедура Хеллстром), как альтернативы резекционным пластикам [351]. Применение повторной лапароскопической пиелопластики после рецидива обструкции также оправдано, и позволяет добиться излечения [9]. Дальнейшим техническим развитием эндоскопической пластики является применение роботической хирургии [124; 485].

Целесообразность установки внутреннего стента является объектом дискуссии, так как представлено достаточное количество исследований демонстрирующих сопоставимость и безопасность бездренажных (tubeless) пластик [89, 576]. Tubeless методы сопровождаются большим риском экстравазации, замедленным временем экскреции, высоким риском гематурии и

пиурии. Однако практически отсутствуют симптомы нижних мочевых путей, в отличие от стентированных случаев, и общие результаты оказываются сопоставимы [576].

Также спорным остается вид доступа при эндовидеохирургических операциях. По данным мета-анализов, забрюшинный доступ обладает равнозначным показателем успешности, сходной вероятностью развития осложнений, но представляется технически более сложным, с большим временем операции и вероятностью конверсии доступа [525]. Однако при ретроперитонеоскопическом доступе лучше функциональный статус пациентов, менее выражена послеоперационная боль и сравнительно более короткий период дренирования [345].

Целесообразность выполнения пиелопластики при значительно сниженной почечной функции (от 15 до 30% дифференциальная функция почек (DRF или ДФП)) также является вопросом дискуссии. Считается, что не подлежит сохранению сморщенная почка с ДФП менее 15%. Результаты мета-анализа свидетельствуют об эффективности и целесообразности пластики при ДФП >15%. При это не выявлено достоверных предикторов успешности лечения. В целом ожидаемое улучшение ДФП составляет >5% [421].

По данным мета-анализа, основными факторами рестеноза установлены натяжение анастомоза (ВР 3.86, 95% ДИ95: 2.96; 5.02; $p < 0.00001$) и большой объем диссекции тканей в области пластики (ОШ 303.97, 95% ДИ95: 219.49; 388.44; $p < 0.00001$). Также оказались значимы интраоперационная кровопотеря, время операции и добавочные почечные сосуды [486].

Второй по частоте причиной обструкции являются **стриктуры мочеточника**. Вероятность развития стриктуры после уретероскопии достигает 2,9% при первичных операциях и 3,6 % после повторных вмешательств. Примерно каждому двадцатому подобному пациенту потребуется реконструктивная операция [539].

Повреждение мочеточника, из-за его расположения и анатомических особенностей, в большинстве случаев (более 80%) происходит в результате

медицинских вмешательств [189]. Любое, даже незначительное повреждение мочеточника может привести к тяжелым последствиям: инфекции, вплоть до сепсиса; стриктуры мочеточника с развитием гидронефроза и нарушения почечной функции; образования мочеточниковых свищей [145].

Основные причины ятрогенного повреждения мочеточников разнообразны по механизму возникновения: непосредственная перевязка мочеточника или формирование патологического перегиба при перевязке расположенных рядом структур, размозжение или сдавление инструментом, пересечение частичное или полное, термическое повреждение при коагуляции (ошибочном или при воздействии на близко расположенные ткани), утечка электрического тока, денервация и деваскуляризация, ранение слизистой или перфорация [162, 166, 544]. Типичным является повреждение нижней трети мочеточника, реже средней и верхней третей [128, 166, 189]. Следует учитывать, что большинство повреждений мочеточников имеют скрытый характер, и диагностические меры в раннем послеоперационном периоде не всегда позволяют установить диагноз (например, при термическом повреждении, когда стриктура может развиваться в срок от недели до нескольких месяцев) [145].

По частоте возникновения повреждений превалируют гинекологические, колоректальные и урологические операции. Реже травматические инциденты случаются при общехирургических и сосудистых операциях. Особенная, отдельная роль отводится осложнениям лучевой терапии [274, 536, 547]. За последние двадцать лет отмечается снижение частоты повреждения мочеточников вследствие урологических вмешательств и изменение ее состава. Существенную роль оказал прогресс в создании и улучшении малотравматичных хирургических техник и использовании инструментария малого диаметра, в том числе, гибкого [117, 166, 311, 544]. При этом лапароскопический и роботический хирургические доступы не оказывают влияния на частоту развития осложнений [431, 544].

Основными «провоцирующими» факторами ятрогенного повреждения мочеточника принято считать злокачественные образования таза, последствия

травм костей таза, массивные кровотечения, предшествующую лучевую терапию или хирургию на органах таза и брюшной полости [128, 145, 166, 260, 536].

При выполнении эндоурологических операций на мочевом пузыре (цистолитотрипсия, резекция, вапоризация или абляция новообразований) имеется вероятность ранения (случайного или преднамеренного при удалении опухолей) устья мочеточника, что приводит к стенозу просвета мочеточника и развитию уретерогидронефроза [274]. Диагностические или лечебные уретероскопии, катетеризации и стентирования мочеточников могут сопровождаться повреждением уротелия или перфорацией из-за физиологических изгибов мочеточника в тазу, особенно при сопутствующих заболеваниях (злокачественные заболевания органов таза, пролапс органов таза и т.п.) и после хирургических операций (патологический изгиб мочеточника, «фиксация» мочеточника) [274]. А также исключительно в силу технических причин: анатомически «узкий» мочеточник, несоответствие диаметра инструмента или кожуха мочеточнику, нарушение техники выполнения операции или манипуляции (нарушение техники ввода и удаления уретероскопа, например, при неправильном положении пациента). Основные виды повреждений при эндоурологических операциях – это перфорация (до 1%) и повреждение уротелия (до 4%) [174].

Общехирургические, гинекологические и колоректальные операции (а также более редкие сосудистые и иные варианты повреждения) сопровождаются травмой мочеточника в силу различных причин [145, 260, 536, 431]. Непосредственное повреждение (ранение стенки, размозжение, перевязка или прошивание) случается при массивных интраоперационных кровотечениях (особенно при выполнении кесарева сечения и гистерэктомии [273]), когда выполняется гемостаз без строго визуального контроля («на ощупь», на зажиме и т.п.) с лигированием, прошиванием или коагуляцией широких полей, крупных сосудов и массивов тканей для достижения гемостаза. Непосредственный перекрест мочеточника с подвздошными сосудами, связками матки и сосудами органов малого таза также способствует развитию ранения во время операции. Более неприятным является нарушение техники и ошибка анатомического ориентирования: неправильная

постановка ранорасширителей со сдавлением мочеточника, либо удержание мочеточника на зажиме, либо ошибочное принятие мочеточника за маточную связку или сосуд [406, 543].

Применение дистанционного облучения и брахитерапии способствует гибели уротелия, развитию постлучевых стриктур мочеточников, формированию патологических перегибов, асептических и септических воспалений и вторичных злокачественных процессов [547].

Выбор метода реконструктивной операции зависит от уровня повреждения и протяженности дефекта [1]. При малой протяженности (до 2-3 см) возможно выполнение прямого анастомоза [189]. Повреждение верхней трети большей протяженности может быть скорректировано выполнением уретерокаликостомии или пластикой верхней трети мочеточника лоскутом почечной лоханки [340]. Также возможно выполнение трансуретеростомии [117] (с противоположным мочеточником).

Ранения тазового отдела мочеточников очень часто сопряжены с риском деваскуляризации и денервации мочеточника, потому стандартной лечебной процедурой считается уретероцистонеостомия или пластика мочеточника лоскутом мочевого пузыря [566] (метод Боари) в сочетании или без методики Psoas-Hitch [117, 411]. Целесообразность выполнения антирефлюксной пластики оценивается индивидуально, в связи с индивидуальным риском рецидива стриктуры. Эффективность реконструктивных операций в тазовом отделе очень высокая (от 85 до 98%), однако их немедленное выполнение не всегда возможно [117].

Протяженные дефекты мочеточника могут быть устранены тем или иным методом замещения мочеточника кишечником [31, 550], или индукцией нефроптоза, или тазовой аутотрансплантацией почки [444]. Все указанные приемы требуют строго контроля в послеоперационном периоде, противопоказаны при заболеваниях кишечника (кишечные пластики), стенозе почечных сосудов (индукция нефроптоза) и почек (все варианты).

Перспективным новым направлением в реконструкции мочеточников является VMG пластика с вероятностью успеха более 90%, однако данная методика пока не получила широкого распространения и рекомендуется ограниченно [249, 447].

Протоколы ускоренного выздоровления при стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника находятся на начальном этапе разработки, и публикации по данной проблеме носят единичный характер [186, 222, 223]. Таким образом, разработка и внедрение протоколов – актуальная задача.

Целью исследования был анализ эффективности применения протокола ускоренного выздоровления в сравнительном исследовании при плановых операциях по поводу стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента и стриктур мочеточника.

3.2 Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и локальным клиническим комитетом клинической базы. Проспективное слепое рандомизированное исследование выполнено на клинической базе университета.

Клиническая часть исследования включает анализ результатов обследования и лечения пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу ОЛМС и стриктур мочеточника за период с января 2017 г. по сентябрь 2022 г. Хирургические операции в обеих группах выполнялись по методу Хайнс-Андерсона (при стриктурах ЛМС), анастомотические, реимплантации и по методу Боари (при стриктурах средней и нижней трети мочеточника).

Критериями включения в исследование были:

- пациенту планируется пластика мочеточника или ЛМС по поводу обструкции;

- показания к операции соответствует критериям утвержденного протокола;
- операция планируется по методу Хайнс-Андерсона, анастомотическая, реимплантации или методом Боари с использованием лапароскопического доступа, выполняется установленной в протоколе хирургической бригадой;
- периоперационное ведение пациента планируется по одному из утвержденных протоколов, определенного путем рандомизации до дня операции;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- отсутствие показаний;
- пациент не подписал форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- наличие сопутствующих заболеваний, значимо влияющих на объективный статус пациента (декомпенсированные сахарный диабет, сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 50%, грубые неврологические дефициты, злокачественные заболевания в зоне интереса и прочее);
- невозможность соблюдения протокола ПУВ.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия на любом из этапов исследования;
- изменение состава хирургической бригады;
- вследствие любых причин произошло отклонение от протокола исследования;
- пациенту вследствие любых причин не выполнена операция или выполнена другая операция, не соответствующая критериям группы.

Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по первичной точке.

На этапе планирования исследования установлен слепой проспективный характер, простая рандомизация на генераторе случайных чисел. Выполнен расчет

необходимого размера выборки с помощью приложения «STATISTICA для Windows Версия 10.0».

В связи с отсутствием ранних работ, посвященных изучению ускоренного выздоровления при лапароскопических реконструкциях мочеточника, расчет размера выборки при планировании исследования определен на основании результатов анализов эффективности протокола ускоренного выздоровления при нефрэктомии [208, 230].

Принимая результаты исследования, было рассчитано, что 13–15 (методом t -критерия, $ES = -1,136$) пациентов в каждой из групп сравнения будет достаточным для воспроизведения различий по успешности и послеоперационному состоянию с вероятностями ошибки первого и второго типа равными 0,05 и 0,2, соответственно. Мощность исследования > 0.8 . С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен на 10%.

Таким образом, необходимый общий размер выборки (две группы сравнения пациентов) должен быть не менее 33 пациентов.

Набор пациентов в исследование, удовлетворяющих критериям включения, осуществляли проспективно методом сплошной выборки до достижения искомого размера выборки и далее, в рамках срока программы изучения ПУВ в урологии (до 2023 года по протоколу). За указанный период были оценены на применимость протокола 145 пациентов. Из них 112 пациентов отвечали критериям включения в исследование. Отказались от участия в исследовании 14 пациентов. Диаграмма исследования представлена на рисунке 3.1.

Все включенные пациенты были рандомизированы на две группы на основании утвержденного протокола исследования. У пациентов второй группы выполняли протокол лечения ПУВ, утвержденный этическим комитетом, а у пациентов первой группы – стандартный протокол лечения.

Сформированы нозологические подгруппы: а) обструкция ЛМС; б) стриктура средней или нижней трети мочеточника.

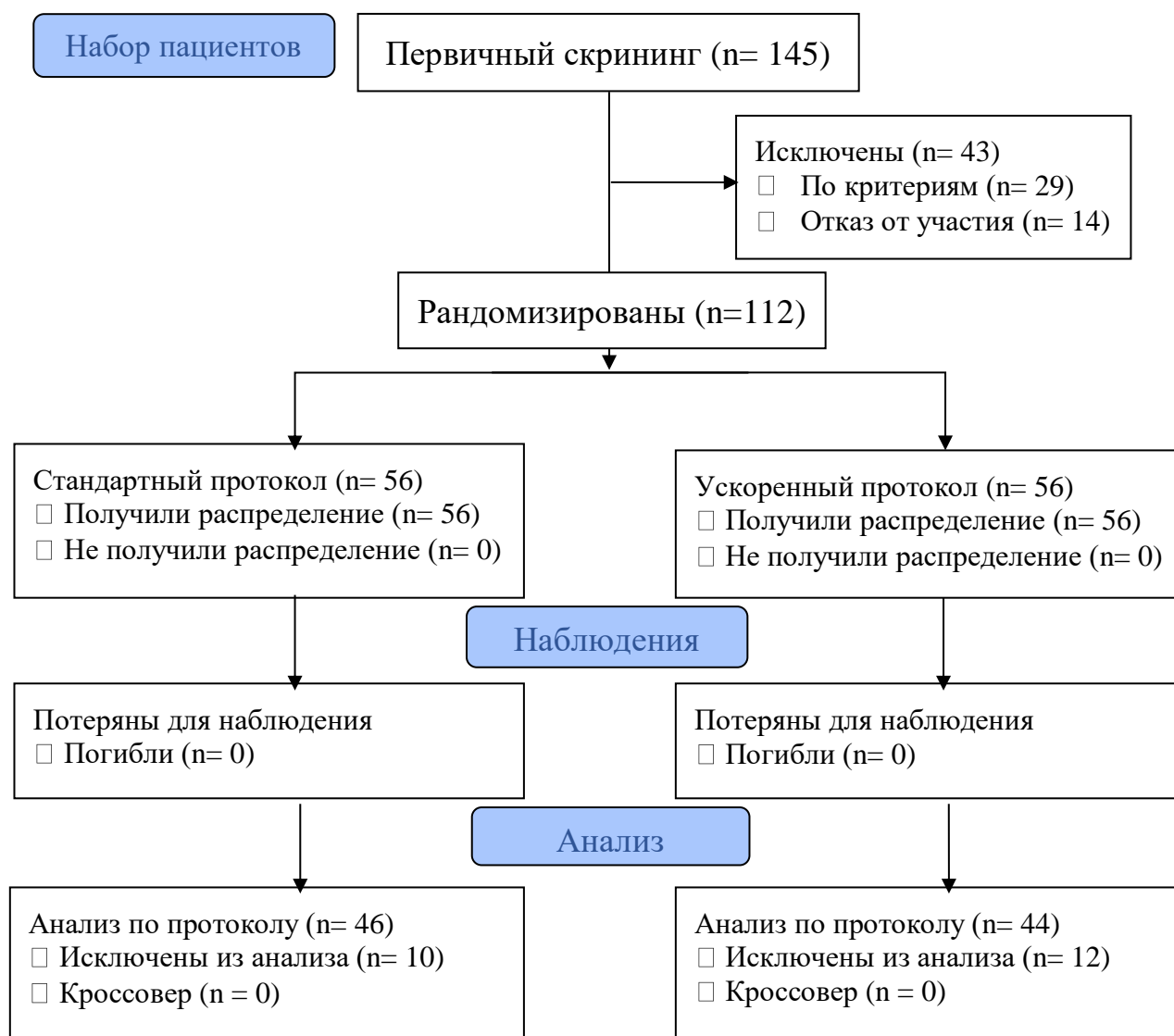


Рисунок 3.1 – CONSORT диаграмма исследования.

Анализ отклонений от протокола исследования

Из 112 пациентов, первично включенных в обе группы сравнения, 22 – впоследствии были исключены из исследования. Отклонения от протокола условно были разделены на первичные, вторичные и третичные (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Анализ отклонений от протокола исследования

Отклонения	Характеристика	Группа I (n= 56)	Группа II (n = 56)	P
	Выбран иной протокол лечения, n (%)	4 (7,1%)	4 (7,1%)	1,0
	Без первичных отклонений от протокола, n	52	52	-
Вторичные отклонения	Интраоперационная смена тактики, n (%)	6 (11,5%)	8 (15,3%)	0,615

Продолжение таблицы 3.1

Без первичных и вторичных отклонений от протокола, n		46	44	-
Третичные отклонения	Изменение диагноза, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Выполнимость протокола, n (%)		46(82,1%)	44(78,5%)	0,875

Под первичным отклонением от протокола подразумевали вынужденное изменение протокола лечения до этапа хирургического вмешательства. Четверо в каждой из групп выбыли из исследования по причине выявленного несоответствия протоколу исследования, либо избрали иной метод лечения.

У восьми пациентов второй группы и шести пациентов первой группы принято решение об исключении из исследования в связи с техническими отклонениями интраоперационно (конверсия доступа, изменение хирургической тактики).

Случаев третичных отклонений от протокола не зафиксировано.

Показатель вероятности выполнить протокол лечения и полнота клинического наблюдения, с учетом всех трех групп отклонений в данной выборке составили для I и II клинических групп сравнения 82,1% и 78,5% ($p = 0,875$), соответственно. Ввиду таких вынужденных отклонений от протокола исследования данные пациенты исключались из анализа по протоколу (per-protocol) как неудовлетворяющие критериям исследования.

Таким образом, в окончательный клинический анализ включены 90 случаев (per-protocol), отвечающих всем критериям исследования. Из них были сформированы 2 группы пациентов. Группа пациентов, получивших стандартный протокол лечения ($n=46$, I группа; St), и группа вылеченных по протоколу ПУВ ($n=44$, II группа; ER).

Конечные точки

Были установлены конечные точки исследования.

Первичными “жесткими” конечными точками считали: свободу от рецидива ОЛМС в отдаленном послеоперационном периоде, но не ранее, чем через три месяца; выявленный рецидив на любом этапе послеоперационного наблюдения.

Вторичными “мягкими” точками клинической эффективности явились данные последующего послеоперационного обследования: послеоперационный минимальный диаметр анастомоза, размеры лоханки, данные ДФП, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, риски реоперации, повторного обращения.

Сравнение исходных данных

Сравнительные данные о значениях исходных параметров пациентов в группах исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Характеристика пациентов в группах до операции

Показатель	Группа I (n = 46)	Группа II (n = 44)	P
Общие показатели:			
Возраст, лет	48,8 (±17,1)	50,7 (±16,4)	0,796
Рост, см	171 (±7,3)	172 (±7,0)	0,778
Вес, кг	76,5 (±13,9)	77,0 (±14,1)	0,925
ИМТ, ед	25,8 (±3,9)	25,7 (±3,8)	0,906
Женский пол, n (%)	23 (50%)	26 (59%)	0,638
Анамнез:			
Длительность установленного заболевания, дни	65,5 (33;95)	11,5 (8,5;16,5)	<0,001
Курение, n (%)	22 (47,8%)	17 (38,6%)	0,579
Употребление алкоголя, n (%)	29 (63%)	25 (56,8%)	0,763
Контакты с вредными веществами, n (%)	5 (10,8%)	4 (9%)	0,799
Аллергоанамнез, n (%)	6 (13%)	4 (9%)	0,593
Предшествующие операции и манипуляции:			
Стентирование, n (%)	7 (15,2%)	3 (6,8%)	0,256
Нефростомия, n (%)	11 (23,9%)	9 (20,4%)	0,752
Дилятация, n (%)	0	1 (2,2%)	0,309
Лазерная инцизия, n (%)	1 (2,1%)	1 (2,2%)	0,975
Предшествующая пластика, n (%)	2 (4,3%)	0	0,171

Продолжение таблицы 3.2

Вероятная причина развития:			
Врожденная, n (%)	5 (10,8%)	5 (11,3%)	0,946
Мочекаменная болезнь, n (%)	14 (30,4%)	16 (36,3%)	0,673
Ятрогенная, n (%)	18 (39,1%)	26 (59%)	0,266
Воспалительная, n (%)	3 (6,5%)	6 (13,6%)	0,309
Идиопатическая, n (%)	12 (26%)	7 (15,9%)	0,338
Осложнения обструкции:			
Камнеобразование, n (%)	20 (43,4%)	20 (45,4%)	0,906
Вторичная инфекция, n (%)	16 (34,7%)	21 (47,7%)	0,420
Хроническая болезнь почек >2, n (%)	31 (67,3%)	17 (38,6%)	0,129
Сморщенная почка, n (%)	30 (65,2%)	18 (40,9%)	0,200
Сопутствующие заболевания:			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	19 (41,3%)	14 (31,8%)	0,524
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (47,8%)	16 (36,3%)	0,482
Сахарный диабет, n (%)	5 (10,8%)	5 (11,3%)	0,946
Данные инструментального обследования:			
Верхняя треть или ЛМС, n (%)	17 (36,9%)	18 (40,9%)	0,798
Правостороннее поражение, n (%)	27 (58,6%)	26 (59%)	0,984
Протяженность стриктуры, мм	20,78 ($\pm 14,1$)	20,79 ($\pm 16,0$)	0,394
Минимальный диаметр просвета сегмента, мм	0,51 ($\pm 0,19$)	0,50 ($\pm 0,2$)	0,781
Площадь лоханки, мм ²	2138 (± 1061)	1909 (± 1086)	0,874
DRF, %	23,3 ($\pm 5,7$)	22,6 ($\pm 5,6$)	0,863
Креатинин исходный, мкмоль/л	109 ($\pm 10,1$)	109,5 ($\pm 10,1$)	0,993

Примечание: ИМТ – индекс массы тела;ДФП – дифференцированная функция почек

Таким образом, при анализе основных характеристик пациентов групп сравнения установлена их сопоставимость ($p > 0,05$) по большинству параметров. Важным отличием является давность установленного заболевания до момента госпитализации, что соответствует особенностям протокола ускоренного выздоровления. В группе II она значительно меньше вследствие особенностей активного сокращения времени предоперационного периода по протоколу ПУВ.

Диагностические методы

При обследовании были использованы анамнестические (с целью установления давности заболевания, сопутствующих болезней и прочее), клинические, биохимические, ультразвуковые, томографические, рентгенологические, эндоскопические методы исследования.

Для уточнения характера и степени патологических изменений в почках и мочеточниках выполняли МСКТ с ангиографией и урографией. Для оценки почечной функции выполняли динамическую нефросцинтиграфию (в исследование представлен параметрДФП). Послеоперационный статус мочеточника и ЛМС, перфузия, состоятельность анастомоза, наличие урогематом и иные параметры также оценивались по данным МСКТ. Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Данные оценки субъективного состояния интерпретировались следующим образом: 0–1 балл – боли нет; 2–3 балла – легкая боль; 4–5 баллов – умеренная непостоянная боль; 6–7 баллов – умеренная постоянная боль; 8–9 баллов – сильная боль; 10 баллов – невыносимая боль. Послеоперационную дизурию и качество жизни фиксировали на основании жалоб пациентов и «Ureteral Stent Symptom Questionnaire» (USSQ) через неделю после операции (раздел симптомов, связанных с мочеиспусканием U; 11 вопросов; от 11 до 56 баллов). Удовлетворительное качество жизни считали при $U < 20$.

Перед удалением уретрального катетера выполнялось ультразвуковое исследование оперированной почки для оценки возможного дефекта герметичности шва и решения вопроса о продленном уретральном дренировании. Удаление дренажа производилось при отсутствии увеличения количества дренажного, отделяемого через 6–12 часов после удаления уретрального катетера.

По достижении трехмесячного периода после операции все пациенты не реже чем один раз в год проходили установленную протоколом исследования стандартную оценку состояния: консультацию уролога, клинические анализы

крови и мочи, ультразвуковое исследование почек и/или МСКТ почек, динамическую нефросцинтиграфию. Фиксировали жалобы пациентов.

Эффективность проведенного лечения оценивали по нескольким критериям: послеоперационный креатинин крови, ДФП оперированной почки, диаметр просвета мочеточника (анастомоза) в зоне пластики (по данным МСКТ), показатели оценочных шкал (ВАШ, USSQ). Успешными (свободными от рецидива) считали результаты лечения пациентов со следующими параметрами спустя 3 месяца и более после операции: уменьшение уровня креатинина, уменьшение площади лоханки, увеличение ДФП, увеличение просвета мочеточника; отсутствие признаков рецидива по данным МСКТ.

Оценивали результаты лечения на основании комплексного анализа параметров всех первичных и вторичных конечных точек. Свобода от рецидива и адекватное дренирование почки не дают точное представление об удовлетворенности проведенным лечением и о качестве жизни пациента после операции. Следовательно, для интерпретации результатов требуется учет всех факторов, в том числе параметров функционального статуса

Статистический анализ

Анализ исходных данных и результатов хирургического лечения осуществляли с помощью программ «STATISTICA для Windows версия 10.0» (Statsoft, Inc, США), «SPSS Statistics версия 23.0» (IBM, США) и «Stata версия 16.0» (StataCorp, США).

Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левена.

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы: вычисление средних значений и стандартных отклонений; для количественных признаков с распределением отличным от нормального и качественных порядковых признаков использовались непараметрические методы – вычисление

медиан и соответствующий интервал между 25 и 75 процентилями (Q1;Q3); для качественных номинальных признаков – относительные частоты в процентах.

Для определения достоверности различий парных сравнений применялся: в группах номинальных данных - непараметрический критерий МакНемара; в группах порядковых данных – непараметрический критерий знаков Уилкоксона; в группах непрерывных данных – парный t-критерий (при нормальном распределении признака), или непараметрический критерий знаков Уилкоксона (при распределении отличным от нормального).

Для определения достоверности различий межгрупповых (независимых) сравнений применялся: в группах номинальных данных – критерий хи-квадрат; в группах порядковых данных – непараметрический U-критерий Манна-Уитни; в группах непрерывных данных – критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при распределении отличным от нормального).

Сравнительный анализ кривых свободы от рецидива проводился с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплан-Мейер.

Регрессионный анализ предикторных переменных производился в программе «Stata версия 17.0» (StataCorp LP). Для выявления предикторных переменных при бинарной переменной отклика использовались однофакторная и множественная логистическая регрессия. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного события. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$ (исключение – множественная логистическая регрессия).

Сравнительный анализ результатов обследования и хирургического лечения выполняли в двух группах, условно обозначенных: I группа (St) и II группа (ER).

Протокол лечения

При проведении исследования использовали два различных протокола лечения: стандартный (группа I; St), когда пациенту запрещено употребление

жидкости и пищи в день операции, осуществлялось очищение кишечника накануне вечером и утром в день операции, выполнялась премедикация седативным препаратом (диазепам). Интраоперационно применялся рассасывающийся шовный материал для отдельных узловых швов, использовалась в том числе монополярная диатермокоагуляция. Кожный шов узловой, стандартные перевязки. В первые сутки после операции разрешалось только употребление жидкости, прием пищи допускался со второго послеоперационного дня. В послеоперационном периоде в первые сутки после операции выполнялось обезболивание в том числе наркотическими анальгетиками. Мобилизация пациента осуществлялась на вторые сутки после операции (POD1). Инфузионную терапию проводили в течение первых 24–48 часов. Антибактериальная профилактика стандартная. Соблюдался рекомендованный срок госпитализации после хирургического лечения – 5 дней. Уретральный катетер удалялся на 2–7 сутки после операции (по мере активизации и исчезновения дренажного отделяемого).

Схема протокола ПУВ (группа II) представлена в таблице 3.3.

При отказе от установки четвертого порта при выполнении протокола ER применялась методика подшивания/подвешивания лоханки к брюшной стенке для иммобилизации и создания удобного рабочего пространства.

Таблица 3.3 – Схема ПУВ-протокола периоперационного ведения пациентов при пиелопластике по поводу обструкции ЛМС

Протокол ПУВ: лапароскопическая пиелопластика		
Дооперационный период	Интраоперационный период	Послеоперационный период
Информирование пациента о заболевании, вариантах лечения и возможных исходах с указанием усредненной эффективности, рисках развития осложнений, типичном послеоперационном состоянии, сроках катетеризации, госпитализации, возможных методах преабилитации и	Предпочтительный метод анестезии – применение мультимодальной анестезии (сочетанное местное и общее обезболивание)	Раннее употребление жидкости (через 2–3 часа после операции) и пищи (через 6 часов после операции)

дальнейших методах реабилитации		
<i>Продолжение таблицы 3.3</i>		
Концепция одного дня – пациент проходит большую часть предоперационных обследований в один день, без необходимости многократной повторной подготовки. Очередность исследований и обследований оптимизируется и сортируется для достижения искомого итога.		
Строгая оценка показаний для хирургического лечения: Установленный по данным динамической нефросцинтиграфии и МСКТ диагноз с подтвержденным нарушением почечной функции	Подогрев пациента во время операции с контролем нормотермии	Ранняя активизация (через 3–6 часов после операции, после оценки анестезиологом)
Оценка возможности соблюдения протокола пациентом и выполнимость его в лечебном учреждении	Подогрев инфузионных растворов и ингаляционных газов	Лечебная физкультура (дыхательная гимнастика, ходьба и другие упражнения)
Профилактическое назначение антигистаминных и антацидных препаратов	Миниинвазивные хирургические доступы: использование трехпортовой техники по возможности, использование портов 5Fr.	Мультимодальная профилактика тошноты и рвоту: дексаметазон 4 мг, ондансетрон
Отказ от предоперационной седации. Премедикация по схеме:	Отказ от применения монополярной коагуляции и резекции	Удаление уретрального катетера после выполнения контрольного ультразвукового

целекоксиб 100 мг, габапентин 600 мг, дексаметазон 10 мг		исследования в минимальные возможные сроки (POD1-2)
---	--	--

Продолжение таблицы 3.3

Преабилитация по показаниям: Возраст Ожирение Истощение Саркопения Нарушение толерантности к углеводам либо сахарный диабет	Применение биполярной коагуляции, либо аппаратов LigaSur, Harmonic	Применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, репаративных и гипербарической оксигенации (в режиме 1,0–1,5 атм., по 45 минут, 5–10 сеансов; при отсутствии противопоказаний)
Предоперационная антибактериальная терапия по показаниям: Наличие скрытой или явной инфекции мочеполовой системы (по результатам бактериологического исследования и Real-time PCR), инфекции других органов.	Минимальный объем диссекции тканей/трансбрюжечные доступы по возможности/отказ от мобилизации почки	Применение ферментных препаратов (лонгидаза, ректальные свечи) после 14 суток курсами по 20 штук с интервалом 1 день каждые 6 месяцев
Мультидисциплинарный осмотр пациентов: Уролог Хирург Анестезиолог Терапевт/Кардиолог Рентгенолог И другие специалисты по необходимости	Герметичный двойной полукружный непрерывный анастомозирующий шов монофиламентной нитью 4–6/0	Продолжение профилактики тромбоэмболических осложнений компрессией нижних конечностей и применением низкомолекулярных гепаринов

Выполнение малого таза, мочевого системы, урографии с моделированием	МСКТ/МРТ МСКТ/МРТ МСКТ/МРТ - с 3D-моделированием	Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами в качестве инъекций в стенку лоханки и мочеточника	Мультимодальная анальгезия с целью контроля боли (НПВС+ацетоминофен+спазмолитики)
--	---	---	---

Продолжение таблицы 3.3

Употребление углеводов (при отсутствии противопоказаний) в объеме 200 мл за 3 часа до операции	богатой жидкости в объеме 200 мл за 3 часа до операции	Пликация фибринового клея/биodeградируемого сульфакрилата на анастомоз	Использование жевательной резинки в первые и вторые сутки после операции
Последний прием твердой пищи при операции в утренние часы в 21–22 часа накануне, при операции в послеобеденное время – не позднее, чем за 6 часов до операции		Использование силиконовых уретральных катетеров 14-16Ch	Контроль показателей крови и мочи в первые сутки после операции
Антибиотикопрофилактика за 60 минут до операции препаратами цефалоспоринов 3-го поколения при стерильном посеве мочи, однократно		Возможный отказ от стентирования	Строгий контроль гликемии у пациентов с нарушением толерантности к углеводам и сахарным диабетом
Бритье операционного поля с последующей обработкой растворами антисептиков накануне по необходимости		Герметичный косметический шов кожи без свободных концов и узлов на коже	Подробное обсуждение поведения пациента и плана реабилитации перед выпиской
Подготовка кишечника с помощью слабительных препаратов либо однократно микроклизмы/отказ от подготовки при регулярном самостоятельном стуле		Клеевая повязка на кожу	Подробные инструкции в выписных документах

Профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью компрессии нижних конечностей и назначением низкомолекулярных гепаринов	Интраоперационная эвулемия	Применение комбинированной терапии для снижения симптомов: мирабегрон или м-холиноблокатор + альфа-адреноблокатор
--	----------------------------	---

Продолжение таблицы 3.3

Отказ от механического очищения кишечника	Рабочее давление в пределах 8–10 mmHg	Строгое соблюдение послеоперационной гигиены половых органов и послеоперационных ран (при использовании клеевой повязки пациенту рекомендован гигиенический душ ежедневно с первых суток) / отказ от ежедневных перевязок
Перевод пациента на бесшлаковую диету за 1–3 дня до операции	Отказ от установки страховых дренажей	Выписка из стационара через 1–3 дня после операции с переводом пациента на амбулаторное наблюдение
	Отказ от орошения в процессе операции	Строгий план контрольных осмотров в послеоперационном периоде/ежедневный контакт с лечащим врачом через мессенджер

Примечание: POD – послеоперационный день.

Окончательный выбор протокола лечения принимался заранее в момент первичного обращения. Пациенты соответствовали протоколу ПУВ при выполнении не менее 90% условий из таблицы 3.3.

После операции всех пациентов переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации, где они находились в течение 2–3 часов.

Всем пациентам обеих групп проводили профилактику тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины), защиту от стресс-язв (блокаторы

протоновой помпы). Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли в первые сутки после хирургического лечения. Симптомы после стентирования почки оценивали по первому разделу USSQ.

Плазму, обогащенную тромбоцитами (по методу PRP) и фибриновый клей (по методу i-PRF и Superfibrin) получали методом центрифугирования (центрифуга «Armed») в специальных пробирках из периферической венозной крови пациента. Клей Сульфакрилат приобретался в готовом виде. Клей и плазму применяли с помощью длинной тонкой иглы.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: малый размер выборки, средний период послеоперационного наблюдения менее пяти лет.

Преимущества исследования: один оперирующий хирург, проспективный рандомизированный слепой набор пациентов, строгий учет критериев включения, невключения и исключения, строгий послеоперационный контроль, однородность групп, углубленный анализ исходных и послеоперационных данных.

3.3 Результаты

Объективные и функциональные результаты

Для сравнительной оценки ближайших результатов хирургического лечения обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента после стандартного протокола лечения (ST, I группа) и после ПУВ протокола (ER, II группа) проведен сравнительный анализ послеоперационных параметров состояния пациентов и конечных результатов исследования.

В послеоперационном периоде случаев летальности в обеих группах не зафиксировано. Не зафиксировано осложнений анестезиологического пособия, либо ухудшения состояния по общесоматическому статусу. Потребности в искусственной вентиляции легких или проведении дыхательной поддержки не

возникло ни в одном случае в группах сравнения. Сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки, также была не зафиксирована ни в одном наблюдении.

Межгрупповой анализ размеров суммарного хирургического доступа показал, что средние линейные его размеры у пациентов I группы составили $36 \pm 5,1$ мм, что достоверно больше, чем у пациентов II группы ($28,7 \pm 3,0$ мм, $p < 0,001$).

Выполнен хронометрический анализ операционного периода. Среднее значение продолжительности оперативного вмешательства (рисунок 3.2) у пациентов в группах I и II составило $89,6 \pm 14,9$ и $83,7 \pm 11,7$ минут, соответственно ($p = 0,042$).

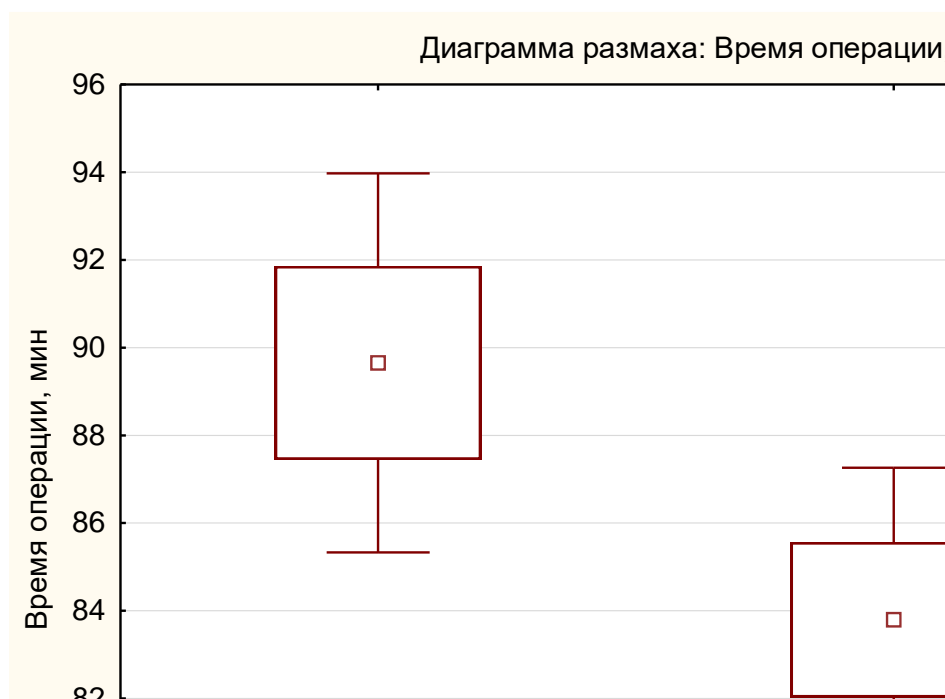


Рисунок 3.2 – Диаграмма размаха времени операции в минутах.

В таблице 3.4 представлена сравнительная характеристика показателей послеоперационного состояния пациентов групп сравнения.

Таблица 3.4 – Сравнение послеоперационного состояния пациентов

Показатель	Группа I Стандарт (n = 46)	Группа II ПУВ (n = 44)	P
Осложнения по Clavien-Dindo:			
I класс, n (%)	23 (50%)	8 (18,1%)	0,025
II класс, n (%)	11 (23,96%)	6 (13,6%)	0,302

Ша класс, n (%)	7 (15,2%)	2 (4,5%)	0,126
Субфебрилитет POD1, n (%)	32 (69,5%)	5 (11,3%)	0,0002
Тошнота/дискинезия кишечника, n (%)	36 (78,2%)	10 (22,7%)	0,002
Рвота/диарея/парез кишечника, n (%)	19 (41,3%)	6 (13,6%)	0,026
Инфекционные осложнения, n (%)	1 (2,1%)	0 (0)	0,330

Продолжение таблицы 3.4

Свищ, n (%)	1 (2,1%)	0 (0)	0,330
Кровотечение, n (%)	0 (0%)	1 (0)	0,390
Утечка анастомоза, n (%)	6 (13,0%)	1 (2,2%)	0,077
Постоянный болевой синдром (ВАШ более 5 баллов) в первые сутки после операции, n (%)	42(91,3%)	5 (11,3%)	<0,001
Уровень послеоперационной боли в первые сутки, баллы	7 (7;8)	5 (4;5)	<0,001
Потребность в наркотическом обезболивании, n (%)	41 (89,1%)	6 (13,6%)	<0,001
Средняя продолжительность госпитализации, койко-день	8,5±3,7	3,0±2,2	<0,001
Сроки катетеризации, дни	5,6±1,8	1,75±0,6	<0,001
Срок стентирования, дни	30 (30;38)	14 (14;14)	<0,001
Использование дренажа, n (%)	45 (97,8%)	0 (0)	0,170
Общее время, затраченное на лечение, дни	96 (68;126)	26(22;31,5)	<0,001
Удовлетворенность проведенным лечением, n (%)	20 (43,4%)	38 (86,3%)	0,047
USSQ, U-раздел, баллы, POD7	28,3±5,5	21,5±3,0	<0,001
Повторное обращение, n (%)	4 (8,6%)	4 (9%)	0,952
Реоперация, n (%)	8 (17,3%)	3 (6,8%)	0,174

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; USSQ – симптомы, связанные со стентированием; POD – послеоперационный день

При анализе результатов исследования установлено, что в обеих группах сравнения послеоперационные осложнения III классов Clavien-Dindo развивались редко. В целом уровень значимых осложнений (II и III классы) оказался сопоставим ($p > 0,05$).

У шести пациента из I группы и одного пациента второй группы при выполнении ультразвукового контроля выявлен дефект анастомоза, подтвержденный дренажным отделяемым и контрольной МСКТ урографией, в связи с чем принято решение о продленном дренировании, катетеризации и стентировании ($p = 0,077$).

При сравнительном анализе общей продолжительности госпитального периода отмечается достоверное ($p < 0,001$) превалирование показателя у пациентов I группы (8 ± 3 дней) в сравнении со II группой (3 ± 2 дня). Сроки катетеризации у

пациентов I группы были значимо выше, чем у пациентов II группы ($5,6 \pm 1,8$ vs $1,75 \pm 0,6$; $p < 0,001$). Общее время, затраченное пациентами на лечение (от момента установления показаний к операции на догоспитальном этапе и до восстановления трудоспособности) составили 96 (68;126) дней для пациентов I группы, и 26 (22;31,5) дней – для II группы ($p < 0,001$). Субъективная удовлетворенность проведенным лечением (при просьбе критического анализа по всем возможным жалобам) лучше в группе ПУВ (86,3%; $p=0,047$). Однако по данным опросника USSQ (раздел U) установлено лучшее функциональное и объективное состояние пациентов II группы через 7 дней после операции, в сравнении с группой I ($28,3 \pm 5,5$ vs $21,5 \pm 3,0$; $p < 0,001$). Риски повторного обращения и реоперации оказались сопоставимы ($p > 0,05$).

Выполнен межгрупповой анализ выраженности послеоперационного болевого синдрома (по шкале ВАШ в первые сутки). Среднее значение показателя послеоперационного болевого синдрома в I группе было равно 7 (7;8) баллов, во II группе – 5 (4;5) баллов ($p < 0,001$). Все пациенты с сильной болью (7 и более баллов) нуждались в адекватном обезболивании. Обезболивание наркотическими анальгетиками в первые сутки после операции потребовалось 41 (89,1%) пациентам I группы и 6 (13,6%) пациенту II группы ($p < 0,001$). Таким образом, выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов I группы оказалась достоверно выше, чем во II группе.

Ранние послеоперационные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, дискинезия, рвота, диарея, парез, субфебрилитет) преобладали в I группе ($p < 0,05$).

Послеоперационные показатели объективного и функционального статуса (через шесть месяцев после операции) в группах сравнения представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Послеоперационные показатели объективного статуса через 6 месяцев после операции

Параметр	Группа I	Группа II	P
----------	----------	-----------	---

	Стандарт (n = 46)	ПУВ (n = 44)	
Площадь лоханки после пластики, мм ²	473±176	427±158	0,265
Изменение площади, мм ²	-1720(±1108)	-1482(±1067)	0,377
ДФП финальный, %	37,5±6,2	38,7±5,5	0,360

Продолжение таблицы 3.5

ДФП изменение, %	+14,2±5,7	+16,0±5,3	0,128
Достигнутый диаметр просвета мочеточника в зоне операции, мм	2,49±0,8	2,65±0,7	0,326
Изменение диаметра просвета мочеточника в зоне операции, мм	+1,97±0,8	+2,14±0,7	0,330
Креатинин финальный, мкмоль/л	86,9±12,2	82,8±12,6	0,120
Креатинин изменение, мкмоль/л	-25,1±14,7	-26,6±13,5	0,132

Примечание: ДФП – дифференциальная функция почек

Проведен сравнительный межгрупповой анализ этих показателей. Отмечена сопоставимость групп по результатам объективного обследования в послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

Для определения предикторов развития послеоперационных осложнений и состояний проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Отбор предикторных переменных осуществляли по исходным и ближайшим параметрам (всего более 110), метод отбора пошаговый. Сведения о предикторных факторах возникновения послеоперационных осложнений и состояний (однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, в таблицу включены признаки с уровнем $\chi^2 > 1$ и $p < 0,05$) представлены в таблице 3.6.

Достоверных предикторов несостоятельности анастомоза не установлено.

Таблица 3.6 - Предикторы послеоперационных осложнений и состояний

Осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде	Признак	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
		χ^2	Коэффициент (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P

Субъективная удовлетворенно сть у пациентов после окончания лечения Многофакторна я логит- регрессия $\chi^2 = 73,39$; p <0,0001; $pR^2=0,626$	Ускоренный протокол	11,74	1,59	0,001	0,0	0,9
	Стентирование >15 дней	10,69	(0,63;2,55)	0,002	(размах)	97
	Конкременты почек	7,88	-1,51(-2,47;-	0,007	0,79(0,0;6	0,9
	Сердечная недостаточность	9,40	0,56)	0,007	9,2)	20
	Осложнения II класса	4,76	1,30	0,031	16,4(1,85;	0,0
	Реооперация	4,11	(0,35;2,25)	0,048	145)	72
	Время операции +1 минута	18,91	-2,23 (-3,85;-	<0,0	0,014(0,0;	0,0
	Уретральный катетер, + 1 день	10,87	0,611)	01	0,50)	19
	Наркотическое обезболивание POD0-1	32,83	-1,19 (-2,28;-	0,002	0,33(0,03;	0,3
	Субфебрилитет POD1	19,77	0,10)	<0,0	2,89)	20
	Использование дренажа	12,84	-1,32 (-2,64; -	01	1,8(0,14;2	0,6
	Значение USSQ на POD7, +1 балл	11,0	0,012)	<0,0	2,5)	46
			-0,08 (-	01	0,89(0,82;	0,0
			0,127;-0,03)	0,001	0,96)	03
			-0,32 (-0,53;-	0,016	1,46(0,74;	0,2
		0,11)		2,87)	67	
		-3,06 (-4,37;-		0,003(0,0;	0,0	
		1,75)		0,24)	09	
		-2,08 (-3,06;-		0,27(0,03;	0,2	
		1,10)		2,51)	54	
		-1,66 (-2,62;-		0,2(разма	0,9	
		0,70)		x)	98	
		2,55		0,73(0,57;	0,0	
		(0,48;4,62)		0,95)	21	

Продолжение таблицы 3.6

Рвота POD1 Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 30,21$; $p=0,0008$; $pR2=0,378$	Ускоренный протокол	8,93	0,224(0,07;0,63)	0,005	1,79	0,9
	Бронхиальная астма	4,93		0,032	(размах)	90
	Предшествующее лечение	6,30	7,14	0,029	8,28(0,56;	0,1
	Линейные размеры лоханки, мм	9,63	(1,18;43,11)	0,003	122)	24
	Хирургический доступ, мм	7,62	12,1	0,008	19,55(1,36	0,0
	Время операции >110 минут	6,31	(1,28;115,2)	0,018	;279)	29
	Время операции >110 минут	8,18	1,05	0,007	1,05(0,98;	0,1
	Время операции >110 минут	5,59	(1,01;1,09)	0,023	1,12)	10
	ВАШ >5 баллов	7,44	1,12	0,008	1,08(0,90;	0,4
	Наркотические анальгетики POD1	6,88	(1,03;1,22)	0,012	1,30)	02
	Субфебрилитет POD1		7,87		4,41(0,07;	0,4
	Использование дренажа		(1,41;43,76)		270,8)	80
Послеоперационный болевой синдром, >5 баллов по шкале ВАШ Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 80,12$; $p<0,0001$; $pR2=0,643$	Ускоренный протокол	66,25	0,012(0,003;0,048)	<0,0		0,9
	Предоперационный период, +1 день	8,10		01	Некоррек	93
	Хирургический доступ, мм	47,83	1,01(1,00;1,02)	0,030	тно	0,9
	Хирургический доступ, мм	18,37		<0,0	0,99(0,98;	59
	Послеоперационная тошнота POD1	5,18	1,47(1,25;1,72)	01	1,01)	0,0
	Время операции более 100 мин	71,15		<0,0	1,30(1,05;	15
	Использование дренажа		6,75(2,68;17,01)	01	1,60)	0,5
	Использование дренажа		3,72(1,11;12,51)	<0,0	1,75(0,25;	67
	Использование дренажа		112(25,1;499)	01	12,07)	0,3
	Использование дренажа				2,54(0,31;	79
	Использование дренажа				20,3)	0,9
	Использование дренажа				Некоррек	91
Использование дренажа				тно		

Продолжение таблицы 3.6

Успешность лечения Многофакторна я логит- регрессия $\chi^2 = 29,41$; $p=0,0011$; $pR2=0,667$	Предшествующая	5,91	0,11(0,019;0,	0,019	0,30(0,007	0,5
	нефростомия	8,73	69)	0,014	;12,8)	38
	Рвота POD1	3,65	0,06(0,006;0,	0,035	0,29(0,000	0,7
	Утечка анастомоза	6,56	56)	0,031	;537)	51
	Осложнения I класса	12,92	0,126(0,018;0	0,003	2,9(0,002;	0,7
	Осложнения II класса	12,97	,86)	<0,0	4202)	72
	Осложнения III класса	7,76	0,08(0,009;0,	01	0,99(0,00;	0,9
	Повторное обращение	24,89	80)	0,003	1341)	98
		5,33	0,03(0,003;0,	<0,0	0,80(0,001	0,9
	Время операции более 110	5,95	31)	01	;524)	46
	минут		0,031(0,004;0	0,031	0,037(0,00	0,3
	Катетеризация, дни		,216)	0,031	;70,4)	93
	ВАШ, баллы		0,063(0,01;0,		2,52(0,00;	0,8
		397)		5615)	14	
		0,004(0,003;0		0,007(0,00	0,0	
		,063)		;0,85)	43	
		0,69(0,502;0,		1,16(0,52;	0,7	
		966)		2,56)	13	
		0,48(0,246;0,		1,02(0,18;	0,9	
		935)		5,68)	80	
Повторное обращение Многофакторна я логит- регрессия $\chi^2 = 24,07$; $p=0,0002$; $pR2=0,445$	Рвота POD1	14,01	24,88(2,87;21	0,004	39,1(1,69;	0,0
	Утечка анастомоза	6,65	5)	0,006	905)	22
	Осложнения I класса	6,06	11,7	0,024	13,5(0,28;	0,1
	Осложнения III класса	9,76	(2,03;67,2)	0,001	642)	85
	Время операции более 110	12,37	6,83	<0,0	0,32(0,021	0,4
	минут		(1,29;36,2)	01	;4,74)	08
			15,4		0,52(0,013	0,7
		(2,94;80,5)		;20,5)	33	
		26,33(4,34;15		20,9(1,22;	0,0	
		9)		356,9)	33	

Продолжение таблицы 3.6

Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 43,62$; $p < 0,0001$; $pR^2=0,652$	Рвота POD1	7,14	5,93(1,55;22,56)	0,009	2,24(0,03; 139)	0,701
	Утечка анастомоза	23,31		<0,001		
	Осложнения I класса	4,47	93,6(9,36;935)	01	314(12,04; 8213)	0,001
	Осложнения II класса	8,31)	0,039		01
	Время операции более 110 минут	15,38	4,01(1,07;14,9)	0,004	3,49(0,07; 152)	0,517
	Катетеризация +1 день	4,97	9)	<0,001		
	ВАШ, баллы	9,54	7,41(1,92;28,5)	01	0,78(0,02; 24,7)	0,889
			32,08(5,10;201)	0,006	71,5(2,02; 2532)	0,0019
			1,32(1,02;1,71)		0,46(0,21; 1,00)	0,051
			2,02(1,22;3,33)		4,04(1,01; 16,04)	0,0047

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; POD – послеоперационный день; USSQ – симптомы, связанные со стентированием

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для удовлетворенности проведенным лечением установлена прогностическая значимость ряда факторов: сердечная недостаточность (ОШ 0,014; 95% ДИ 0,0003933;0,5029261; $p = 0,019$), время операции (за каждую дополнительную минуту свыше среднего значения; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,825;0,960; $p = 0,003$), применение наркотических анальгетиков в первые сутки после операции (ОШ 0,003; 95% ДИ 0,0000418;0,2416573; $p = 0,009$) и значение симптомов стентирования USSQ на 7й день лечения (за каждый дополнительный балл выше 25; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,572;0,955; $p = 0,021$). Таким образом, сопутствующая сердечная недостаточность уменьшает вероятность удовлетворенности лечением в 71 раз, применение наркотических анальгетиков в 333 раза, каждая минута операционного времени, свыше среднего значения – на 12%, а каждый балл USSQ, выше среднего – на 36%.

Получена модель с отличной прогностической ценностью (AUC = 0,95), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.3. Проверка на пригодность логистической модели показывает хорошую подгонку модели (χ^2 Пирсона = 75,49;

$p=0,527$). Чувствительность и специфичность теста 94,83% и 84,38% соответственно. Общий уровень достоверности 91,11%.

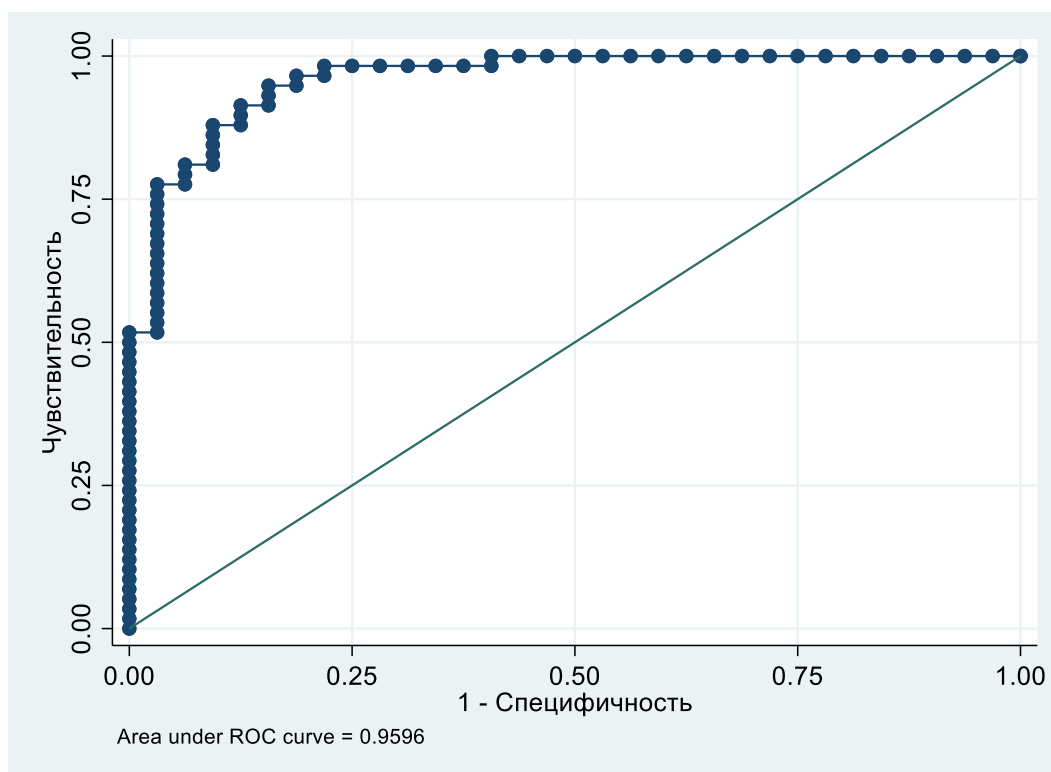


Рисунок 3.3 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов удовлетворенности проведенным лечением.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для послеоперационной рвоты установлена прогностическая значимость предшествующего лечения (ОШ 19,55; 95% ДИ 1,36;279; $p = 0,029$). Таким образом, ранее перенесенные операции увеличивают вероятность развития послеоперационной рвоты в 19,5 раз.

Получена модель с очень хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,86$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.4. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 42,83; $p=0,201$). Чувствительность и специфичность теста 61,11% и 96,15% соответственно. Общий уровень достоверности 87,14%.

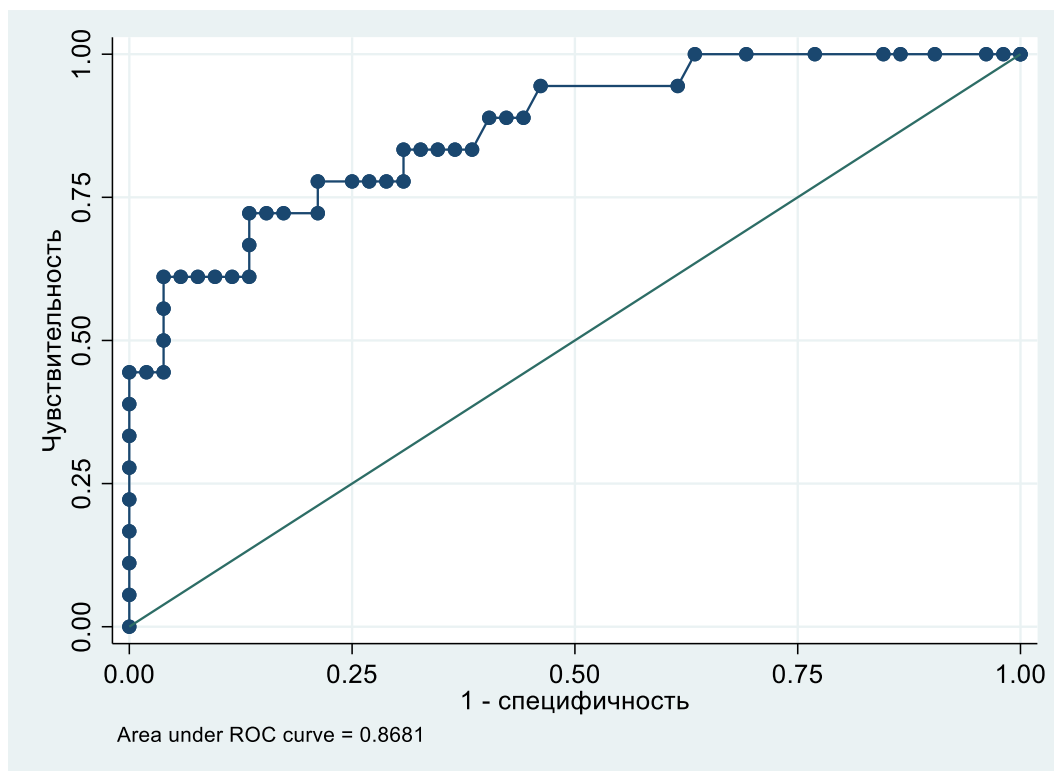


Рисунок 3.4 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов развития послеоперационной рвоты.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для послеоперационной боли ВАШ > 5 баллов установлена прогностическая значимость линейных размеров хирургического доступа (за каждый 1 мм; ОШ 1,30; 95% ДИ 1,05; 1,60; $p = 0,015$). Таким образом, увеличение размеров хирургического доступа за каждый +1 мм повышает вероятность развития послеоперационной боли ВАШ > 5 баллов на 30%.

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,94$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.5. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 67,2; $p = 0,754$). Чувствительность и специфичность теста 91,49% и 93,02% соответственно. Общий уровень достоверности 92,22%.

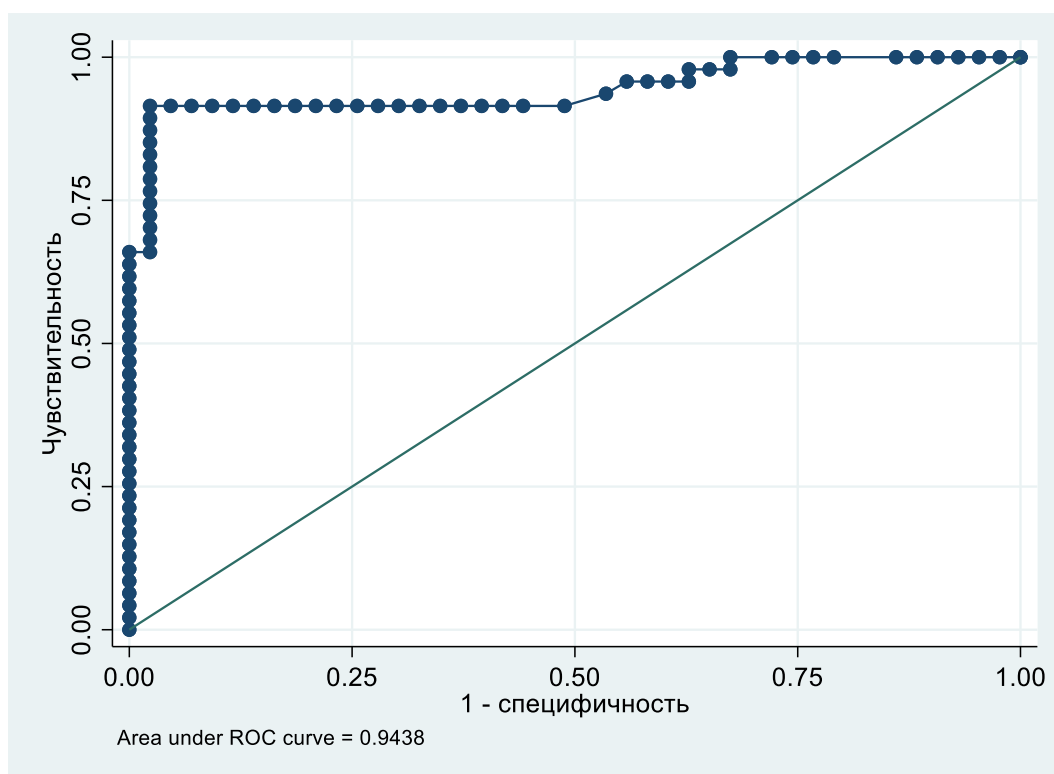


Рисунок 3.5 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов развития послеоперационной боли ВАШ>5 баллов.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для успешности лечения установлена прогностическая значимость времени операции >110 минут (ОШ 0,007; 95% ДИ 0,0000723;0,8585807; $p = 0,043$). Таким образом, превышение 110 минут хирургического времени в 142 раза уменьшает вероятность успешности лечения.

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,92$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.6. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 37,62; $p=0,834$). Чувствительность и специфичность теста 100% и 83,33% соответственно. Общий уровень достоверности 98,89%.

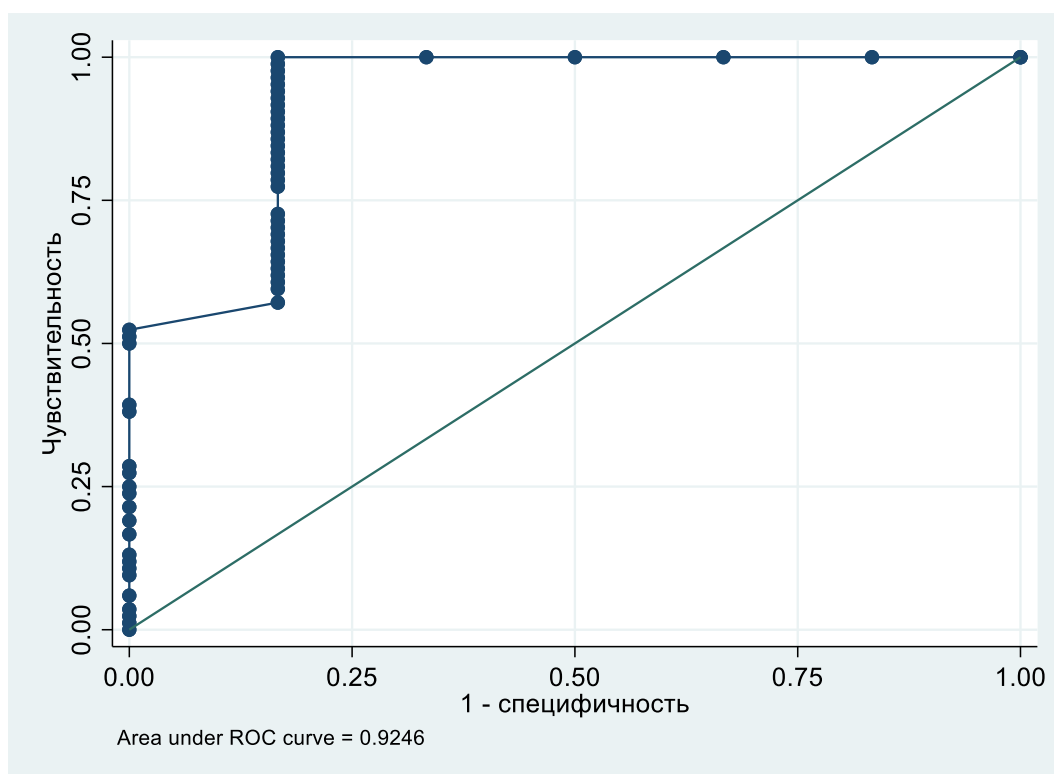


Рисунок 3.6 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов успешности лечения.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для повторного обращения установлена прогностическая значимость времени операции >110 минут (ОШ 20,9; 95% ДИ 1,22;356,9; $p = 0,033$) и рвоты в первые послеоперационные сутки (ОШ 39,1; 95% ДИ 1,69;905; $p = 0,022$). Таким образом, превышение 110 минут хирургического времени в 21 раз, а рвота в первые послеоперационные сутки в 39 раз увеличивают вероятность последующего повторного обращения.

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,93$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.7. Проверка на пригодность логистической модели показывает нормальную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 5,29; $p=0,507$). Чувствительность и специфичность теста 37,5% и 97,56% соответственно. Общий уровень достоверности 92,22%.

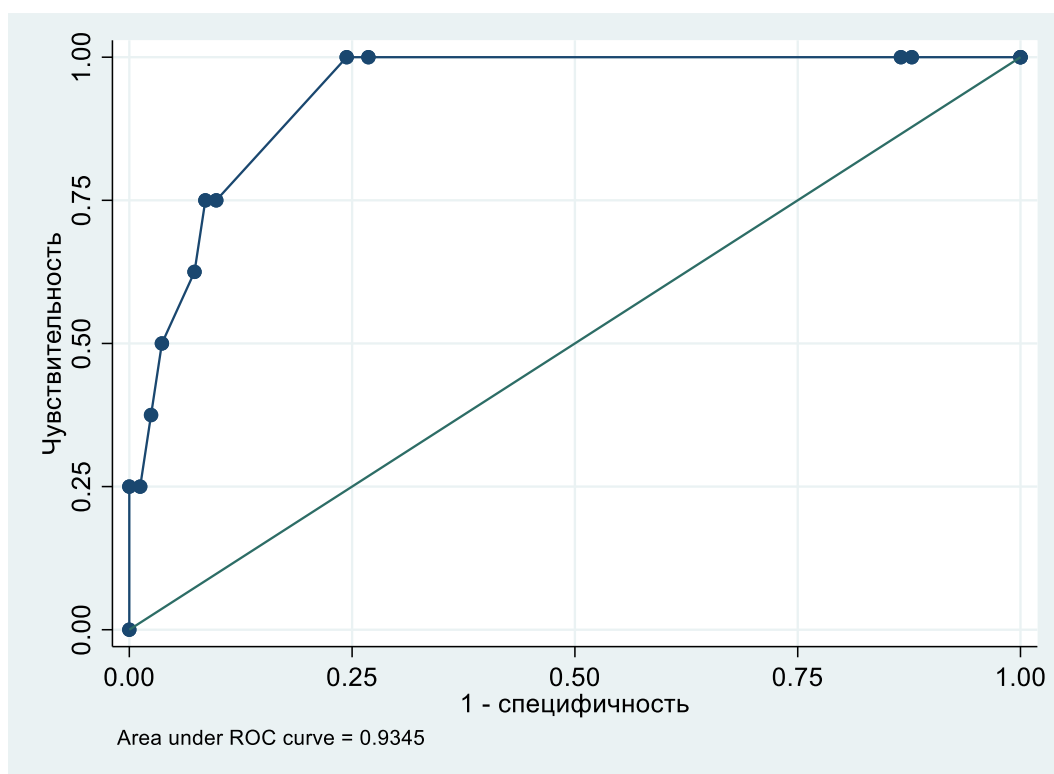


Рисунок 3.7 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов повторного обращения.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для реоперации установлена прогностическая значимость времени операции >110 минут (ОШ 71,5; 95% ДИ 2,02;2532; $p = 0,019$), утечка анастомоза (ОШ 314; 95% ДИ 12,04;8213; $p = 0,001$) и послеоперационная боль (за каждый +1 балл по ВАШ; ОШ 4,04; 95% ДИ 1,01;16,04; $p = 0,047$). Таким образом, превышение среднего хирургического времени, послеоперационная боль и утечка анастомоза увеличивают вероятность повторного хирургического лечения.

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,95$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 3.8. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 28,71; $p=0,908$). Чувствительность и специфичность теста 81,82% и 98,73% соответственно. Общий уровень достоверности 96,67%.

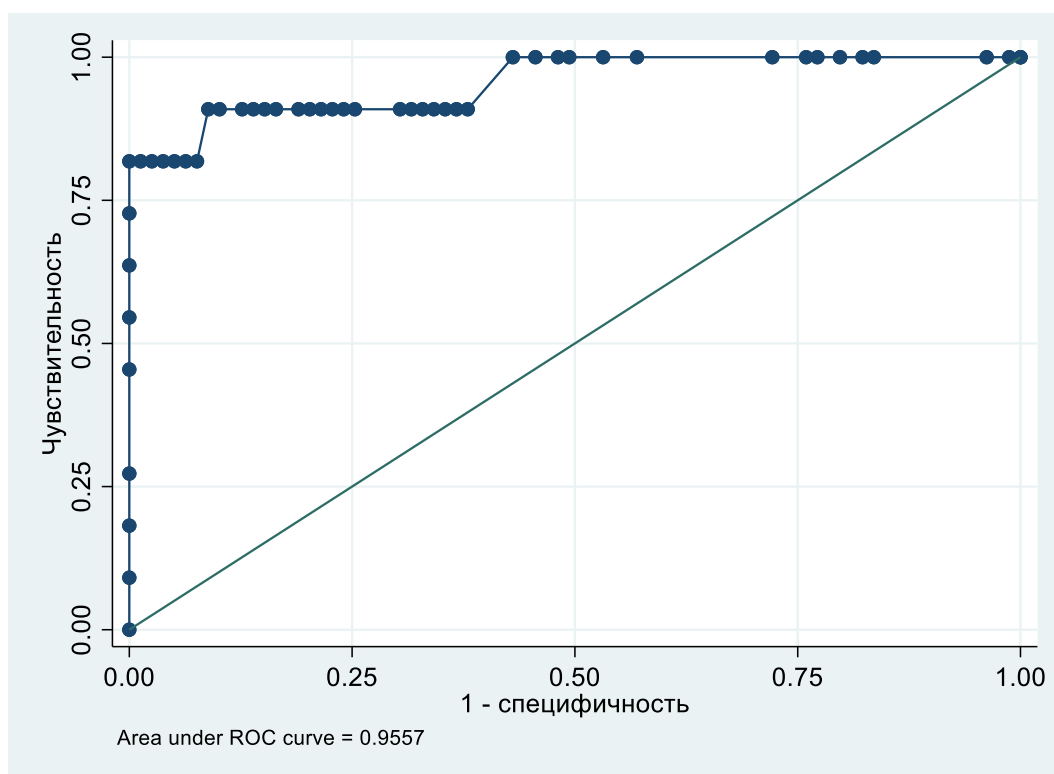


Рисунок 3.8 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов реоперации.

Общие результаты

Отдаленные результаты хирургического лечения стриктурной болезни оценивали по данным контрольных точек обследования согласно протоколу. Средний срок клинических наблюдений составил 553 ± 344 дней, максимальный срок – 1422 дней.

Для пациентов I группы средний срок наблюдений составил 594 ± 374 дней (максимальный период 1422 дней). Для пациентов II группы средний срок наблюдений составил 510 ± 309 день (максимальный период 1291 день). Период наблюдения оказался сопоставим для обеих групп ($p=0,251$).

В послеоперационном периоде случаев летальности, осложнений Clavien-Dindo $>3b$ не зафиксировано. Соответственно статистический анализ выживаемости не выполнялся.

У пациентов I группы из 46 первичных операций успешными оказались 42 (91,3%). У пациентов II группы из 44 первичных операций успешными были 42

(95,4%). Таким образом, первичная эффективность оказалась сопоставима ($p=0,883$). Рецидив зафиксирован через 48, 80, 84 и 110 дней для пациентов группы I; через 53 и 127 дней – для пациента группы II.

Значения оценок Каплана-Мейера свободы от рецидива в I группе оказались равными $91,2 \pm 4,1\%$ (95% CI 78,35–96,62%) через год и более периода наблюдения, а пациентов II группы - $95,3 \pm 3,2\%$ (95% CI 82,63–98,82%).

Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий (гомогенность групп: $p=0,557$; $\chi^2=0,344$) по частоте рецидива за весь период наблюдения ($p=0,430$; $\chi^2=0,62$), что графически выражено по методу Каплана-Мейера на рисунке 3.9.

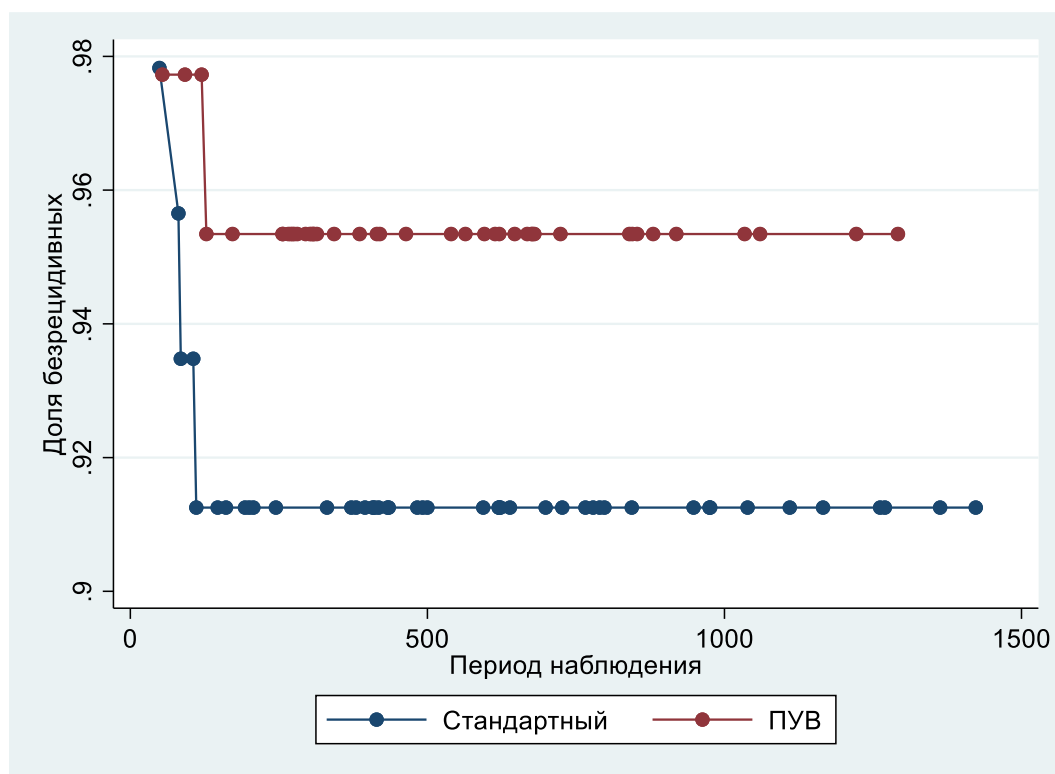


Рисунок 3.9 – Свобода от рецидива в группах исследования по методу Каплан-Мейера.

Отбор предикторных переменных осуществлялся по исходным параметрам, а также по параметрам контроля в послеоперационном периоде. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск рецидива представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Переменная	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса, $\chi^2 = 18,80$; $p = 0,0021$	
	Вальда χ^2	ВР (95% ДИ)	P	ВР (95% ДИ)	P
Послеоперационная рвота	8,42	13,73 (1,60;117,5)	0,017	0,70 (0,009;49,4)	0,870
Утечка анастомоза	3,95	7,49 (1,36;41,2)	0,021	1,11 (0,119; 10,37)	0,926
Осложнения II класса	12,44	23,7 (2,76;203)	0,004	19,9 (0,21;1861)	0,196
Осложнения III класса	12,18	20,8 (3,8;113,8)	<0,001	10,0 (1,21;82,9)	0,033
Повторное обращение	7,43	11,7 (2,36;58,2)	0,003	0,67 (0,073;6,21)	0,728

Примечание: ВР – вероятность риска

Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (выбор из переменных $p < 0,05$) позволил выявить предиктор рецидива: осложнения III класса по Clavien-Dindo (ВР 10,0; 95% ДИ 0,21;1861; $p = 0,033$).

3.4 Дискуссия

Протоколы ускоренного выздоровления затрагивают все аспекты периоперационного ведения пациентов. При литературном поиске в базах данных Scopus, PubMed и других не выявлено ранних работ, посвященных разработке и внедрению протоколов ПУВ при выполнении лапароскопической пиелопластики по поводу ОЛМС или пластики мочеточников во взрослой практике. Найдено всего несколько десятков сравнительных рандомизированных исследований, посвященных проблеме лечения ОЛМС с помощью лапароскопической пиелопластики или пластике мочеточников, опубликованных в рецензируемых журналах за 10 последних лет (поиск в PubMed, от 16.12.2022).

При оценке базовых результатов, таких как успешность лечения, риски развития осложнений и время операции, полученные в исследовании данные сопоставимы с работами других авторов [483]. Альтернативная операция Y-V

пластика демонстрирует худшие результаты и может применяться ограниченно после предварительного обсуждения лечебной тактики с пациентами [323].

На результаты лечения оказывает влияние множество факторов, как со стороны самого пациента, так и со стороны медицинской организации. Так установлена значимость применения 3D моделирования по результатам МСКТ, выполнение которой позволяет лучше планировать ход операции и, как следствие, достигнуть превосходящих результатов (уменьшение времени операции, объема кровопотери и прочее) [286]. Следует заметить, что среди включенных в исследование пациентов всем выполнялась предварительная МСКТ с ангиографией, урографией и 3D-реконструкцией на этапе планирования вмешательства.

Роль интраоперационных технических приемов еще предстоит оценить. Например, спорным остается влияние техники наложения анастомоза на исходы лечения, так как представлены работы опровергающие подобную связь [136]. Предоперационное планирование, создание строгих пошаговых хирургических протоколов в свою очередь позволяет избежать ряда негативных факторов, способных повлиять на итоги лечения. Например, позволяют уменьшить вероятность натяжения анастомоза [540]. Также нецелесообразно редуцировать (резецировать) лоханку при выполнении пиелопластики, потому что это не оказывает влияния на исходы операции [435]. Одним автором представлены две схожие работы, демонстрирующие эффективность фибринового клея при выполнении пиелопластики по tubeless протоколу, что позволяет уменьшить подтекание мочи и улучшить исходы лечения [293]. Считается целесообразным дальнейшее уменьшение хирургической травмы посредством минилапароскопических методик [383].

Стандартный срок удаления стента составляет 4–6 недель после выполнения пиелопластики. В исследовании допустили досрочное удаление через 14 дней после операции. Результаты исследования продемонстрировали безопасность подобного раннего избавления от стента, что соответствует и результатам работ

других авторов. Например, подтверждена безопасность и эффективность удаления стента через одну неделю после операции [370, 371].

Установлена достоверная разница в суммарных размерах хирургического доступа при соблюдении принципов ПУВ ($36 \pm 5,1$ мм vs $28,7 \pm 3,0$ мм, $p < 0,001$). Уменьшение размеров доступа достигается за счет минимизации инструмента, отказа от постановки дополнительного порта 10 мм, применения портов 3 мм. Миниинвазивность позволяет уменьшить хирургический стресс и послеоперационную боль [209, 383]. Также за счет уменьшения объема мобилизации и диссекции достигнуто сокращение времени операции ($89,6 \pm 14,9$ и $83,7 \pm 11,7$ минут; $p = 0,042$). Любое сокращение хирургического времени без ущерба исходам лечения позволяет снизить выраженной анестезиологического и хирургического стресса [392].

Применение протокола ПУВ демонстрирует превосходство во многих аспектах периоперационного периода. Достигнуто сокращение срока предоперационного ожидания ($p < 0,001$). По ряду важных параметров послеоперационного статуса, таких как выраженность боли, температура тела, выраженность дизурических явлений по USSQ, вероятность развития послеоперационной дисфункции кишечника, длительности стентирования и катетеризации, общее время, затраченное на лечение – отмечено существенное превосходство применения протокола ПУВ перед стандартным протоколом лечения ($p < 0,05$). При этом общая результативность лечения, риски повторного обращения или реоперации оказались сопоставимы ($p > 0,05$).

Логистический анализ продемонстрировал независимую негативную роль превышения среднего хирургического времени к успешности лечения, к рискам повторного обращения или реоперации. Послеоперационный болевой синдром увеличивает вероятность реоперации. В свою очередь увеличение размеров доступа сопровождается усилением боли. В целом построенные однофакторные и многофакторные логистические модели демонстрируют сложную взаимосвязь целого каскада факторов, каждый из которых минимизируется применением протоколов в рамках программы ускоренного выздоровления.

Данные результаты позволяют сформулировать чрезвычайно важное заключение – качество оказываемой хирургической помощи зависит не только от достигнутых результатов, но и от состояния пациента в процессе лечения. Этим обусловлена актуальность и целесообразность разработки и внедрения протоколов ускоренного выздоровления, которые позволяют улучшить периоперационное восприятие, улучшить послеоперационный статус без существенного влияния на исходы лечения.

3.5 Заключение

1. Применение обоих протоколов лечения при выполнении лапароскопической пластики ЛМС или мочеточника безопасно и эффективно. Оба протокола приводят к выздоровлению (91,3% vs 95,4%; $p=0,883$), со сходным уровнем послеоперационных осложнений I–III классов ($p>0,05$), показателями послеоперационного статуса ($p>0,05$) и сопоставимой эффективностью через два года послеоперационного наблюдения ($p=0,430$).

2. Применение протокола ПУВ при лапароскопической пиелопластике и пластике мочеточника демонстрирует превосходство во многих аспектах лечения: сокращение срока предоперационного ожидания и госпитального периода; меньшая послеоперационная боль (по ВАШ); лучшее функциональное состояние (по выраженности тошноты, рвоты, USSQ и другим параметрам); меньший срок стентирования и катетеризации; меньшее общее время, затраченное на лечение ($p < 0,05$).

3. Применение протокола ПУВ при выполнении лапароскопической пиелопластики или пластики мочеточника не приводит к возрастанию рисков повторного обращения или реоперации ($p>0,05$).

4. Логистический анализ демонстрирует негативную роль увеличения операционного времени и размеров суммарного хирургического доступа, послеоперационной боли и необходимости применения наркотических анальгетиков, послеоперационных функциональных расстройств кишечника, а

также утечки анастомоза в развитии неблагоприятных послеоперационных исходов. Следовательно применение ПУВ позволяет уменьшить влияние выявленных предикторов.

ГЛАВА 4 ПРОТОКОЛ ПРИ УРЕТРОПЛАСТИКЕ

4.1 Введение

Профессор Хенрик Келет (Henrik Kehlet) – один из пионеров стратегии ускоренного выздоровления, способствовавший разработке и внедрению в клиническую практику новых алгоритмов лечения [311]. В процессе были переоценены типичные процедуры, с целью доказательства их целесообразности или несостоятельности. В результате было доказано, что каждый из элементов оптимизированной программы ведения пациентов, на всех этапах лечения, способствует благоприятному исходу и улучшению восприятия со стороны как пациента, так и медицинского персонала. Одновременное применение всего комплекса мер дает синергетический эффект, который способствует скорейшему выздоровлению [356].

Основными постулатами ПУВ являются внедрение мультидисциплинарного взаимодействия на всех этапах обследования и лечения [355], оценка примененного протокола на соответствие принципам FTS [508], тщательный подбор пациентов для включения в программу по различным, в том числе религиозным причинам, которые могут препятствовать участию [490]. Выполняется оценка рисков применения протокола, которое может увеличить вероятность послеоперационных осложнений либо негативных исходов по причине невозможности соблюдения протокола (по образу жизни или по причине сопутствующих заболеваний) [385].

Программа включает пересмотр концепции предоперационного и послеоперационного употребления пищи и жидкостей, подготовки кишечника [92, 149, 320], отказ от опиатных и опиатоподобных анальгетиков в пользу нестероидных препаратов и других [571], внедрение концепции мультимодальной анестезия, позволяющей минимизировать операционный и послеоперационный стресс в сочетании с ранней мобилизацией [206], поддержание интраоперационной нормотермии [328], контроль жидкости [148], послеоперационной боли [206, 395] и тошноты [121].

В настоящее время применение ПУВ в урологии сравнительно мало представлено в международной и российской литературе. При поиске в русскоязычных и англоязычных источниках большая часть исследований посвящена применению стратегии в лечении онкоурологических заболеваний. Оценена эффективность применения ПУВ и ее элементов в лечении рака почки [65], мочекаменной болезни [53], при донорстве почки [153, 193], урогинекологических реконструкциях тазового дна [277]. Обобщая результаты, следует выделить сокращение сроков госпитализации, уменьшение стоимости лечения, но относительное возрастание риска развития осложнений и реопераций. Опубликовано несколько обобщающих обзоров литературы по проблеме ПУВ в урологии [43, 302, 480].

Критически мало работ по проблеме ПУВ в уретропластике. Отдельные исследования и изобретения были оценены на применимость в разрабатываемом протоколе и позднее включены [15]. Так была применена концепция использования фибринового клея [224] и плазмы обогащённой тромбоцитами (PRP) [4, 13]. Применение подслизистой инъекции PRP при внутренней оптической уретротомии значительно уменьшает риск рецидива (9.09% против 26.82%, $p = 0.032$) в отдаленном послеоперационном периоде [440]. Возможно применение биodeградируемых вариантов цианакриловых клеев (сульфакрилаты), так как установлена их безопасность по отношению к уротелию [481, 577]. В настоящее время клинические исследования применения цианакриловых клеев носят пилотный характер: представлены успешные исследования на животных [219], лечение уретральных свищей у человека [190, 218, 233]. Проанализирована целесообразность применения бесклеточного матрикса с целью лечения стенозов задней уретры [40], сочетание трансплантатов разного происхождения [10, 20], установка временных уретральных стентов [6], анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела [3, 364].

Чрезвычайно важен анализ эффективности предоперационного обсуждения планируемых способов лечения, возможного удорожания лечения и возможных сроков катетеризации. Исследование данной проблемы продемонстрировало

готовность пациентов увеличивать стоимость лечения при снижении сроков уретрального дренирования (ОШ = .67, $p < .01$) и увеличении общей эффективности (ОШ = 26.72, $p < .01$) [548].

В настоящее время количество и качество рандомизированных исследований, посвященных изучению протоколов ПУВ в реконструктивной урологии чрезвычайно мало. При этом проблема предоперационной подготовки, оптимизации хирургической техники и ускорения послеоперационной реабилитации остается актуальной, так как никаких существенных изменений в подходах к периоперационной курации пациентов за последние десять лет не произошло.

Существующие исследования носят ограниченный характер. Это работы случай-контроль, пилотные группы, либо недостаточно качественные клинические исследования. В связи с чем возникла необходимость разработки соответствующего протокола ускоренного выздоровления и его углубленное изучение в рамках рандомизированного проспективного исследования.

Научная новизна исследования обусловлена несколькими факторами. Впервые будет проведена разработка протокола ПУВ для пациентов с запланированной уретропластикой, направленного на улучшение всех аспектов лечения (удовлетворенность лечением со стороны пациента и медицинского персонала, увеличенная эффективность лечения, улучшение финансовой эффективности проведенного лечения, ускорение реабилитации пациентов после лечения). Впервые будет проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов применения разработанных принципов и стандартного подхода. Будут оценены послеоперационные осложнения, связанные с различными способами лечения; проанализированы результаты применения разработанного и традиционного подходов; определены предикторы осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

Задачи исследования: разработать и адаптировать ПУВ-протокол для пациентов с планируемой уретропластикой; повысить общую и финансовую эффективность хирургического лечения пациентов данного профиля; сравнить

полученные результаты с результатами применения традиционного подхода; оценить влияние сравниваемых подходов на состояние пациентов и их удовлетворенность проведенным лечением; проанализировать непосредственные и отдаленные результаты применения указанных протоколов; разработать рекомендации по применению разработанного протокола ПУВ при уретропластике.

Целью исследования был анализ эффективности применения протокола ускоренного выздоровления при плановых операциях по поводу стриктуры уретры.

4.2 Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и локальным клиническим комитетом клинической базы. Проспективное слепое рандомизированное исследование выполнено на клинической базе университета.

Клиническая часть исследования включает анализ результатов обследования и лечения пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу стриктуры уретры за период с января 2019 г. по октябрь 2022 г. Хирургические операции выполнялись анастомотическими и увеличительным/заместительными методами.

Критериями включения в исследование были:

- пациенту планируется пластика уретры по поводу стриктуры уретры или дистракционного дефекта уретры;
- показания к операции соответствует критериям утвержденного протокола;
- операция планируется одним из утвержденных в исследовании способов;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании;

- пациенту заведомо планируется выполнение протокола лечения (FTS или стандартный), определенного путем рандомизации до дня операции.

Критерии невключения:

- отсутствие показаний;
- пациент не подписал форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- наличие сопутствующих заболеваний, значимо влияющих на объективный статус пациента (декомпенсированные сахарный диабет, сердечная недостаточность, грубые неврологические дефициты и прочее);
- невозможность соблюдения протокола FTS.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия на любом из этапов исследования;
- вследствие любых причин произошло отклонение от протокола исследования;
- пациенту вследствие любых причин не выполнена операция или выполнена другая операция, не соответствующая критериям группы.

Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по первичной точке.

В связи с отсутствием ранних работ, посвященных изучению ускоренного выздоровления при уретропластике, расчет размера выборки при планировании исследования определен на основании результатов анализов эффективности протокола ускоренного выздоровления при нефрэктомии [208, 230].

Принимая результаты исследования, было рассчитано, что 13–15 (методом t-критерия, $ES = -1,136$) пациентов в каждой из групп сравнения будет достаточным для воспроизведения различий по успешности и послеоперационному состоянию с вероятностями ошибки первого и второго типа равными 0,05 и 0,2, соответственно. Мощность исследования > 0.8 . С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен на 10%.

Таким образом, необходимый общий размер выборки (две группы сравнения пациентов) должен быть не менее 33 пациентов.

Набор пациентов в исследование, удовлетворяющих критериям включения, осуществляли проспективно методом сплошной выборки до достижения искомого размера выборки и далее, в рамках срока программы изучения ПУВ в урологии (до 2023 года по протоколу). За указанный период были оценены на применимость протокола 117 пациентов. Из них 94 пациентов отвечали критериям включения в исследование. Отказались от участия в исследовании 10 пациентов. Диаграмма исследования представлена на рисунке 4.1

Все включенные пациенты были рандомизированы на две группы на основании утвержденного протокола исследования. У пациентов второй группы выполняли протокол лечения ПУВ, утвержденный этическим комитетом, а у пациентов первой группы – стандартный протокол лечения.

Отклонения от протокола исследования

Из 94 пациентов, первично включенных в обе группы сравнения, 14 – впоследствии были исключены из исследования. Отклонения от протокола условно были разделены на первичные, вторичные и третичные (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Анализ отклонений от протокола исследования

Отклонения	Характеристика	Группа I (n= 47)	Группа II (n = 47)	P
	Выбран иной протокол лечения, n (%)	5 (10,6%)	4 (8,5%)	0,750
Без первичных отклонений от протокола, n		42	43	-
Вторичные отклонения	Интраоперационная смена тактики, n (%)	0 (0%)	2 (4,6%)	0,166
Без первичных и вторичных отклонений от протокола, n		42	41	-
Третичные отклонения	Изменение диагноза, n (%)	0 (0%)	3 (7,3%)	0,085
Выполнимость протокола, n (%)		42(89,3%)	38(80,8%)	0,742

Показатель вероятности выполнить протокол лечения, с учетом всех трех групп отклонений в данной выборке составил для I и II клинических групп сравнения 89,3% и 80,8% ($p = 0,742$), соответственно. Ввиду таких вынужденных отклонений от протокола исследования данные пациенты исключались из анализа по протоколу (per-protocol) как неудовлетворяющие критериям исследования.

Таким образом, в окончательный клинический анализ включены 80 пациентов (per-protocol), отвечающих всем критериям исследования. Из них были сформированы 2 группы пациентов. Группа пациентов, получивших стандартный протокол лечения (n=42, I группа), и группа вылеченных по протоколу ПУВ (n=38, II группа).

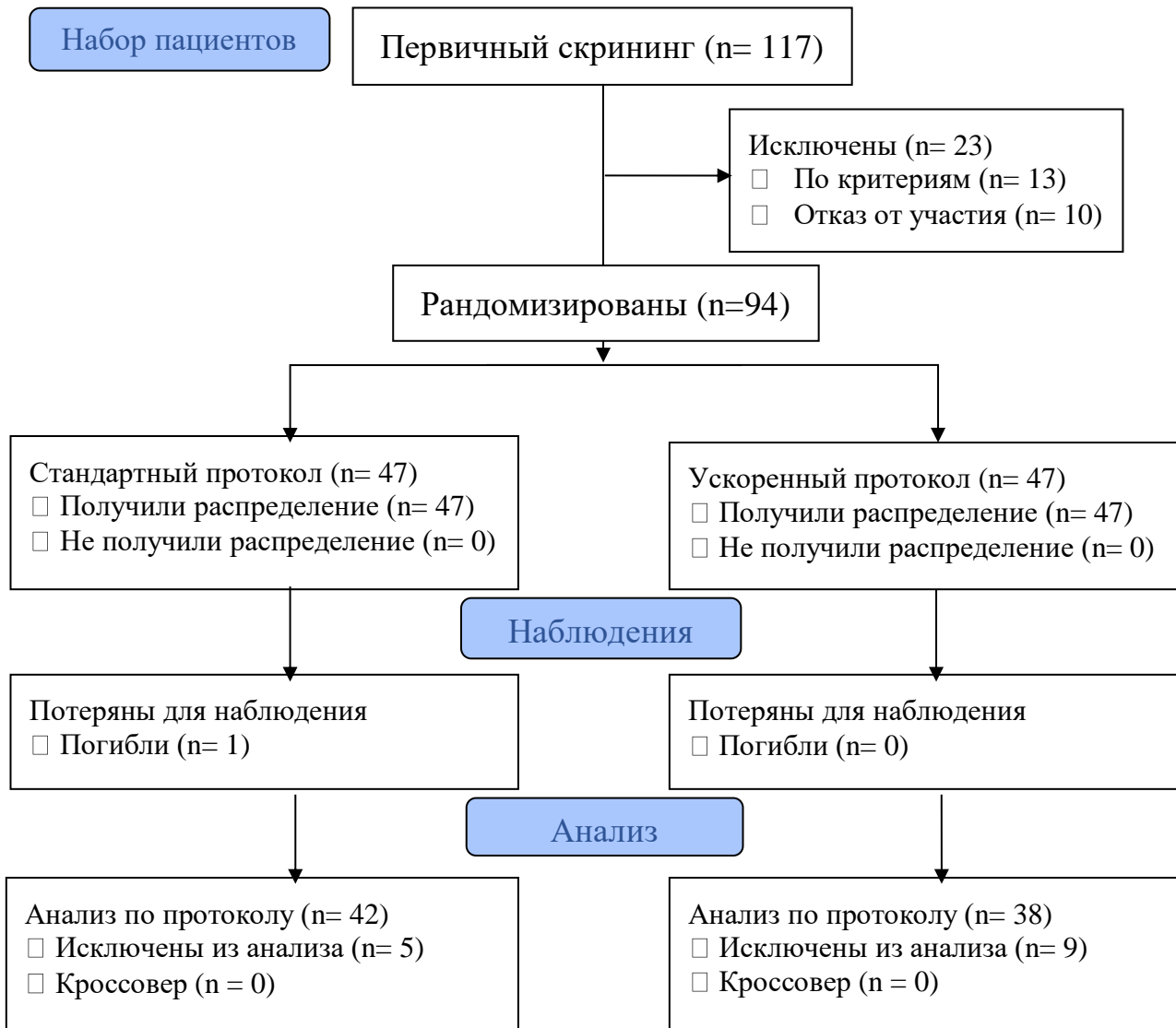


Рисунок 4.1 – CONSORT диаграмма исследования.

Конечные точки

Были установлены конечные точки исследования.

Первичными “жесткими” конечными точками считали: свободу от рецидива стриктуры уретры в отдаленном послеоперационном периоде, но не ранее, чем

через три месяца; выявленный рецидив на любом этапе послеоперационного наблюдения.

Вторичными “мягкими” точками клинической эффективности явились данные последующего послеоперационного обследования: максимальная скорость потока мочи более 12 мл/сек, объем остаточной мочи менее 50 мл, показатели шкал МИЭФ-5, IPSS, QoL, отсутствие признаков рецидива по данным уретрографии (диаметр просвета уретры более 5 мм).

Сравнение исходных данных

Сравнительные данные о значениях исходных параметров пациентов в группах исследования представлены в таблице 4.2

Таблица 4.2 - Характеристика пациентов в группах до операции

Показатель	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)	P
Общие показатели:			
Возраст, лет	54,1 (±17,5)	55,1 (±14,3)	0,795
Рост, см	174,1 (±6,7)	174,7 (±5,7)	0,699
Вес, кг	76,3 (±12,1)	84,2 (±15,5)	0,012
Анамнез:			
Длительность установленного заболевания, мес	24(7;60)	33(12;96)	0,210
Курение, n (%)	22 (52,3%)	23 (60,5%)	0,939
Контакты с вредными веществами, n (%)	7 (16,6%)	4 (10,5%)	0,816
Аллергоанамнез, n (%)	8 (19%)	10 (26,3%)	0,557
Цистостома, n (%)	18 (42,8%)	15 (39,4%)	0,668
Урологические операции и манипуляции:			
Травматичная катетеризация, n (%)	20 (47,6%)	12 (31,5%)	0,219
Бужирование уретры, n (%)	20 (47,6%)	15 (39,4%)	0,534
Оптическая уретротомия, n (%)	14 (33,3%)	10 (26,3%)	0,592
ЕРА, n (%)	14 (33,3%)	5 (13,1%)	0,122
ВМГ-уретропластика, n (%)	9 (21,4%)	3 (7,8%)	0,300
ТУР простаты, n (%)	9 (21,4%)	8 (21%)	0,980
ТУР мочевого пузыря, n (%)	2 (4,7%)	6 (15,7%)	0,399
Операции на простате, n (%)	1 (2,3%)	5 (13,1%)	0,410

Продолжение таблицы 4.2

Причина развития стриктуры уретры:	18 (42,8%)	8 (21%)	0,134
Травма, n (%)	19 (45,2%)	20 (52,6%)	0,698
Ятрогенная, n (%)	2 (4,7%)	4 (10,5%)	0,365
Воспалительная, n (%)	6 (14,2%)	6 (15,7%)	0,871
Идиопатическая, n (%)			
Сопутствующие заболевания:			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (30,9%)	14 (36,8%)	0,695
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (45,2%)	17 (44,7%)	0,977
Сахарный диабет, n (%)	6 (14,2%)	6 (15,7%)	0,871
Хроническая мочевиная инфекция, n (%)	18 (42,8%)	9 (23,6%)	0,199
Гиперплазия простаты, n (%)	13 (30,9%)	16 (42,1%)	0,479
Лекарственные препараты:			
Лекарства, влияющие на эрекцию, n (%)	14 (33,3%)	14 (36,8%)	0,819
А-адреноблокаторы, n (%)	5 (11,9%)	8 (21%)	0,347

Примечание: ЕРА – иссечение и прямой анастомоз; ВМГ – буккальный графт; ТУР – трансуретральная резекция.

В таблице 4.3 представлены сравнительные данные результатов объективного обследования и состояния функционального статуса у пациентов групп сравнения.

Таблица 4.3 - Результаты объективного обследования и состояния функционального статуса пациентов в группах сравнения

Показатель	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)	P
Локализация стриктуры:			
Головчатая уретра, n (%)	2 (4,7%)	5 (13,1%)	0,224
Пенильная уретра, n (%)	9 (21,4%)	2 (5,2%)	0,066
Бульбарная уретра, n (%)	29 (69,0%)	28 (73,6%)	0,851
Мембранозная уретра, n (%)	22 (52,3%)	21 (55,2%)	0,887
Протяженность стриктуры, мм	20 (10; 25)	15 (10; 20)	0,237
Минимальный диаметр просвета уретры, мм	1 (1;2)	1 (1;2)	0,783
Q _{max} , мл/с	6,9 (±2,6)	6,5 (±2,7)	0,551
Объем остаточной мочи, мл	150 (85;245)	140 (68;275)	0,909
Наличие ложных ходов или дивертикулов уретры, n (%)	3 (7,1%)	1 (2,6%)	0,378
Объем предстательной железы, см ³	22,9 (±8,1)	27,1 (±8,7)	0,030
ПЕФ-5, баллы	12 (6,5;16,5)	13,5 (8;16)	0,656
QoL, баллы	5 (4;6)	5 (5;6)	0,396
IPSS, баллы	26(25;35)	28 (26;35)	0,060

Примечание: QoL – шкала качества жизни; ПЕФ-5/МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции; СНМП/IPSS - шкала оценки симптомов нижних мочевых путей

Таким образом, при анализе основных характеристик пациентов групп сравнения установлена их сопоставимость по большинству параметров ($p > 0,05$).

Диагностические методы

При обследовании были использованы анамнестические (с целью установления давности заболевания, сопутствующих болезней и прочее), клинические, биохимические, ультразвуковые, томографические, рентгенологические, эндоскопические методы исследования.

Для уточнения характера и степени патологических изменений в уретре выполняли уретроцистографию (рентген или МСКТ) и уретроцистоскопию. Для оценки объема остаточной мочи и объема простаты выполняли ультразвуковое исследование, максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) оценивали по данным урофлоуметрии. Субъективное состояние пациентов и их функциональный статус при обращении к врачу оценивали по рекомендованным шкалам оценки симптомов нижних мочевых путей (СНМП/IPSS), качества жизни (QoL), эректильной функции (ПЕФ-5; МИЭФ-5) и другим параметрам. Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы Visual Analog scale (ВАШ/VAS) боли. Данные оценки субъективного состояния интерпретировались следующим образом: 0–1 балл – боли нет; 2–3 балла – легкая боль; 4–5 баллов – умеренная непостоянная боль; 6–7 баллов – умеренная постоянная боль; 8–9 баллов – сильная боль; более 10 баллов – невыносимая боль.

Перед удалением уретрального катетера выполнялась перикатетерная уретрография для оценки возможного дефекта герметичности уретры и решения вопроса о продленном уретральном дренировании.

По достижении трехмесячного периода после операции все пациенты не реже чем один раз в полгода – год проходили установленную протоколом исследования стандартную оценку состояния: консультацию уролога, клинические анализы крови и мочи, уретрографию, уретроскопию, урофлоуметрию, УЗИ МВС. Также

проводилась оценка субъективного статуса по шкалам IPSS, QoL, МИЭФ-5. Фиксировали жалобы пациентов.

Эффективность проведенного лечения оценивали по нескольким критериям: максимальная скорость потока мочи (методом урофлоуметрии), диаметр просвета уретры в зоне пластики (по данным уретрографии), объем остаточной мочи (УЗ-оценка), показатели оценочных шкал (IPSS, QoL и МИЭФ-5). Успешными (свободными от рецидива) считали результаты лечения пациентов со следующими параметрами спустя 3 месяца и более после операции: Q_{max} более 12 мл/сек; отсутствие остаточной мочи, признаков рецидива по данным уретрографии (нормальный диаметр просвета уретры в зоне пластики 5 мм и более); отсутствие тяжелых СНМП, неудовлетворительного качества жизни.

Оценивали результаты лечения на основании комплексного анализа параметров всех первичных и вторичных конечных точек. Свобода от рецидива и адекватное мочеиспускание не дают точное представление об удовлетворенности проведенным лечением и о качестве жизни пациента после операции. Следовательно, для интерпретации результатов требуется учет всех факторов. Результаты лечения были разделены на три группы, схема представлена на таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Оценка результатов лечения методом комбинированной (множественной) конечной точки

Параметр	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Свобода от рецидива	+	+	-
Свобода выраженного от болевого синдрома (>5 баллов по шкале боли) в послеоперационном периоде	+	-	-
Свобода от развития осложнений	+	-	-
Удовлетворенность лечением	+	-	-

Статистический анализ

Анализ исходных данных и результатов хирургического лечения осуществляли с помощью программ «STATISTICA для Windows версия 12.0» (Statsoft, Inc, США), «SPSS Statistics версия 23.0» (IBM, США) и «Stata версия 17.0» (StataCorp, США).

Проверку гипотезы о нормальности распределения признаков выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверяли с помощью расчета критерия Левена.

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовали параметрические методы: вычисление средних значений и стандартных отклонений. Для количественных признаков с распределением отличным от нормального и качественных порядковых признаков использовали непараметрические методы – вычисление медиан и соответствующий интервал между 25 и 75 перцентилями (Q1; Q3). Для качественных номинальных признаков использовали относительные частоты в процентах.

Для определения достоверности различий парных сравнений применяли непараметрический критерий МакНемара (в группах номинальных данных), непараметрический критерий знаков Уилкоксона (в группах порядковых данных), парный t-критерий (в группах непрерывных данных с нормальным распределением признака), непараметрический критерий знаков Уилкоксона (в группах непрерывных данных с отличным от нормального распределением признака).

Для определения достоверности различий межгрупповых (независимых) сравнений применял критерий хи-квадрат (в группах номинальных данных), непараметрический U-критерий Манна-Уитни (в группах порядковых данных), критерий Стьюдента (в группах непрерывных данных при нормальном распределении признака), непараметрический U-критерий Манна-Уитни (в группах непрерывных данных при распределении отличным от нормального).

Сравнительный анализ кривых успешности, свободы от рецидива стриктуры уретры, реоперации выполняли с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплан-Мейер.

Для выявления предикторных переменных при бинарной переменной отклика использовали простую и множественную логистическую регрессию. Регрессию пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки связи между одной и более непрерывных или категориальных переменных и времени до наступления неблагоприятного события. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$.

Сравнительный анализ результатов обследования и хирургического лечения выполняли в двух группах, условно обозначенных: I группа (стандартный протокол) и II группа (ПУВ). Сравнение выполнено методом комбинированной (множественной) конечной точки.

Протокол лечения

При проведении исследования использовали два различных протокола лечения: стандартный (группа I), когда пациенту запрещено употребление жидкости и пищи в день операции, осуществлялось очищение кишечника накануне вечером и утром в день операции, выполнялась премедикация седативным препаратом (диазепам). Интраоперационно применялся рассасывающийся шовный материал для отдельных узловых швов, использовалась в том числе монополярная диатермокоагуляция. Кожный шов отдельно узловой, стандартные перевязки. В первые сутки после операции разрешалось только употребление жидкости, прием пищи допускался со второго послеоперационного дня. В послеоперационном периоде в первые сутки после операции выполнялось обезболивание наркотическими анальгетиками по необходимости. Мобилизация пациента осуществлялась на вторые сутки после операции. Инфузионную терапию проводили в течение первых 24–48 часов. Антибактериальная профилактика стандартная. Соблюдался минимальный рекомендованный срок госпитализации

после хирургического лечения – 7 дней. Уретральный катетер удалялся на 10–21 сутки после операции после выполнения перикатетерной уретрографии.

Схема протокола ПУВ (группа II) представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Схема ПУВ-протокола при уретропластике по поводу стриктуры уретры

Протокол ПУВ: уретропластика		
Дооперационный период	Интраоперационный период	Послеоперационный период
Информирование пациента о заболевании, вариантах лечения и возможных исходах с указанием усредненной эффективности, рисках развития осложнений, типичном послеоперационном состоянии, сроках катетеризации, госпитализации, возможных методах преабилитации и дальнейших методах реабилитации	Предпочтительный метод анестезии – региональная анестезия/применение мультимодальной анестезии	Раннее употребление жидкости (через 2–3 часа после операции) и пищи (через 6 часов после операции)
Концепция одного дня – пациент проходит большую часть предоперационных обследований в один день, без необходимости многократной повторной подготовки. Очередность исследований и обследований оптимизируется и сортируется для достижения искомого итога.		
Строгая оценка показаний для хирургического лечения: Q _{max} <12 ml/s Диаметр просвета уретры <4 мм Наличие остаточной мочи Наличие дистракционного дефекта уретры	Подогрев пациента во время операции с контролем нормотермии	Ранняя активизация (через 6–8 часов после операции, после оценки анестезиологом)
Оценка возможности соблюдения протокола пациентом и выполнимость его в лечебном учреждении	Подогрев инфузионных растворов и ингаляционных газов	Лечебная физкультура (дыхательная гимнастика, ходьба и другие упражнения)

Продолжение таблицы 4.5

Профилактическое назначение антигистаминных и антацидных препаратов	Миниинвазивные хирургические доступы	Мультимодальная профилактика тошноты и рвоту (Дексаметазон 4 мг, Ондансетрон)
Отказ от предоперационной седации. Премедикация по схеме: Целекоксиб 100 мг, габапентин 600 мг, дексаметазон 10 мг	Отказ от применения монополярной коагуляции и резекции	Удаление уретрального катетера после выполнения перикатетерной уретрографии не позднее седьмых суток после операции
Преабилитация по показаниям: Возраст Ожирение Истощение Саркопения Нарушение толерантности к углеводам либо сахарный диабет	Применение биполярной коагуляции	Применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, репаративных и гипербарической оксигенации (в режиме 1,0-1,5 атм, по 45 минут, 5-10 сеансов; при отсутствии противопоказаний)
Предоперационная антибактериальная терапия по показаниям: Наличие скрытой или явной инфекции мочеполовой системы (по результатам бактериологического исследования и Real-time PCR) инфекции других органов.	Отказ от коагуляции на спонгиозном теле и уретре	Применение ферментных препаратов (лонгидаза, ректальные свечи) после 14 суток после операции курсами по 20 штук с интервалом 2 дня каждые 6 месяцев
Мультидисциплинарный осмотр пациентов: Уролог Анестезиолог ЛОР-врач Стоматолог Терапевт/Кардиолог Рентгенолог Врач лечебной физкультуры И другие специалисты по необходимости	Герметичный непрерывный уретральный шов монофиламентной нитью 4-6/0	Продолжение профилактики тромбоэмболических осложнений компрессией нижних конечностей и применением низкомолекулярных гепаринов
Выполнение МСКТ/МРТ малого таза, мочевой системы, уретрографии с 3D-моделированием, оценкой состояния костно-суставного аппарата таза, органов.	Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами в качестве инъекций в подслизистый слой уретры и в окружающие ткани	Мультимодальная анальгезия с целью контроля боли (НПВС+ацетоминофен)

Продолжение таблицы 4.5

Употребление богатой углеводами (при отсутствии противопоказаний) и белками жидкости в объеме 200 мл за 2,5 часа до операции	Использование фибринового клея или сульфакрилата на уретральный шов, инъекции PRP в края уретрального шва	Использование жевательной резинки в первые и вторые сутки после операции
Последний прием твердой пищи при операции в утренние часы в 21–22 часа накануне, при операции в послеобеденное время – не позднее, чем за 6 часов до операции	Использование силиконовых уретральных катетеров 14-16Ch	Контроль показателей крови и мочи в первые сутки после операции
Антибиотикопрофилактика за 60 минут до операции препаратами цефалоспоринов 3-го поколения	Отказ от использования дренажей	Строгий контроль гликемии у пациентов с нарушением толерантности к углеводам и сахарным диабетом
Бритье операционного поля с последующей обработкой растворами кожных антисептиков	Герметичный косметический шов кожи без свободных концов и узлов на коже	Подробное обсуждение поведения пациента и плана реабилитации перед выпиской
Полоскание полости рта водным раствором хлоргексидина при планируемой уретропластике с использованием buccal mucosa graft	Клеевая повязка на кожу	Подробные письменные инструкции в выписных документах
Профилактика тромбозомболических осложнений с помощью компрессии нижних конечностей и назначением низкомолекулярных гепаринов	Интраоперационная эвулемия	Строгий план контрольных осмотров в послеоперационном периоде
Отказ от использования механического очищения кишечника	Использование увеличительной оптики и дополнительных источников света	Строгое соблюдение послеоперационной гигиены половых органов (при использовании клеевой повязки пациенту рекомендован гигиенический душ ежедневно со вторых суток)
Перевод пациента на бесшлаковую диету за 2–3 дня до операции		Выписка из стационара на через 1–3 дня после операции с переводом пациента на амбулаторное наблюдение, ежедневные контакт врача и пациента через мессенджер
Подготовка кишечника с помощью слабительных препаратов либо однократно микроклизмы		Рекомендован возврат к работе через 2 дня после удаления уретрального катетера

Окончательный выбор метода хирургического лечения принимался заранее и корректировался интраоперационно. Применялись основные виды операций: анастомотические уретропластики (ЕРА) в виде классической операции Turner-Warwick/Webster [530, 564], сосудо-сберегающие методы [304], интрауретральный анастомоз [97], уретропластики с использованием буккальных графтов (ВМГ) по различным методикам (Asopa [169], Barbagli [506] и другие [10, 30]), а также по оригинальной миниинвазивной методике [558].

После операции всех пациентов переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации, где они находились в течение 2–3 часов.

Всем пациентам обеих групп использовалась нейроаксиальная анестезия, проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины и компрессионный трикотаж), защита от стресс-язв (блокаторы протоновой помпы). Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли в первые сутки после хирургического лечения.

Плазму, обогащенную тромбоцитами (по методу PRP) и фибриновый клей (по методу i-PRF и Superfibrin) получали методом центрифугирования (центрифуга «Armed») в специальных пробирках из периферической венозной крови пациента.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: относительно малый размер выборки, средний период послеоперационного наблюдения менее пяти лет, одноцентровое исследование, смешение различных хирургических техник в рамках применения протокола (анастомотические, заместительные, увеличительные, иные).

4.3 Результаты

Для сравнительной оценки ближайших результатов хирургического лечения стриктурной болезни уретры после стандартного протокола лечения (I группа) и после ПУВ протокола (II группа) проведен сравнительных анализ

послеоперационных параметров состояния пациентов и конечных результатов исследования.

В раннем и позднем послеоперационном периоде случаев летальности в обеих группах не зафиксировано. В раннем и позднем послеоперационном периоде не зафиксировано осложнений анестезиологического пособия, либо ухудшения состояния по общесоматическому статусу. Потребности в искусственной вентиляции легких или проведении дыхательной поддержки не возникло ни в одном случае в группах сравнения. Сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки, также была не зафиксирована ни в одном наблюдении.

Межгрупповой анализ размеров хирургического доступа показал, что средние линейные его размеры у пациентов I группы составили $7,1 \pm 2,2$ см, что достоверно больше, чем у пациентов II группы ($3,2 \pm 1,1$ см, $p < 0,001$), что представлено на рисунке 4.2.

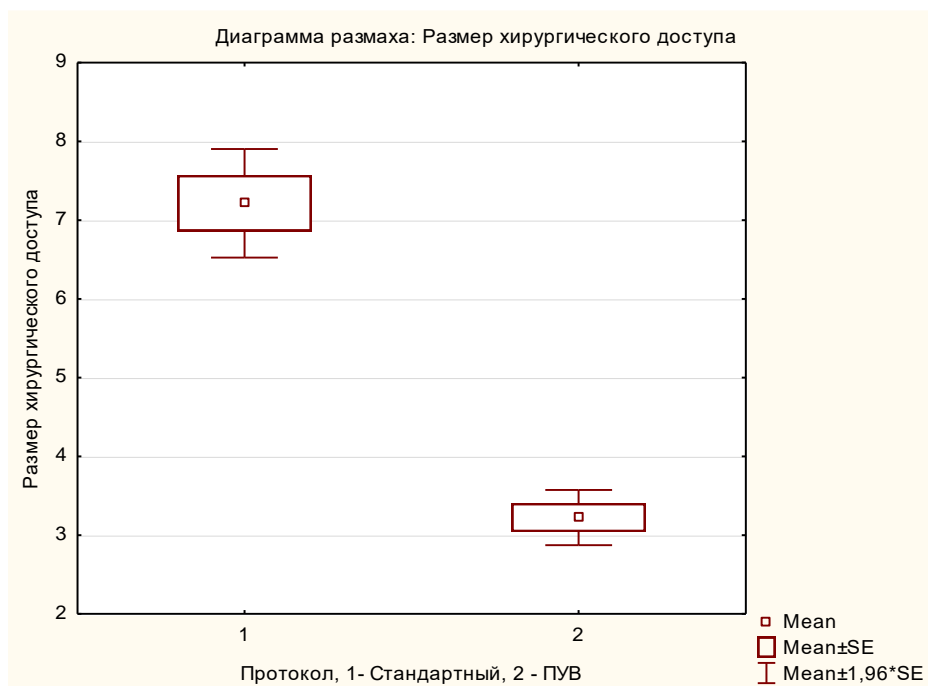


Рисунок 4.2 – Диаграмма размаха размеров хирургического доступа в группах сравнения.

Выполнен хронометрический анализ операционного периода. Среднее значение продолжительности оперативного вмешательства у пациентов в группах I и II составило $1,2 \pm 0,32$ ч и $1,1 \pm 0,26$ часов, соответственно ($p = 0,085$).

В таблице 4.6 представлена сравнительная характеристика показателей послеоперационного состояния пациентов групп сравнения.

Таблица 4.6 - Сравнительные данные послеоперационного состояния пациентов

Показатель	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)	P
Осложнения по классификации Clavien-Dindo:			
I-й класс, n (%)	35(83,3%)	10(26,3%)	0,005
II-й класс, n (%)	11(26,1%)	3(7,8%)	0,069
III-й класс, n (%)	0	0	1,0
Гематома в зоне операции, n (%)	0	0	1,0
Отторжение трансплантата, n (%)	1 (2,3%)	0	0,344
Уретроррагия, n (%)	1 (2,3%)	0	0,344
Субфебрилитет в раннем послеоперационном периоде, n (%)	36(85,7%)	10(26,3%)	0,004
Инфекционные осложнения, n (%)	9 (21,4%)	3 (7,8%)	0,143
Несостоятельность уретрального шва, n (%)	5 (11,9%)	0 (0)	0,038
Постоянный болевой синдром (ВАШ более 5 баллов) в первые сутки после операции, n (%)	35(83,3%)	1 (2,6%)	<0,001
Уровень послеоперационной боли в первые сутки, баллы	8 (6;9)	4 (4;5)	<0,001
Потребность в наркотическом обезболивании, n (%)	22(52,3%)	1 (2,6%)	0,002
Средняя продолжительность госпитализации, койко-день	9,8±3,8	3,3±1,3	<0,001
Сроки катетеризации, дни	16,1±5,0	6,2±1,8	<0,001
Общее время, затраченное на лечение, дни	27,8±5,9	12,2±2,9	<0,001
Инконтиненция, возникшая после операции, n (%)	1 (2,3%)	0	0,344
Континентность после операции, n (%)	40(95,2%)	36(94,7%)	0,986
Удовлетворенность проведенным лечением, n (%)	26(61,9%)	34(89,4%)	0,282
Повторное обращение, n (%)	14(33,3%)	3 (7,8%)	0,023
Реоперация, n (%)	6 (14,2%)	2 (5,2%)	0,223

При анализе результатов исследования установлено, что в обеих группах сравнения послеоперационные осложнения второго класса в раннем и позднем периодах развивались сопоставимо редко, осложнения третьего класса не встречались ($p > 0,05$).

Несостоятельность уретрального шва и вероятность повторного осложнения с большей вероятностью происходили в группе стандартного лечебного протокола

Продолжение таблицы 4.7

Осложнения II класса. Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 25,39$; $p = 0,0013$; $pR2 = 0,342$	Ускоренный протокол	4,90 6,62	0,24(0,06;0,94) 6,77(1,64;28,1)	0,041 0,008	1,11(0,06;19,6))	0,94 2	
	Хронический геморрой	4,74 12,1	4,68(1,21;17,9) 9,66(2,65;35,1)	0,024 0,001	7,64(1,2;48,6) 1,42(0,14;14,4)	0,03 1	
	Сахарный диабет	9	1,04(1,00;1,08)	0,016)	0,76	
	Мочекаменная болезнь	5,99 6,35	10,0(1,61;61,8) 1,35(1,07;1,71)	0,013 0,011	4,44(0,60;32,5))	5 0,14	
	Протяженность стриктуры, мм	7,56 9,46	1,15(1,04;1,29)	0,007	1,03(0,96;1,11))	2 0,35	
	Длительность операции, +1 час				1,47(0,05;38,7))	3 0,81	
	Размер доступа, +1 см				1,06(0,67;1,67))	6 0,79	
	Продолжительность катетеризации, +1 день				1,09;(0,91;1,31))	3 0,34 0	
	Болевой синдром, >5 баллов по шкале ВАШ Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 77,60$; $p < 0,001$; $pR2 = 0,720$	Ускоренный протокол	65,5 1	0,004(<0,0;0,04)	<0,001	- 5,23(0,05;516)	- 0,48
		Травма таза в анамнезе	11,4 7	15,7(1,9;130) 5,85(1,15;29,6)	0,011 0,033	- 93(1,86;4671)	0 -
		Дистракционный дефект уретры	5,70 10,7	7,53(1,94;29,2) 2,88(1,13;7,34)	0,004 0,026	- -	- 0,02
		Мочекаменная болезнь	6 5,12	3,48(1,16;10,4) 4,44(1,10;17,9)	0,026 0,036	- 0,11(0,004;3,1)	- -
Травматичная катетеризация		5,32 5,06	4,24(1,64;10,9) 10,91(3,63;32,7)	0,003 <0,001) 16,6(0,4;676)	- -	
Предшествующие ЕРА		9,57 22,0	7) 9,52(2,47;36,6)	1 0,001	11,8(0,55;252) -	0,19 9	
Предшествующие VMG		2 14,1	6,83(1,36;34,09) 9)	0,019 0,009	1,0(0,88;1,13) 0,027(0,0;8,85)	0,13 6	
Прогрессия стриктуры после вмешательства		3 7,10 9,15	1,05(1,01;1,10) 8,59(1,55;47,4) 3,81(2,15;6,73)	0,014 <0,001 1) 5,73(1,99;16,4))	0,11 4	
Поражение нескольких отделов уретры		7,07 66,6 8	9,33(3,17;27,4) -	<0,001 1	1,02(0,08;11,9))	- 0,95 2	
Периуретральные затеки в анамнезе		19,9 2				0,22 3	
Стриктуры пенильной уретры						0,001	
Протяженность стриктуры, +1 мм						1	
Продолжительность операции, +1 час						0,98 7	
Хирургический доступ, +1 см							
Субфебрилитет, IPOD							

Продолжение таблицы 4.7

Повторное обращение Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 43,29$; $p < 0,001$; $pR2 = 0,523$	Ускоренный протокол	8,30 4,80	0,17(0,04;0,65 6)	0,010 0,027	- 17,96(1,3;245)	- 0,03	
	Гипоспадия	5,35	6,15(1,22;30,8	0,019	2,15(0,17;26,1	0	
	Мочекаменная болезнь	6,86 5,17	6) 4,2(1,26;13,89)	0,043 0,025) 704(0,17;26e)	0,54 7	
	Стриктуры бульбарного отдела	14,3 3 6,96	8,58(1,06;69,1) 1,04(1,00;1,07)	<0,001 1	0,98(0,91;1,06) 13,0(1,16;146)	0,03 0 0,75	
	Протяженность стриктуры, +1 мм	9,57 15,3	6) 9,90(1,72;56,9)	0,005 0,001	8,73)0,18;403) 0,81(0,40;1,63	1 0,03	
	Инфекционные осложнения	4 7,17	1,38(1,10;1,74) 1,21(1,08;1,36)	0,012 0,007) 1,35(1,05;1,72	7 0,26	
	Время операции, +1 час	14,3 0	4,87(1,4;16,8) 17,6(2,19;140,8)) 0,72(0,26;1,95	8 0,55	
	Хирургический доступ, +1 см) 2,23(0,15;31,9	6 0,01	
	Продолжительность катетеризации, +1 день)	6 0,52	
	Болевой синдром, +1 балл по ВАШ					6 0,55	
	Субфебрилитет, IPOD					2	
	Укорочение полового члена Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 33,88$; $p < 0,001$; $pR2 = 0,526$	Посттравматическое стриктуры	12,7 8	9,28(2,52;34,1) 20,3(4,70;87,9)	0,001 <0,001	8,01(0,47;135) 2,79(0,15;48,9	0,14 9
		Травмы таза	18,1 3	28(5,83;134)	1)	0,48 2
		Дистракционный дефект уретры	20,5 3	7,46(2,13;26,1) 30,5(6,97;133)	<0,001 1	1,26(0,08;19,4)	0,86 6
		Предшествующие операции	10,0 4		0,002 <0,001	2,21(0,31;15,6)	0,42 5
		Стриктуры > 3 см	4 25,0 5		1	45,43(4,34;474)	0,001

Продолжение таблицы 4.7

Успешность лечения	Ускоренный протокол	30,8 5	16,8(5,44;51,8) 0,33(0,12;0,93)	<0,00 1	0,069(0,0;22,7)	0,36 7
$\chi^2 = 71,79$; $p < 0,001$; $pR2 = 0,658$	Многофакторная логит-регрессия	4,74	0,24(0,06;0,94)	0,036	0,09(0,00;0,93)	0,04
	мочевая инфекция	4,99	0,18(0,04;0,68)	0,041)	4
	Мочекаменная болезнь	7,98 6,15	9,64(1,10;84,3) 0,96(0,92;0,99)	0,012 0,041	9,45(0,03;269 7)	0,43 6
	Предшествующие ЕРА	4,80 8,00	0,096(0,01;0,7 8)	0,048 0,029	0,49(0,03;7,90)	0,61 6
	Стриктуры головчатой уретры	7,52 38,1	0,094(0,01;0,6 1)	0,014 <0,00	43,8(0,02;85e) 1,05(0,94;1,16)	0,32 8
	Протяженность стриктуры, +1 мм	8 33,5	0,46(0,33;0,64) 0,72(0,62;0,83)	1 <0,00) 0,005(0,0;2,43)	0,34 2
	Инфекционные осложнения	8 51,6	0,46(0,33;0,65) 0,41(0,28;0,61)	1 <0,00) 0,24(0,0;25,2)	0,09 5
	Длительность операции, +1 час	7 32,9		1 <0,00	0,61(0,22;1,67)	0,55 0
	Размер хирургического доступа, +1 см	4		1	1,15(0,78;1,71) 0,29(0,78;1,71)	0,34 4 0,45
	Длительность катетеризации, +1 день) 0,92(0,21;3,86)	9 0,00 2
	Длительность госпитализации, +1 день					0,91 1
	Послеоперационна я боль, +1 балл ВАШ POD1					

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли; ЕРА – анастомотические уретропластики; уретропластики с использованием буккального трансплантата; POD – послеоперационный день

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для осложнений II класса по Clavien-Dindo установлена прогностическая значимость клинического течения хронического геморроя (ОШ 7,64; 95% ДИ 1,2;48,6; $p = 0,031$).

Получена модель с очень хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,87$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 4.3. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 48,14; $p=0,842$). Чувствительность и специфичность теста 50,0% и 96,97% соответственно. Общий уровень достоверности 88,75%.

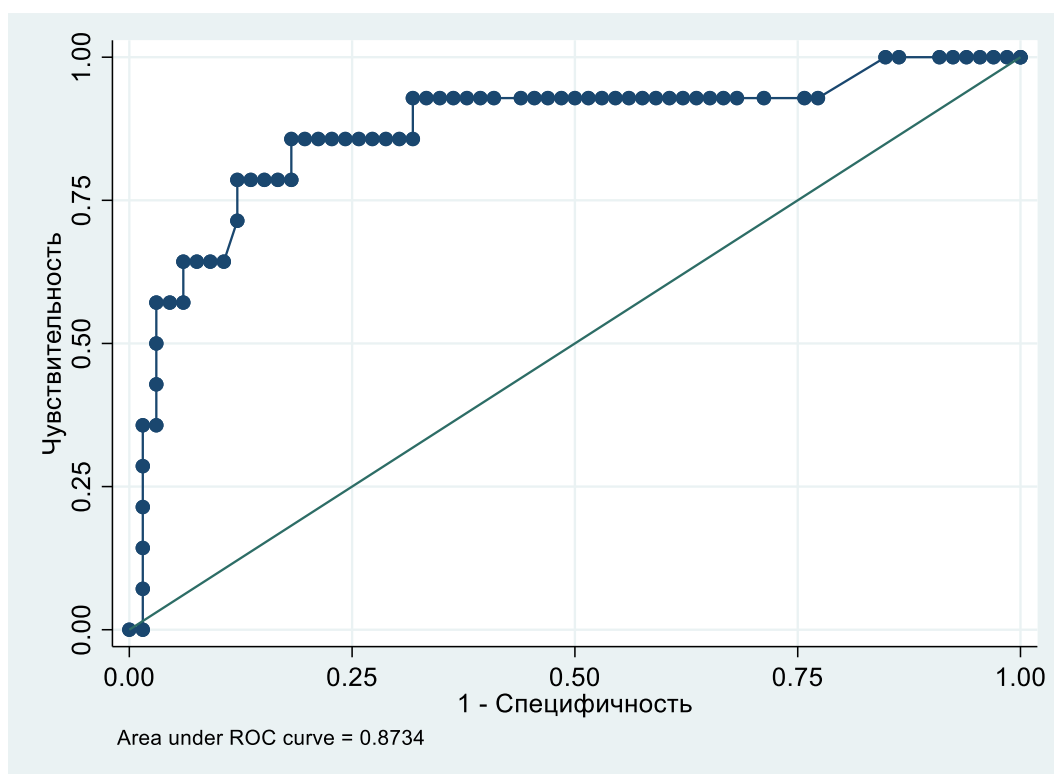


Рисунок 4.3 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов осложнений второго класса.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для болевого синдрома >5 баллов по ВАШ получена избыточная мощность. Вследствие принято решение учитывать предикторы с уровнем $p < 0,01$. Применение ускоренного протокола исключено из многофакторного анализа по логическим соображениям (избыточное мощность независимого предиктора). Установлена прогностическая значимость сопутствующей мочекаменной болезни (ОШ 93,3; 95% ДИ 1,86;4671; $p = 0,023$) и размеров хирургического доступа (за каждый +1 см; ОШ 5,73; 95% ДИ 1,99;16,48; $p = 0,001$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,97$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 4.4. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 105,51; $p=0,742$). Чувствительность и специфичность теста 88,89% и 92,86% соответственно. Общий уровень достоверности 91,03%.

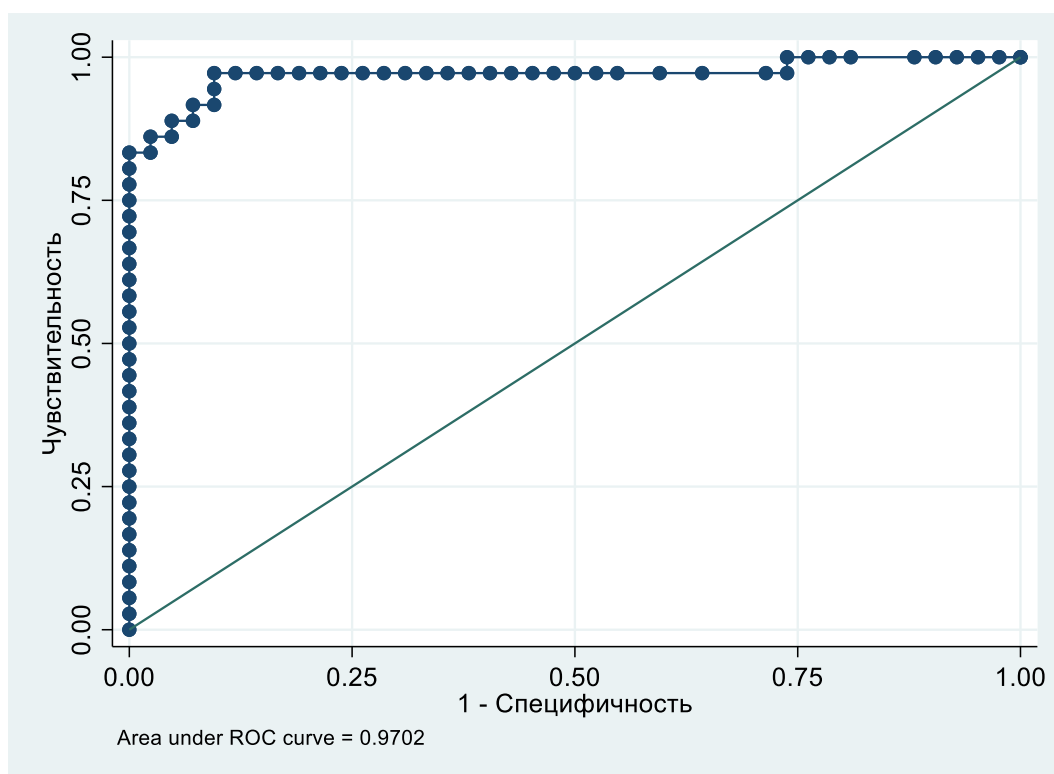


Рисунок 4.4 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов болевого синдрома >5 баллов по ВАШ.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для риска повторного обращения установлена прогностическая значимость гипоспадии (ОШ 17,9; 95% ДИ 1,31;245,7; $p = 0,030$), стриктур бульбарного отдела уретры (ОШ 704,3; 95% ДИ 1,89;262396; $p = 0,030$), инфекционных осложнений (ОШ 13,08; 95% ДИ 1,16;146,3; $p = 0,037$) и длительности катетеризации (за каждый +1 день; ОШ 1,35; 95% ДИ 1,05;1,72; $p = 0,016$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,94$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 4.5. Проверка на пригодность логистической модели показывает очень хорошую подгонку модели (χ^2 Пирсона = 55,59; $p=0,764$). Чувствительность и специфичность теста 70,59% и 93,65% соответственно. Общий уровень достоверности 88,75%.

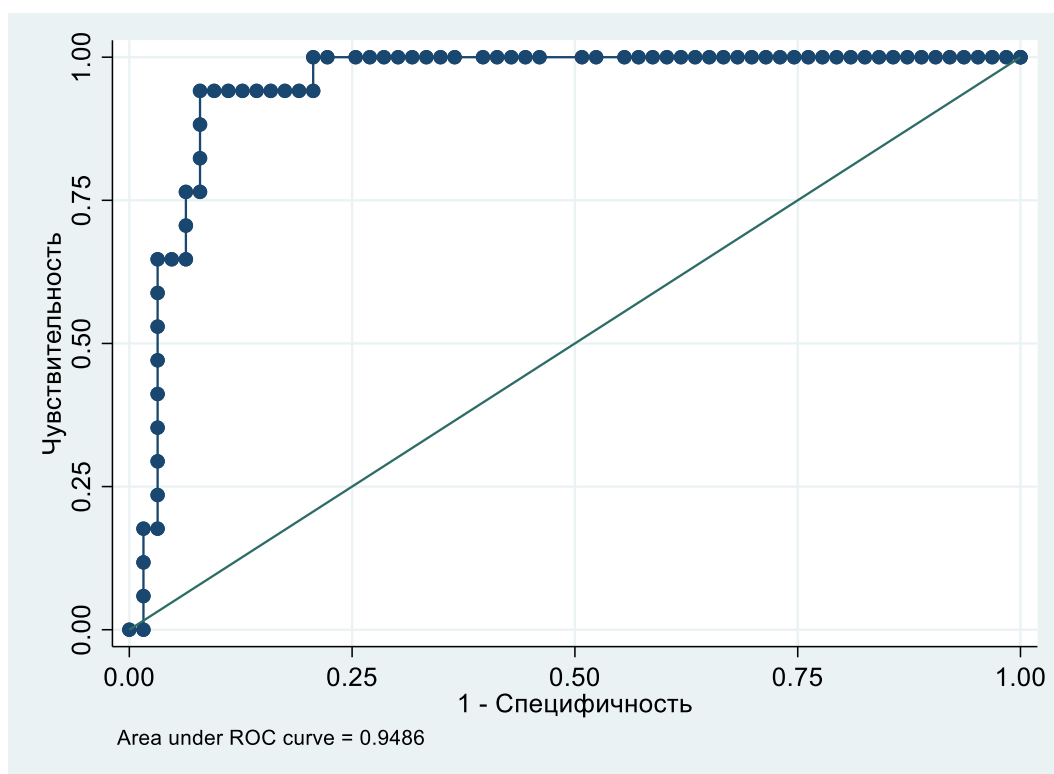


Рисунок 4.5 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов повторного обращения.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для субъективного укорочения полового члена установлена прогностическая значимость стриктур уретры протяженностью более 3 см (ОШ 45,43; 95% ДИ 4,34;474,7; $p = 0,001$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,92$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 4.6. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 11,96; $p=0,201$). Чувствительность и специфичность теста 71,43% и 100% соответственно. Общий уровень достоверности 94,94%.

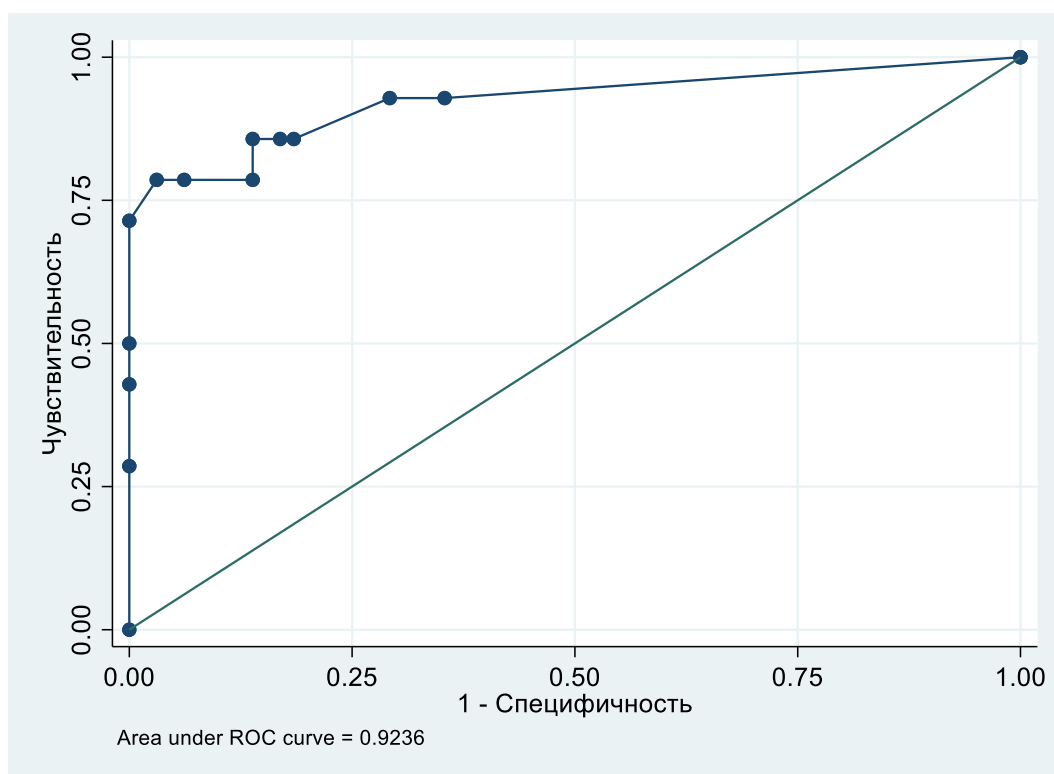


Рисунок 4.6 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов субъективного укорочения полового члена.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для успешности лечения установлена негативная прогностическая значимость хронической мочевой инфекции (ОШ 0,095; 95% ДИ 0,009;0,93; $p = 0,044$) и длительности госпитализации (за каждый +1 день; ОШ 0,290; 95% ДИ 0,132;0,639; $p = 0,002$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,96$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 4.7. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 48,50; $p=0,947$). Чувствительность и специфичность теста 88,24% и 86,96% соответственно. Общий уровень достоверности 87,50%.

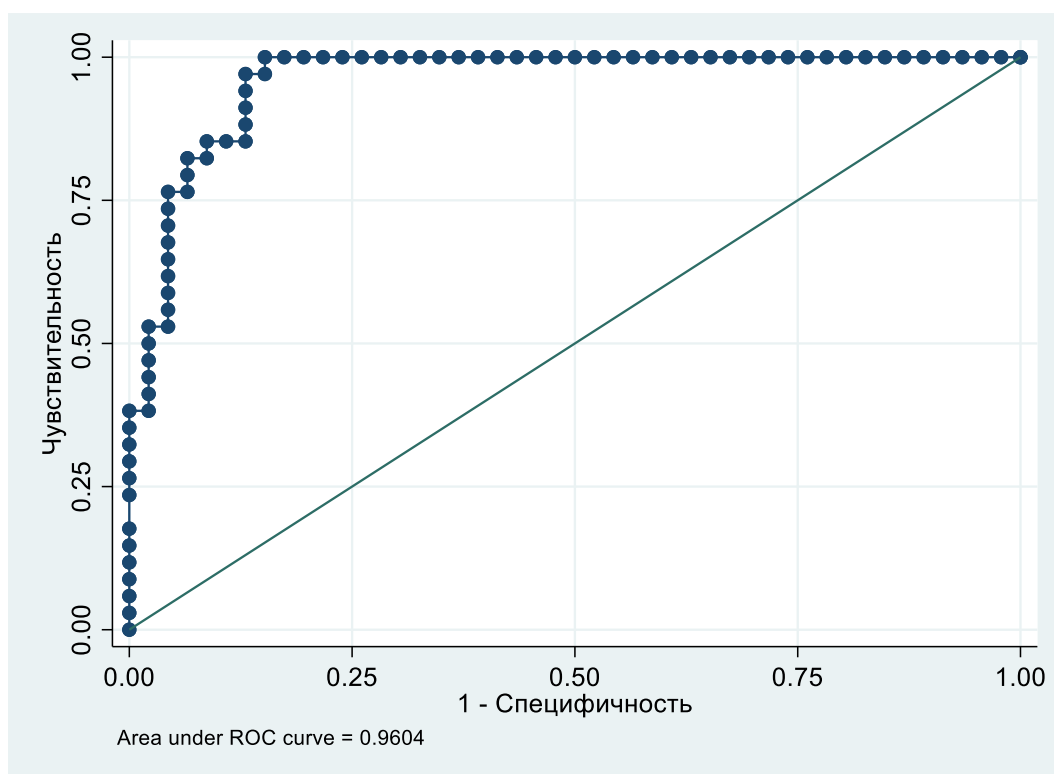


Рисунок 4.7 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов успешности лечения.

Послеоперационные показатели уродинамики, объективного статуса и функционального статуса (IPSS, QoL, МИЭФ-5) в группах сравнения представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 - Послеоперационные показатели уродинамики, объективного статуса и функционального статуса (IPSS, QoL, МИЭФ-5) в группах сравнения

Параметр	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)	P
IPSS, баллы	6,5(3;10)	5 (3;9)	0,174
ПЕФ-5, баллы	15(10;18)	15,5 (10;20)	0,531
QoL, баллы	1(1;2)	1 (1;1)	0,053
Qmax, мл/сек	15,4±2,9	17,3±2,7	0,003
ООМ, мл	0(0;0)	0(0;0)	0,619
Достигнутый диаметр просвета уретры в зоне операции, мм	5,0±1,2	5,5±1,1	0,034

Примечание: IPSS - международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей; ПЕФ-5- международный индекс эректильной функции; QoL - качество жизни; Qmax - максимальная скорость потока мочи; ООМ - объем остаточной мочи.

Проведен сравнительный межгрупповой анализ этих показателей. Отмечены лучшее функциональное и объективное состояние пациентов группы ПУВ по ряду параметров, таких как средняя максимальная скорость потока мочи и достигнутый минимальный диаметр уретры в зоне пластики ($p < 0,05$).

Конечные результаты исследования

Отдаленные результаты хирургического лечения стриктурной болезни оценивали по данным контрольных точек обследования согласно протоколу. Средний срок клинических наблюдений составил 888 дней с 95% ДИ 375–513 дней, максимальный срок – 1634 дней. Общие показатели отдаленного послеоперационного периода в группах сравнения представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 - Общие показатели в группах сравнения в отдаленном периоде

Показатель	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)
Пациенты без летального исхода, n (%)	41 (97,6%)	38 (100%)
Отдаленная общая летальность, n (%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Урологическая летальность, n (%)	0 (0)	0 (0)
Относительный риск летального исхода, %	I / II - 98,765%	
Уменьшение абсолютного риска	I / II - 1,235%	
Уменьшение относительного риска	I / II - 53,086%	
Шанс умереть в отдаленном периоде	2,3%	0%

Для пациентов I группы средний срок наблюдений составил 910 дней с 95%ДИ 367–570 дней (максимальный период 1634 дней). Для пациентов II группы средний срок наблюдений составил 865 день с 95%ДИ 344–547 дня (максимальный период 1419 дней). Период наблюдения оказался сопоставим для обеих групп ($p=0,648$).

Произведен статистический анализ общей выживаемости. Значения оценок Каплана-Мейера частоты выживания пациентов II группы в течение всего периода наблюдения после пластики уретры оказались равными 100%. Значения оценок Каплана-Мейера частоты выживания пациентов I группы в течение первых двух лет были равны 100%; через 4 года и далее – равны 95,2±4,65% с 95% ДИ 70,7–

99,32%. Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий (гомогенность групп: $p=0,265$; $\chi^2=1,241$) по частоте летальности за весь период наблюдения ($p=0,398$; $\chi^2=0,71$), что графически выражено по методу Каплана-Мейера на рисунке 4.8.

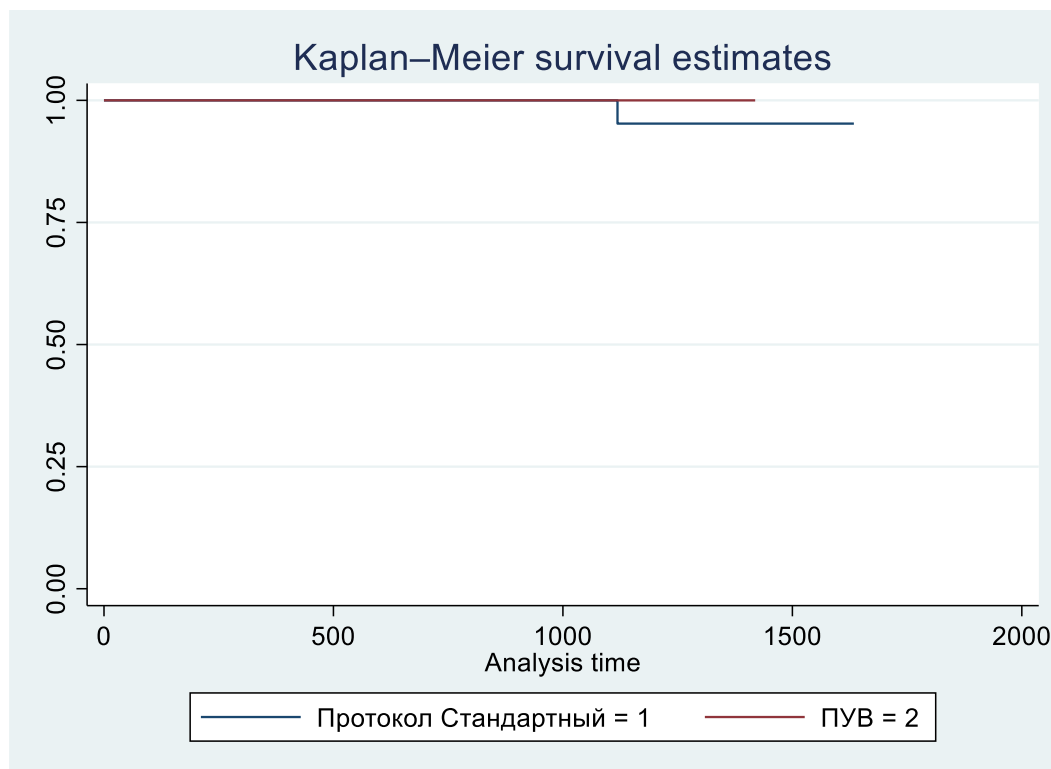


Рисунок 4.8 – Кривая Каплана-Мейера (отношение количества пациентов без летального исхода к продолжительности наблюдения) выживаемости пациентов в группах сравнения.

Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что ни одного достоверного предиктора летальности в отдаленном послеоперационном периоде не выявлено. Вероятно, подобный результат статистического анализа обусловлен малым представлением фактора (единичный случай летальности).

Анализ зависимости летальности от общехирургических технических причин не выполняли в связи с отсутствием таковой. Выживаемость по данному параметру для обеих группы составила 100% за весь период наблюдения.

Сравнительные сведения об успешности хирургического лечения пациентов в группах сравнения представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 - Сравнительные данные об успешности уретропластических операций в группах сравнения в отдаленном периоде

Показатель	Группа I Стандарт (n = 42)	Группа II ПУВ (n = 38)	P
Успешные первичные, n (%)	36(85,7%)	36(94,7%)	0,758
Истинный рецидив, n (%)	6 (14,2%)	2 (5,2%)	0,223

У пациентов I группы из 42 первичных операций успешными оказались 36 (85,7%). У пациентов II группы из 38 первичных операций успешными были 36. Таким образом, первичная эффективность составила 94,7%.

Значения оценок Каплана-Мейера свободы от рецидива стриктуры уретры в I группе оказались равными $94,8 \pm 3,5\%$ в течение первого года (95% ДИ 80,7-98,6%), через четыре года – $83,24 \pm 6,2\%$ (95% ДИ 66,3-92,1%). Эти показатели у пациентов II группы в течение первого года были равны $97,1 \pm 8,1\%$ (95% ДИ 81,4-99,5%), а через четыре года - $93,9 \pm 4,1\%$ (95% ДИ 77,6-98,4%).

Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий (гомогенность групп: $p=0,215$; $\chi^2=1,536$) по частоте рецидива за весь период наблюдения ($p=0,218$; $\chi^2=1,52$), что графически выражено по методу Каплана-Мейера на рисунке 4.9.

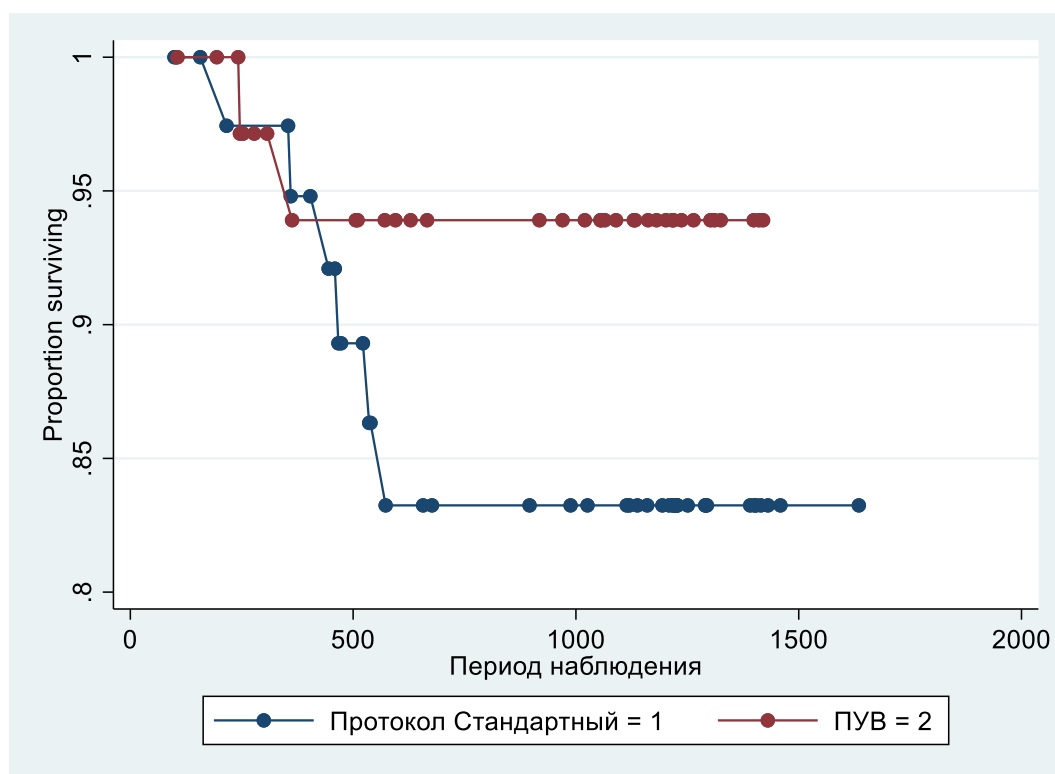


Рисунок 4.9 – Свобода от рецидива в группах исследования по методу Каплан-Мейера.

Отбор предикторных переменных осуществлялся по исходным параметрам, а также по параметрам контроля в послеоперационном периоде. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск рецидива представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11 - Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Переменная	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса, $\chi^2 = 47,94$; $p < 0,0001$	
	Вальда χ^2	ВР (95% ДИ)	P	ВР (95% ДИ)	p
Хронический геморрой	4,79	6,09 (1,44;25,7)	0,014	24,0(0,5;1067)	0,100
Рак мочевого пузыря (в анамнезе)	3,06	5,34 (1,07;26,6)	0,041	79,4(0,7;8885)	0,069
Хроническая венозная недостаточность	5,10	6,57 (1,54;28,0)	0,011	5,08(0,04;640)	0,510
Инфекционные осложнения	11,31	12,53 (2,91;53,8)	0,001	88,0(2,2;3372)	0,016
Отторжение трансплантата	4,78	35,27 (3,19;389,3)	0,004	14,3(0,04;4123)	0,357
Несостоятельность уретрального шва	10,82	21,04 (4,61;95,9)	<0,001	14491(20,3;1x6)	0,004
Длительность госпитализации, за каждый 1 день	3,84	1,14 (1,00;1,29)	0,037	1,66 (1,13;2,43)	0,008

Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (выборка из $p < 0,05$) продемонстрировал значимость несостоятельности уретрального шва, инфекционных осложнений и длительности госпитализации в прогнозировании возможного рецидива после уретропластической операции.

Анализируя сравнительную межгрупповую эффективность проведенного лечения на основании установленных в исследовании критериев, хорошие результаты лечения были получены у 6 (14,2%) пациентов I группы и у 28 (73,6%) пациентов II группы ($p=0,0006$). Удовлетворительные результаты получены у 30 (71,4%) пациентов I группы и 8 (21%) пациентов II группы ($p=0,0059$). Неудовлетворительные итоги зафиксированы у 6 (14,72%) пациентов I группы и у 2 (5,2%) пациента II групп ($p=0,223$).

4.4 Дискуссия

Современная хирургия, в том числе и урология, обладает большим количеством приемов, инструментов и техники, которые позволяют облегчить периоперационный период как для пациента, так и для медицинских работников. Однако сложность предоперационной диагностики, ее длительность и затратность, операционный и послеоперационный хирургический стресс снижают качество медицинской помощи. Урология является одним из лидеров миниинвазивности, максимально используя эндовидеохирургию и эндоскопию. Именно поэтому особенный интерес представляет разработка протоколов ускоренного выздоровления в урологии. Так, типичная урологическая проблема – послеоперационная боль, остается актуальной и в настоящее время. Также актуальность сохраняет длительность реабилитации и восстановления трудоспособности.

В представленном исследовании получен ряд интересных результатов. Общая эффективность уретропластических операций вне зависимости от протокола лечения оказалась сопоставима ($p=0,758$), как и вероятность развития рецидива в сроках до четырех лет ($p=0,218$). Полученные результаты

соответствуют данным других авторов – усредненная эффективность уретропластических операций вне зависимости от локализации и протяженности стриктуры при применении анастомотических, увеличительных или заместительных методов составляет $85\pm 10\%$ [36, 83, 96, 108, 354].

В развитии рецидива особенную роль (по данным многофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса) демонстрируют инфекционные осложнения, длительная госпитализация и несостоятельность уретрального шва. Разработанный протокол ПУВ для выполнения уретропластических операций предлагает несколько простых приемов для минимизации подобного риска. Во-первых, предлагается использовать только непрерывный и герметичный уретральный шов, во-вторых, шов дополнительно обрабатывается клеем, и в-третьих, окружающие ткани инфильтрируются плазмой, обогащенной тромбоцитами. Применение плазмы, обогащённой тромбоцитами позволяют уменьшить зоны некроза, снизить выраженность локального воспаления и улучшить ангиогенез, что было подтверждено рядом работ [33, 38, 278, 440]. Фибриновый клей обеспечивают лучшую герметичность, надежную фиксацию трансплантата, уменьшает риски периуретральных затеков [224], а также снижает риски формирования свищей [549]. Имеются данные об успешном применении смеси фибринового и цианакрилового клея для лечения несостоятельности пузырно-уретральных анастомозов после простатэктомии [157]. Риски инфекционных осложнения и продленной госпитализации имеют прямую логическую связь: избыточное пребывание в стационаре повышает вероятность инфицирования госпитальной микрофлорой. Также к повышенным рискам инфекционных осложнений приводит длительное уретральное дренирование. Таким образом, сокращения длительности госпитализации и сроков катетеризации уменьшают риски инфекционных осложнений.

Отдельно выполнена оценка предикторов развития осложнений. Так, применение анастомотических методов уретропластики при стриктурах протяженностью более 3 см в 45 раз увеличивает риск появления жалоб на укорочение полового члена.

Декомпенсация сахарного диабета в послеоперационном периоде в 4,74 раза увеличивает вероятность развития осложнений второго класса по Clavien-Dindo. Также негативную роль в развитии требующих коррекции осложнений продемонстрировали хронический геморрой и мочекаменная болезнь, а протективную – применение протокола ускоренного выздоровления. Полученные результаты согласуются с итогами аналогичных исследований [239, 414].

Отдельно следует отметить влияние размера хирургического доступа на выраженность послеоперационной боли (каждый 1 см доступа увеличивает выраженность послеоперационной боли в 5,73 раза). Подобные выводы неоднократно подтверждены ранними работами [447, 558].

Вероятность повторного обращения повышается при длительном уретральном дренировании (на 35% за каждый один день), инфекционных осложнениях (в 13 раз), уретропластиках по поводу бульбарных стриктур и при гипоспадии. Снижается общую успешность лечения сопутствующая хроническая мочевиная инфекция и продленная госпитализация.

Независимым позитивным предиктором, снижающим вероятность наступления неблагоприятных событий и улучшающим результаты лечения установлено применение протокола ускоренного выздоровления ($p < 0,05$). Негативными независимыми факторами установлены хроническая инфекция, мочекаменная болезнь, протяженность уретральных стриктур, длительность операции, дренирования и госпитализации, увеличение размеров хирургического доступа ($p < 0,05$).

Превосходным результатом при применении разработанного протокола ПУВ стало значительное уменьшение выраженности послеоперационной боли ($p < 0,001$), и, следовательно, снижение хирургического стресса, а также сокращение временных затрат на лечение, от момента установки диагноза до полного восстановления трудоспособности ($p < 0,001$). Аналогичных исследований эффективности ПУВ в уретропластике авторами не обнаружено, данные других авторов [53, 480] демонстрируют схожие итоги.

При оценке исходов лечения по максимально строгому анализу субъективного восприятия и объективного статуса: общее восприятие лечения, выраженность боли, общие показатели успешности и рисков развития осложнений – в данном сравнении применение ПУВ протокола обеспечивает превосходящие результаты (хорошие результаты получены у 73,6% пациентов II группы в сравнении с 14,2 % пациентов I группы, $p=0,0006$). Таким образом, целесообразно внедрение разработанного протокола ПУВ в специализированных уретропластических центрах с целью последующего углубленного мультицентрового изучения его эффективности, аудита и коррекции.

Отличительными особенностями нашего исследования являются: проспективный набор пациентов, распределение по группам методом рандомизации; однородность групп по основным исходным характеристикам, сходные морфологические характеристики пациентов; обязательный диагностический алгоритм перед операцией и послеоперационный контроль для всех пациентов; описание алгоритма ведения пациентов с подробным представлением материалов и результатов исследования.

Полученные результаты имеют практическую и научную значимость. Строгий характер исследования по протоколу, соответствие критериям GCP, четкое представление диагностических, хирургических и статистических приемов, конкретные и объективные параметры и выводы позволили получить достоверные результаты.

4.5 Заключение

1. Применение обоих протоколов лечения безопасно, эффективно и сопровождается минимальными рисками развития осложнений. Оба протокола приводят к восстановлению самостоятельного адекватного мочеиспускания в равной мере (85,7% vs 94,7%; $p=0,758$). При анализе результатов исследования установлено, что в обеих группах сравнения послеоперационные осложнения в раннем и позднем периодах развивались редко.

2. Межгрупповой анализ примененных хирургических приемов демонстрирует превосходство миниинвазивного подхода – значимое уменьшение размеров хирургического доступа ($p < 0,001$) без увеличения времени операции ($p = 0,273$).

3. При анализе предикторов развития осложнений установлена протективная независимая роль применения протокола ускоренного выздоровления и негативная роль увеличения размеров хирургического доступа и операционного времени, продленной госпитализации и уретрального дренирования ($p < 0,05$).

4. Оба протокола лечения обладают высоким профилем безопасности без рисков увеличения летальности или рецидива. Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий по частоте выживания ($p = 0,398$) или рецидива ($p = 0,218$) в отдаленном послеоперационном периоде в группах сравнения. Прогностический анализ установил наиболее значимыми предикторами рецидива несостоятельность уретрального шва, инфекционные осложнения и продленную госпитализацию, что также свидетельствует в пользу оптимизации периоперационного протокола курации, а также применения модифицированной хирургической техники и разнородных клеев для лучшей герметизации пластифицированной уретры.

5. Комплексная оценка исходов демонстрирует лучшие результаты при применении протокола ускоренного выздоровления ($p = 0,0006$) в сравнении со стандартным лечебным подходом вследствие меньшего периоперационного стресса, скорейшего выздоровления и лучшего восприятия лечебных и диагностических процедур.

ГЛАВА 5 ПРОТОКОЛ ПРИ ПРОСТОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ

5.1 Введение

Нефрэктомия – это операция удаления почки, которая выполняется при определенных патологических состояниях и злокачественных опухолях. Основной целью является избавление человека от болезни, либо потенциальной угрозы жизни и здоровью. Применяется при запущенных гнойно-воспалительных и специфических заболеваниях, распространенном злокачественном новообразовании (при невозможности выполнения резекции почки), тяжелой травме, сморщивании или терминальном гидронефрозе (то есть при стойкой и необратимой утрате почечной функции), диспластических, рефлюксирующих и вазоренальных заболеваниях. Также донорская нефрэктомия может быть выполнена как этап трансплантации [29, 350].

Традиционные открытые доступы все больше уступают эндовидеохирургическим операциям, в том числе робот-ассистированным. При выполнении эндовидеоскопической нефрэктомии применяется два доступа: лапароскопический и ретроперитонеоскопический [524]. Методика выполняется как мультидоступом, так и через единственный порт (Laparoendoscopic Single-Site Surgery, LESS). Диаметр рабочих портов также может различаться, от стандартных 5–12 мм, до минилапароскопии (2–5 мм). Допускается «hand-assisted» способ (эндовидеохирургическая операция с ассистированием рукой хирурга) при любом варианте эндовидеохирургии [275].

Простая нефрэктомия (ПН) предполагает удаление только непосредственно почки, в отличие от радикальной операции [524]. Простая нефрэктомия применяется при неонкологических заболеваниях. Классически применяется при сморщивании почки (нефросклерозе любого генеза), терминальном гидронефрозе, поликистозе, туберкулезе, пост-трансплантационной гипертонии, ксантогранулематозном пиелонефрите и ряде других заболеваний. То есть тогда,

когда сохранение почки нецелесообразно или опасно. Технически простая нефрэктомия не является по своей сути простой и легкой операцией, и зачастую представляет собой серьезный вызов даже опытным хирургам [505].

Так как простая нефрэктомия является по сути типичной органуносящей операцией, существует возможность оптимизации периоперационного периода для сокращения сроков госпитализации и нетрудоспособности. При холецистэктомии или гистерэктомии протоколы ускоренного выздоровления пациентов применяются успешно и уже стали одним из стандартов оказания помощи [180, 229].

Протоколы ускоренного выздоровления успешно применяются при резекции почки. В независимости от объема резекции, большинство пациентов могут быть выписаны через сутки после хирургического лечения [78]. Особенно следует отметить, что по данным клинического исследования продленная госпитализация не влияет на встречаемость осложнений и риск повторного обращения [82]. Применение протоколов ПУВ (программы ускоренного выздоровления) при выполнении резекции почки сопровождается лучшим послеоперационным статусом пациентов, менее выраженной болью, меньшим сроком госпитализации, риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [202, 293].

Цель исследования - сравнительный анализ исходов простой лапароскопической нефрэктомии (ПЛН) по протоколу ускоренного выздоровления и при стандартном подходе.

5.2 Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и локальным клиническим комитетом клинической базы. Проспективное слепое рандомизированное исследование выполнено на клинической базе университета.

Исследование включает анализ периоперационного статуса и исходов лечения у пациентов, которым была выполнена ПЛН по поводу нефункционирующей почки в период с января 2016 г. по октябрь 2022 г.

Критерии включения:

- планируется ПЛН по поводу нефункционирующей почки;
- показания к операции соответствуют критериям утвержденного протокола;
- показатель дифференцированного вклада почек (ДФП) менее 10% (в случае гидронефроза – с предварительным дренированием).

- периоперационное ведение пациента планируется по одному из утвержденных протоколов;

- возраст старше 18 лет;

- пациент подписал согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- отсутствие конкретизированных показаний (на основании пожеланий пациента);

- онкологическое заболевание почки;

- сомнительные данные ДФП по результатам динамической нефросцинтиграфии (т. е. сомнения в качестве проведенного исследования);

- отсутствие пробного дренирования почки на срок не менее 2-3-х месяцев при терминальном гидронефрозе;

- отказ от участия в исследовании;

- исходно сниженный соматический статус (декомпенсированные сахарный диабет, сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 50%, грубые неврологические дефициты, злокачественные заболевания в зоне интереса и прочее);

- невозможность соблюдения протокола ПУВ.

Критерии исключения:

- отказ от участия до достижения контрольных точек;

- изменение состава хирургической бригады;

- отклонение от протокола исследования;

Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по первичной точке.

Расчет размера выборки при планировании исследования определен на основании результатов анализов эффективности протокола ускоренного выздоровления при нефрэктомии [208, 230]. Принимая результаты исследования, было рассчитано, что 13–15 (методом t-критерия, $ES = -1,136$) пациентов в каждой из групп сравнения будет достаточным для воспроизведения различий по успешности и послеоперационному состоянию с вероятностями ошибки первого и второго типа равными 0,05 и 0,2, соответственно. Мощность исследования > 0.8 . С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен на 10%.

Набор пациентов осуществлялся сплошным способом до достижения размера выборки. В 2016–2022 годах показания для ПЛН согласно критериям включения выявлены у 65 пациентов.

Протокол отклонений от исследования

За указанный период времени на соответствие проверены 83 пациента. Из первично включенных 59 пациентов, 9 – были исключены из исследования. В окончательный анализ включены 50 случаев (per-protocol): первая группы (n=26, I группа, стандартная группа), стандартное лечение; вторая группа (n=24, II группа, ПУВ группа), по протоколу ускоренного выздоровления. Диаграмма исследования представлена на рисунке 5.1

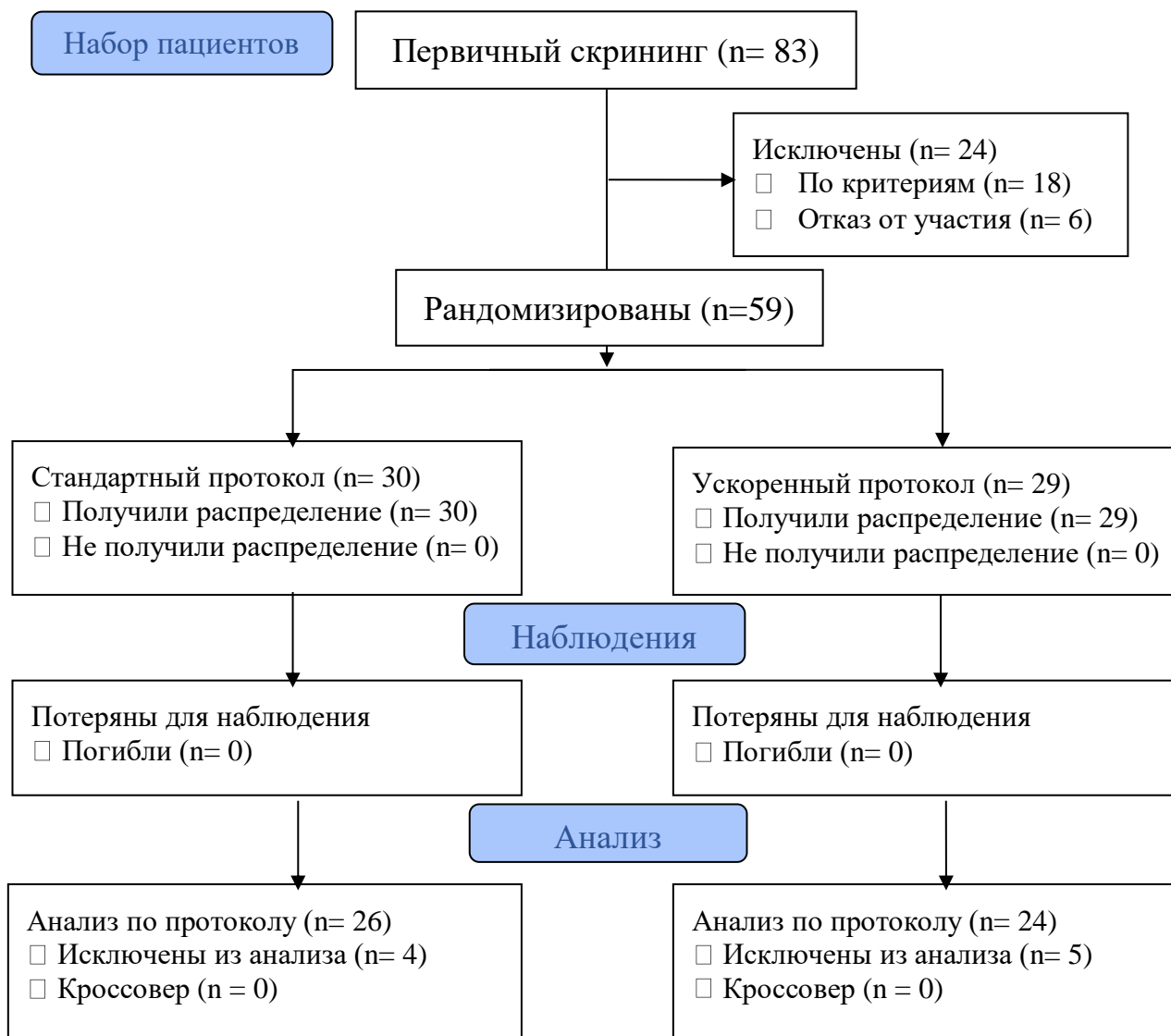


Рисунок 5.1 – CONSORT диаграмма исследования.

Конечные точки

“Жесткие” конечные точки: отсутствие необходимости реоперации и повторной госпитализации (повторного обращения) не ранее, чем через месяц; выявленные осложнения Clavien-Dindo ≥ 3 а класса на любом этапе послеоперационного наблюдения.

“Мягкие” конечные точки: послеоперационный локальный статус, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo 1–2 класса.

Сопоставимость групп сравнения

Исходные параметры пациентов представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Предоперационный статус пациентов

Показатель	Группа I Стандарт (n = 26)	Группа II ПУВ (n = 24)	P
Общие показатели:			
Возраст, лет	62,5 (52;68)	46 (35;68,5)	0,060
Рост, см	171,0 (±7,6)	173,5 (±5,8)	0,203
Вес, кг	79,8 (±11,9)	73,8 (±16,0)	0,091
Женский пол, n (%)	11 (42,3%)	11 (45,8%)	0,875
Вероятная причина заболевания:			
Гидронефроз, n (%)	18 (69,2%)	18 (75%)	0,854
Васкулярная патология, n (%)	2 (7,6%)	4 (16,6%)	0,387
Неустановленные причины, n (%)	6 (23,0%)	2 (8,3%)	0,224
Сопутствующие заболевания:			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (46,1%)	8 (33,3%)	0,543
Гипертоническая болезнь, n (%)	9 (34,6%)	10 (41,6%)	0,731
Сахарный диабет, n (%)	0 (0%)	2 (8,3%)	0,149
Хроническая мочевого инфекция, n (%)	7 (26,9%)	19 (79,1%)	0,036
ДФП удаляемой почки:	2,38 (±2,2)	2,33 (±2,2)	0,936

Примечание: ДФП – дифференциальная функция почек

На основании сравнительного анализа установлена их однородность групп ($p > 0,05$) по большинству исходных параметров.

Диагностические приемы и методы

При обследовании применяли анамнестические (с целью установления давности заболевания, сопутствующих болезней и прочее), лабораторные, ультразвуковые, томографические, рентгенологические, эндоскопические методы исследования. Патологические изменения в почках и мочеточниках оценивали по мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с ангиографией и урографией. Для оценки почечной функции выполняли динамическую нефросцинтиграфию (в исследование представлен параметр DRF –

дифференцированная почечная функция). Послеоперационный статус, наличие послеоперационных инфильтратов и гематом и прочее также оценивались по данным УЗИ или МСКТ (для подтверждения). Выраженность послеоперационной боли оценивали по Визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ, VAS).

По достижении месячного периода все пациенты не реже чем один раз в год проходили стандартное обследование: консультация уролога, анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование почек или МСКТ почек, динамическая нефросцинтиграфия. Успешными считали клинические случаи, в которых не возникла необходимость в повторного обращения и реоперации (т. е. любого повторного хирургического вмешательства при осложнениях Clavien-Dindo 3 класса) не ранее, чем через месяц.

Статистический анализ

Анализ исходных данных и результатов хирургического лечения осуществляли с помощью программ «STATISTICA для Windows версия 10.0» (Statsoft, Inc, США), «SPSS Statistics версия 23.0» (IBM, США) и «Stata версия 16.0» (StataCorp, США). Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$ (исключение – множественная логистическая регрессия).

Протоколы лечения

При выполнении исследования применены два протокола лечения: стандартный (группа I) и протокола ускоренного выздоровления (группа II; ПУВ), схема которого представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Схема ПУВ-протокола периоперационного ведения пациентов при ПЛН

Протокол ПУВ: простая лапароскопическая нефрэктомия		
Дооперационный период	Интраоперационный период	Послеоперационный период
Углубленное информирование пациента	Мультимодальное обезболивание	Раннее употребление жидкости (через 2–3 часа после операции) и пищи (через 6 часов после операции)
Концепция одного дня – пациент проходит большую часть предоперационных обследований в один день		
Мультидисциплинарный осмотр пациентов	Контроль нормотермии, эвулемии, подогрев газов	Подробное обсуждение поведения пациента и плана реабилитации перед выпиской
Бритье операционного поля с последующей обработкой растворами кожных антисептиков накануне	Миниинвазивность (в том числе минилапароскопия, оптические троакары/порты, применение морцеллятора, контейнеров для экстракции, одноразовый инструментарий)	Мультимодальная профилактика тошноты и рвоты: ондансетрон, дексаметазон 4 мг
Однократная антибиотикопрофилактика за 60 минут до операции	Отказ от монополярной энергии	Контрольное УЗИ, анализы в первые сутки после операции
Выполнение МСКТ/МРТ с 3D-моделированием	Дополнительная герметизация культи клеем	Послеоперационный контроль боли (НВПС, ацетаминофен)
Преабилитация	Отказ от использования дренажей	Использование жевательной резинки в первые и вторые сутки после операции
Отказ от очищения кишечника и голодания, перевод пациента на бесшлаковую диету за 1–3 дня до операции	Отказ от орошения в процессе операции	Выписка из стационара через один день после операции с переводом пациента на амбулаторное наблюдение
Премедикация по схеме: Целекоксиб 100 мг, габапентин 600 мг, дексаметазон 10 мг	Рабочее давление в пределах 5–10 mmHg	Строгий контроль гликемии у пациентов с нарушением толерантности к углеводам и сахарным диабетом

Продолжение таблицы 5.2

	Герметичный косметический шов кожи без свободных концов и узлов на коже, клеевая повязка на кожу	Строгий план контрольных осмотров в послеоперационном периоде, ежедневный контакт пациента и врача через мессенджер
--	--	---

Окончательный выбор протокола лечения принимался заранее в момент первичного обращения методом рандомизации. Пациенты соответствовали протоколу ПУВ при выполнении не менее 90% условий из таблицы 5.2.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: малый размер выборки, средний период послеоперационного наблюдения менее пяти лет.

Преимущества исследования: один оперирующий хирург, проспективный рандомизированный слепой набор пациентов, строгий учет критериев включения, невключения и исключения, строгий послеоперационный контроль, однородность групп, углубленный анализ исходных и послеоперационных данных.

5.3 Результаты

Объективные и функциональные результаты

В интра- и послеоперационном периоде случаев летальности, осложнений анестезиологического пособия, критического ухудшения состояния здоровья по сопутствующим заболеваниям в обеих группах не зафиксировано. В раннем и позднем послеоперационном периоде не зафиксировано осложнений анестезиологического пособия, либо ухудшения состояния по общесоматическому статусу.

Анализ размеров хирургических доступов (в суммарном выражении): средние линейные размеры у пациентов I группы составили $50,3 \pm 6,1$ мм, что больше, чем у пациентов II группы ($35,6 \pm 5,9$ мм, $p < 0,001$). Продолжительность

операции в группах I и II в среднем составила 115 (90;120) и 80 (80;90) минут, соответственно ($p < 0,001$).

В таблице 5.3 представлен послеоперационный статус пациентов.

Таблица 5.3 – послеоперационный статус пациентов

Показатель	Группа I Стандарт (n = 26)	Группа II ПУВ (n = 24)	P
Осложнения по Clavien-Dindo:			
II класс, n (%)	14 (53,8%)	2 (8,3%)	0,011
IIIa класс, n (%)	2 (7,6%)	0 (0%)	0,181
Фебрилитет IPOD, n (%)	12 (46,1%)	0 (0%)	0,002
Тошнота/дискинезия кишечника IPOD, n (%)	11 (42,3%)	2 (8,3%)	0,033
Рвота/диаррея/парез кишечника в IPOD, n (%)	4 (15,3%)	0 (0%)	0,063
Гематома в ложе удаленной почки, n (%)	2 (7,6%)	0 (0%)	0,181
ВАШ > 5, n (%)	26 (100%)	6 (25%)	0,007
Послеоперационная боль, баллы	8 (7;8)	5 (5;5,5)	<0,001
Наркотическое обезболивание, n (%)	15 (57,6%)	0 (0%)	<0,001
Продолжительность послеоперационного пребывания, дни	9,4±1,9	1,0±0,0	<0,001
Удовлетворенность проведенным лечением, n (%)	15 (57,6%)	24 (100%)	0,203
Повторное обращение, n (%)	2 (7,6%)	0 (0%)	0,181
Реоперация, n (%)	2 (7,6%)	0 (0%)	0,181

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; IPOD – первый послеоперационный день

Послеоперационные осложнения III (a, b) классов Clavien-Dindo развивались крайне редко, их уровень оказался сопоставим в обеих группах ($p > 0,05$). Два случая зарегистрированных осложнения IIIa класса связаны с выявленной в послеоперационном периоде гематомой в ложе удаленной почки. Выполнено чрескожное дренирование под ультразвуковым наведением с последующим выздоровлением (гематома частично дренировалась, частично лизировалась без отдаленных последствий). Осложнения II класса преобладали в группе I и были связаны с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и гипертермией более 38С ($p < 0,05$).

При сравнении продолжительности госпитализации отмечается достоверно ($p < 0,001$) более длительное пребывание пациентов I группы (9,4±1,9 дней) в

сравнении с II группой ($1,0 \pm 0,0$ день). Вероятности повторного обращения и реоперации оказались сопоставимы ($p > 0,05$).

Субъективная удовлетворенность проведенным лечением (при просьбе критического анализа по всем возможным жалобам) оказалась сопоставима, и составила 57,6% для I группы и 100% для II группы ($p = 0,203$).

Среднее значение показателя послеоперационной боли в I группе было равно 8 (7;8) баллов, во II группе – 5 (5;5,5) баллов ($p < 0,001$). Обезболивание наркотическими анальгетиками в первые сутки после операции потребовалось только 15 (57,6%) пациентам I группы. Таким образом, выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов I группы оказалась достоверно выше, чем во II группе ($p < 0,001$).

Для определения предикторов развития послеоперационных осложнений и состояний проведен логистический регрессионный анализ, результаты которого частично представлены в таблице 5.4. Достоверных предикторов развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта не установлено.

Таблица 5.4 - Предикторы осложнений и удовлетворенности лечением

Фактор	Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
		χ^2	ОШ/OR (95% ДИ/CI)	P	ОШ/OR (95% ДИ/CI)	P
ВАШ/VAS >5 на POD1 Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 31,46$; $p < 0,0001$; $pR2 = 0,481$	Хроническая мочевого	4,73	0,26(0,07;0,91)	0,03	2,68(0,18;38,9)	0,47
	инфекция	13,6	13,33(2,59;68,3)	6	16,6(1,20;230)	0
	Гиперволемия	9)	0,00	1,13(1,00;1,27)	0,03
	Хирургически й доступ, +1 мм	20,8	1,21(1,08;1,34)	2	1,08(0,99;1,18)	6
	Длительность операции, +1 мин	5	1,07(1,02;1,13)	0,00		0,03
		14,9		1		8
Послеоперационная гипертермия >38C Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 30,14$; $p < 0,0001$; $pR2 = 0,546$	Мужской пол	6		0,00		0,07
	Хроническая мочевого	8,40	5,55(1,07;28,8)	0,04	41,1(1,58;1067)	0,02
	инфекция	8,30	0,11(0,02;0,61)	1)	5
	Хирургически й доступ, +1 мм	8,77	7,5(1,79;31,3)	0,01	0,05(0,00;1,16)	0,06
	Болевой синдром, +1 балл по ВАШ		2,21(1,21;3,72)	1	1,25(1,04;1,51)	3
				0,00	0,93(0,36;2,42)	0,01
			6		6	
			0,00		0,89	
			8		0	

Продолжение таблицы 5.4

Осложнения класса Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 26,41$; $p = 0,0001$; $pR2 = 0,421$	II	Ускоренный протокол	13,0 3	0,07(0,01;0,40) 7,2(1,86;27,7)	0,00 2	- 21(1,47;302)	- 0,02
		Гиперволемиа	9,40	1,09(1,01;1,17)	0,00	0,93(0,80;1,07)	5
		Хирургически й доступ, +1 мм	6,43 15,6	1,06(1,02;1,10) 12,8(2,48;66,1)	4 0,01	1,07(1,01;1,13) 7,7(0,05;1064)	0,33 4
		Длительность операции, +1 мин	5 13,0 3	2,10(1,26;3,49)	9 0,00 3	0,48(0,14;1,68)	0,01 3 0,41
		Использование дренажа	10,1 5		0,00 2		6 0,25
		Болевой синдром, +1 балл по ВАШ			0,00 4		5

Примечание: ВАШ - визуально-аналоговая шкала боли; POD – послеоперационный день

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для болевого синдрома в первый послеоперационный день установлена прогностическая значимость гиперволемии (ОШ 16,6; 95% ДИ 1,20;230,2; $p = 0,036$) и размеров хирургического доступа (за каждый +1 мм; ОШ 1,13; 95% ДИ 1,006;1,27; $p = 0,038$).

Получена модель с очень хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,89$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 5.2. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 29,66; $p=0,175$). Чувствительность и специфичность теста 81,25% и 88,89% соответственно. Общий уровень достоверности 84,00%.

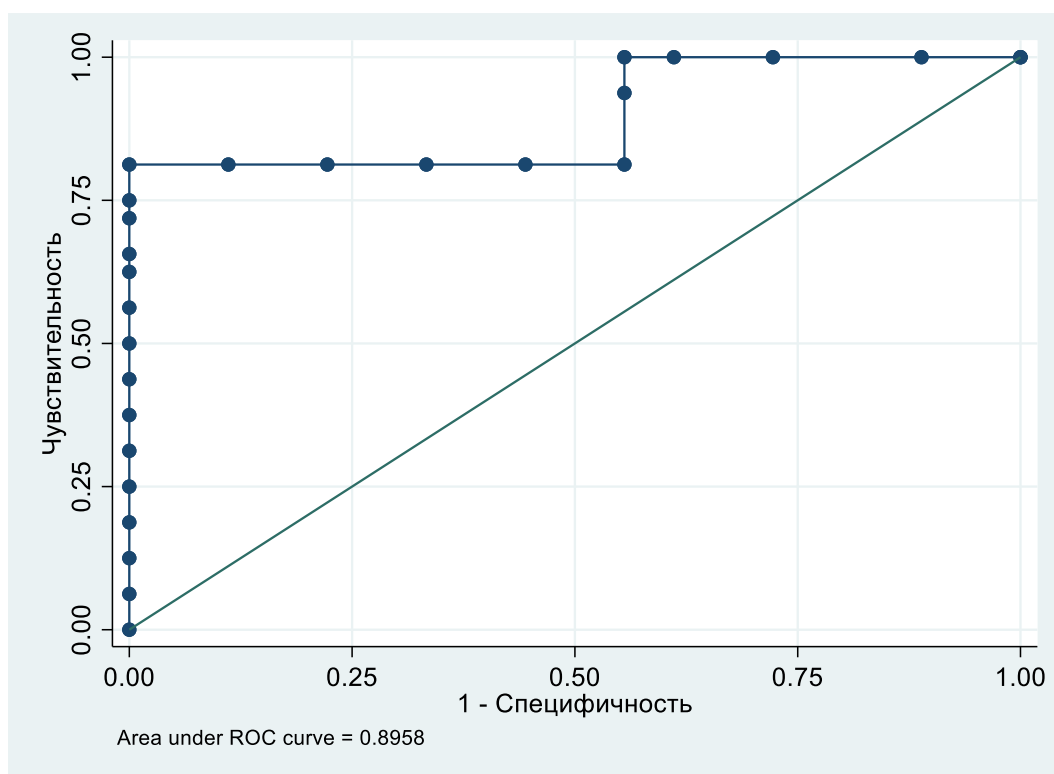


Рисунок 5.2 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов болевого синдрома более 5 баллов по ВАШ.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для фебрилитета в первый послеоперационный день установлена прогностическая значимость мужского пола (ОШ 41,1; 95% ДИ 1,58;1067; $p = 0,025$) и размеров хирургического доступа (за каждый +1 мм; ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04;1,51; $p = 0,016$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,93$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 5.3. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 26,17; $p=0,151$). Чувствительность и специфичность теста 83,33% и 89,47% соответственно. Общий уровень достоверности 88,00%.

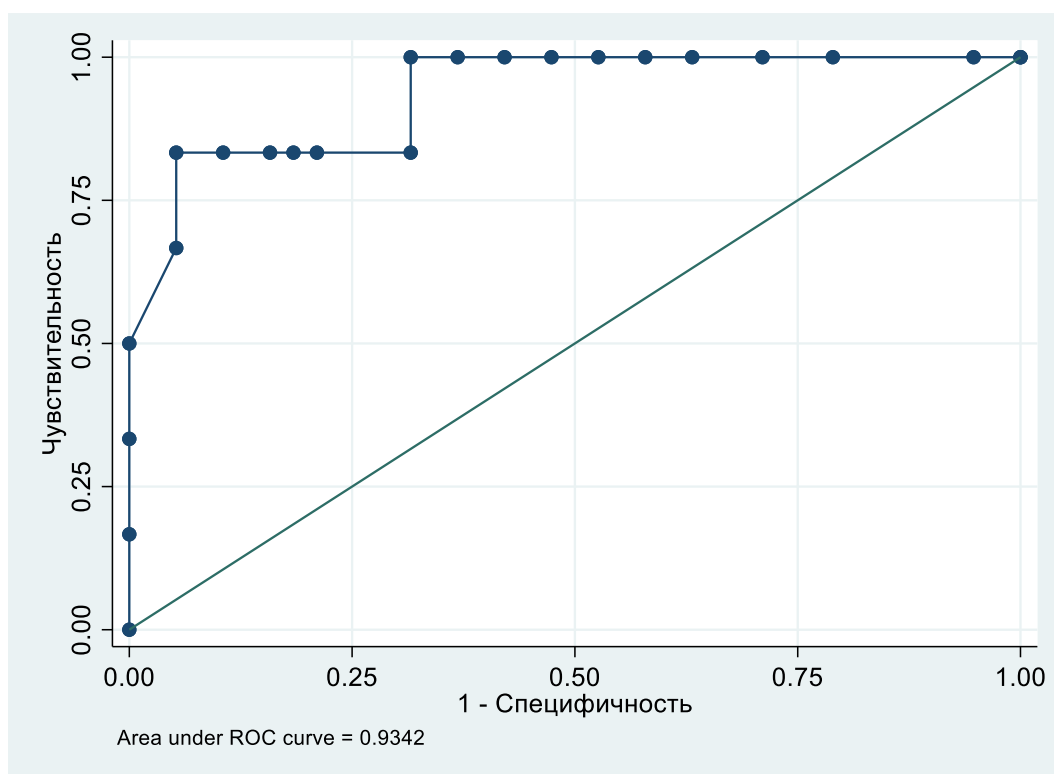


Рисунок 5.3 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов послеоперационного фебрилитета.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для осложнений II класса по Clavien-Dindo установлена прогностическая значимость гиперволемии (ОШ 21,08; 95% ДИ 1,47;302,2; $p = 0,025$) и длительности операции (за каждую +1 минуту; ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01;1,13; $p = 0,013$).

Получена модель с очень хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,89$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 5.4. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 35,08; $p=0,213$). Чувствительность и специфичность теста 75,00% и 88,24% соответственно. Общий уровень достоверности 84,00%.

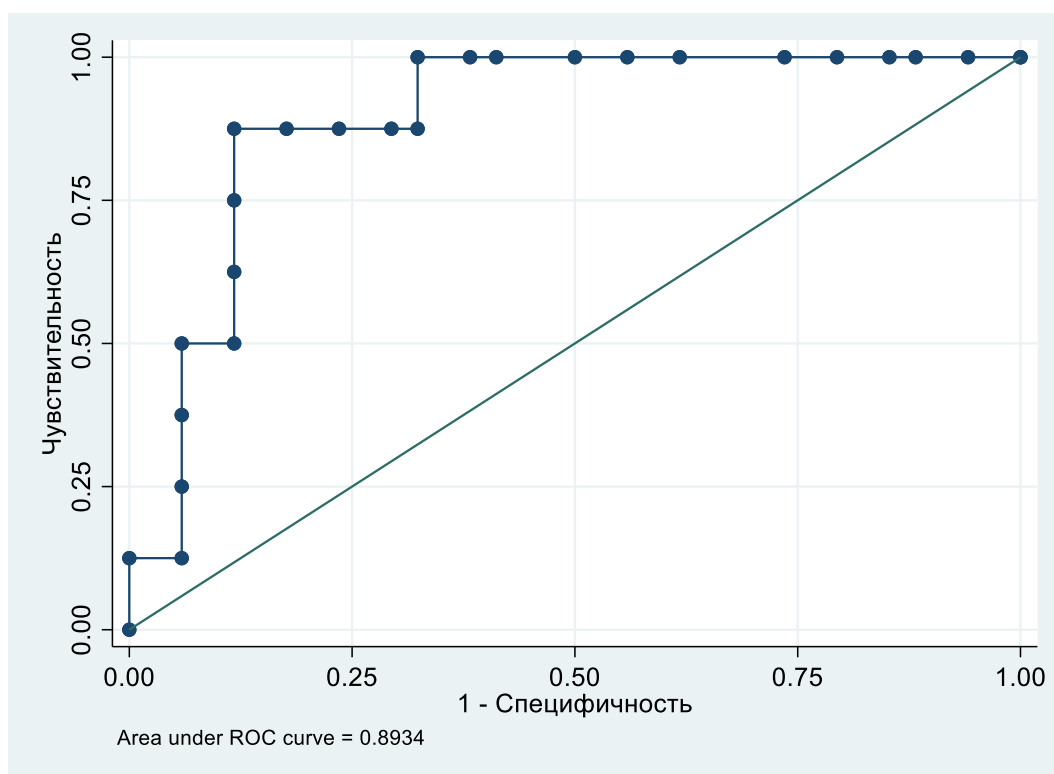


Рисунок 5.4 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов осложнений II класса по Clavien-Dindo.

Общие результаты

Средний срок клинических наблюдений составил 400 (366;428) дней, максимальный срок – 492 дня. Для I группы - 396 (358;416) дней (max 452 дней). Для II группы - 400 (366;473) дней (max 492 дней). Период наблюдения оказался сопоставим для обеих групп ($p=0,113$).

В послеоперационном периоде случаев летальности, осложнений Clavien-Dindo >3а не зафиксировано. Соответственно статистический анализ выживаемости не выполнялся.

В I группе из 26 операций показатель успешности составил 92,3% ($n=24$), а во II группе – 100% ($n=24$). Первичная эффективность оказалась сопоставима ($p=0,843$). Два случая потенциального повторного обращения зарегистрированы в I группе на 7 и 22 день. Для логистической оценки повторного обращения принята гипотеза, что все пациенты были выписаны на первый послеоперационный день (потенциальное повторное обращение).

Значения оценок Каплана-Мейера свободы от потенциального повторного обращения в I группе оказались равными $92,3 \pm 5,2\%$ (95% ДИ 72,6–98,0%) в течение всего периода наблюдения, а пациентов II группы - $100 \pm 0\%$.

Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий (гомогенность групп: $p=0,081$; $\chi^2=3,03$) по частоте рецидива за весь период наблюдения ($p=0,170$; $\chi^2=1,88$), что графически выражено по методу Каплана-Мейера на рисунке 5.5.

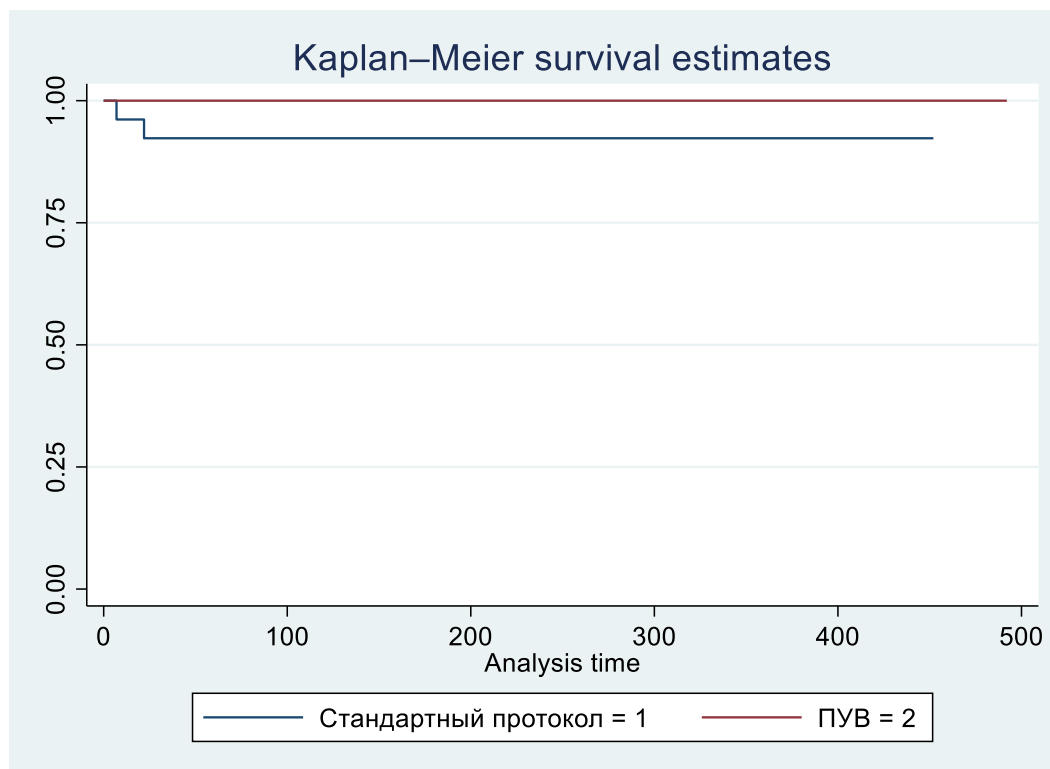


Рисунок 5.5 – Свобода от потенциального повторного обращения в группах исследования по методу Каплан-Мейера.

Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (выборка из $p < 0,05$) не продемонстрировал достоверных предикторов реоперации или повторного обращения.

5.4 Дискуссия

Выполнено сравнение полученных результатов с данными работ других авторов. При литературном поиске за последние 10 лет в базах данных Scopus,

WoS, PubMed выявлено менее пятидесяти работ, посвященных ускоренному выздоровлению при выполнении нефрэктомии или резекции почки. Большая часть исследований посвящена онкоурологическим заболеваниям. Представлено всего несколько проспективных рандомизированных исследований и мета-анализов данных, остальные – случай-контроль, нерандомизированные и ретроспективные исследования.

Следует отметить, что в настоящее время не существует четко определенных показаний к удалению почки только лишь на основании оценки дифференцированной почечной функции (по данным динамической нефросцинтиграфии). Ряд авторов считает нецелесообразным сохранение почки при DRF менее 10% [501]. При этом представлены исследования, опровергающие данный вывод [422]. Поэтому в рамках работы при терминальных гидронефрозах выполнялось предварительное дренирование почки с повторной оценкой почечной функции через несколько месяцев. Только в случае отсутствия позитивных изменений принималось решение об удалении почки.

В целом отмечается позитивная мировая тенденция все более широкого распространения и разработок протоколов ускоренного выздоровления в самых разных хирургических сферах, в том числе и в урологии. Внедрение подобного подхода позволяет добиться существенной экономии средств, как для системы здравоохранения, так и для частных учреждений здравоохранения [196]. Помимо высокой финансовой эффективности, протоколы ускоренного выздоровления позволяют добиться лучшего качества жизни пациентов в сравнении с традиционными подходами периоперационной курации [154, 175].

При литературном поиске не выявлено ни одной работы, посвященной проспективному рандомизированному сравнению результатов простой лапароскопической нефрэктомии при неонкологических заболеваниях по протоколу ускоренного выздоровления. Имеется ряд исследований, демонстрирующих лучший послеоперационный объективный и психологический статус при выполнении донорской нефрэктомии по протоколу ускоренного выздоровления. Исследование продемонстрировало возможность и безопасность

ранней выписки пациентов из стационара, что подтверждено полученными в представленной работе результатами [415]. Данный аспект отражен в главе II.

По данным проведенного исследования установлено, что применение протокола ускоренного выздоровления позволяет добиться сопоставимых результатов лечения при более коротком периоде госпитализации и лучшем общем функциональном статусе. Применение протокола ускоренного выздоровления не привело к увеличению риска повторного обращения или реоперации ($p > 0,05$).

Отмечен достоверно менее выраженный послеоперационный болевой синдром и меньшие риски развития послеоперационной тошноты и рвоты без увеличения риска повторного обращения. Также отмечается достоверный общий уровень осложнений второго класса по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,011$). Аналогичные выводы получены в исследованиях, посвященных сравнению стандартного лечебного подхода и протокола ускоренного выздоровления при резекции почек [202] и при донорской нефрэктомии [80]. При этом размер удаляемого органа не коррелирует напрямую с общим суммарным размером доступа и объемом операционной травмы при применении современного инструментария, шейвера или фрагментации удаляемой почки [248].

Примененный в исследовании протокол мультимодального периоперационного обезболивания, отказ от опиатов в послеоперационном периоде является обоснованным и эффективным с точки зрения качественного контроля боли и риска развития осложнений [94, 293].

Применение мультимодальной профилактики тошноты, рвоты, в том числе использование жевательной резинки достоверно снижает вероятность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [465]. Крупный мета-анализ данных продемонстрировал эффективность локального применения клея с целью гемостаза и профилактики вторичных кровотечений на примере резекции печени. Однако ранее не было представлено работ, демонстрирующих результаты применения клея для обработки культи сосудов и почечного ложа [529].

Применение клеев для закрытия раневых дефектов в настоящее время не рекомендуется, так как их применение увеличивает вероятность расхождения краев

раны [515]. Однако вязкие клеи в качестве раневой повязки позволяют уменьшить вероятность развития раневой инфекции [573]. Применение клеевой повязки позволяет упростить туалет раны и отказаться от ежедневных или периодических перевязок, позволяет осуществлять гигиенические водные процедуры уже в первый день после операции. Соответственно, улучшается послеоперационный статус и общая удовлетворенность лечением.

Логистический анализ подтвердил позитивную роль применения программы ускоренного выздоровления в целом и ее элементов в частности. Так сокращение размеров хирургического доступа и уменьшение времени операции позволяют снизить риски послеоперационных осложнений и выраженность болевого синдрома.

Полученные результаты имеют практическую и научную значимость. Проведенное проспективное рандомизированное слепое исследование применения установленного протокола при простой лапароскопической нефрэктомии позволило добиться статистической достоверности результатов без поправок на характер включения или структуру групп.

5.5 Заключение

1. Первичная эффективность применения обоих протоколов лечения оказалась сопоставима ($p=0,843$). Применение протокола ускоренного выздоровления не приводит к увеличению рисков повторного обращения или реоперации ($p>0,05$).

2. Установлено, что уровень осложнений III класса по Clavien—Dindo оказался статистически сопоставим в обеих группах ($p>0,05$), а уровень осложнений II класса был значимо выше при применении стандартного протокола лечения ($p<0,05$).

3. Применение программы ускоренного выздоровления позволяет достичь лучшего послеоперационного статуса пациента: менее выраженного болевого синдрома, а также менее вероятностного развития тошноты и лихорадки ($p<0,05$).

4. При сравнении продолжительности госпитализации отмечается достоверно ($p < 0,001$) более длительное пребывание пациентов стандартного протокола ($9,4 \pm 1,9$ дней) в сравнении с группой по протоколу ускоренного выздоровления ($1,0 \pm 0,0$ день).

5. При проведении логистического регрессионного анализа установлена протективная роль применения протокола ускоренного выздоровления в рисках развития послеоперационных осложнений (ОШ 0,07; 95%ДИ 0,01;0,40; $p = 0,002$).

ГЛАВА 6 ПРОТОКОЛ ПРИ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

6.1 Введение

Ускоренное выздоровление – условное название различных протоколов или программ оптимизации периоперационного периода (например, fast track surgery, ERAS, ПУВ), направленных на скорейшее восстановление здоровья, трудоспособности и улучшение качества лечения.

Мочекаменная болезнь – широко распространённое заболевание, поражающее до 12% человеческой популяции, с выраженным социальным и экономическим значением. Социальная роль обусловлена длительными периодами болезни, высокой частотой рецидивирования (до 50%) и ургентным характером течения болезни, приводящему к внезапной нетрудоспособности [439]. В России за период 2005-2019 годов наблюдения отмечается прирост заболеваемости на 16,2% [546]. Экономический аспект ассоциирован с большими персональными и государственными затратами на лечение, а также недополученной прибылью. Летальность от мочекаменной болезни имеет устойчивую тенденцию роста [245, 282].

Мультифакториальная природа образования конкрементов приводит к широкому разнообразию клинических вариантов. Одним из наиболее распространенных считается уролитиаз, связанный с образованием конкрементов из оксалата кальция [346]. Способствуют развитию заболевания повышенная концентрация солей в моче, наличие ядра, воспалительные заболевания, повреждения в собирательной системе почки и другие факторы [143].

Чрезвычайно важным в плане профилактики рецидива после хирургического лечения считается изменение образа жизни, питьевого режима, алиментарных предпочтений, коррекция сопутствующих заболеваний и гормональных нарушений [57]. Помимо указанного на безрецидивность болезни влияет полнота очищения почки от камней (SFR) [18, 44].

Следует отметить изменившиеся в условиях пандемии рекомендации. Международное эндоурологическое общество (Endourological Society) достигло консенсуса по ряду рекомендаций лечения мочекаменной болезни. Так рекомендовано проводить дистанционное консультирование, отказаться от интубационных методов анестезии, сократить показания для хирургического лечения бессимптомных конкрементов и так далее [147].

В настоящее время существует два наиболее эффективных альтернативных способа малоинвазивного удаления конкрементов почек с высоким уровнем свободы от конкрементов вне зависимости от рентген-контрастности, плотности и размеров – это выполнение ретроградной уретероскопии для почечных камней (РИРХ) или перкутанной нефролитотрипсии (ЧПНЛ) с возможным применением гибкой оптики [44, 46]. Указанные способы в ряде случаев превосходят альтернативный метод – ударно-волновой литотрипсии – по уровню SFR и осложнений [48, 532]. Возможно эффективное комбинирование обоих методов в сложных случаях [357]. Оба метода могут привести к ряду послеоперационных осложнений, таких как гематурия, лихорадка, экстравазация, боль или снижению почечной функции [448]. Но при выполнении РИРХ они менее выражены и реже требуют хирургического лечения [64, 119, 469]. Однако уменьшение диаметра рабочего инструмента позволяет сократить выраженность осложнений после ЧПНЛ, что в целом приводит к сопоставимым результатам в сравнении с РИРХ [25, 52, 532, 538].

Однако существует достаточно малое количество публикаций, посвященных РИРХ (по данным PubMed 684 исследования на 10.12.2022 с 1995 по 2022 годы), и всего 17 сравнительных проспективных исследований РИРХ и ЧПНЛ. Практически отсутствуют сравнительных исследований по оптимизации периоперационного периода с целью улучшения эффективности лечения и ускорения выздоровления.

Целью исследования был анализ эффективности протокола ускоренного выздоровления при выполнении внутрисветной литотрипсии конкрементов почек методами чрескожной пункционной или ретроградной нефролитотрипсии.

6.2 Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и локальным клиническим комитетом клинической базы. Проспективное слепое рандомизированное исследование выполнено на клинической базе университета.

Клиническая часть исследования включает анализ результатов обследования и лечения пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу мочекаменной болезни (конкрементов почек) за период с января 2018 г. по октябрь 2022 г. Хирургические операции выполнялись одним из представленных эндоурологических способов.

Критериями включения в исследование были:

- пациенту планируется операция по поводу конкрементов почек;
- показания к операции соответствует критериям утвержденного протокола;
- операция планируется одним из утвержденных в исследовании способов;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- пациенту заведомо планируется выполнение протокола лечения (мини-ЧПНЛ или РИРХ), определенного путем рандомизации до дня операции; в согласии пациенту разъяснены все особенности планируемых способов лечения.

Критерии невключения:

- отсутствие показаний;
- стриктуры мочеточника, уретры или лоханочно-мочеточникового сегмента;
- пациент не подписал форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании;

- наличие сопутствующих заболеваний, значимо влияющих на объективный статус пациента (декомпенсированные сахарный диабет, сердечная недостаточность, грубые неврологические дефициты и прочее);
- невозможность соблюдения протокола исследования.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия на любом из этапов исследования;
- вследствие любых причин произошло отклонение от протокола исследования;
- пациенту вследствие любых причин не выполнена операция или выполнена другая операция, не соответствующая критериям группы.

Минимальный размер выборки при планировании исследования определен на основании результатов анализов эффективности протокола ускоренного выздоровления при ЧПНЛ [28].

Принимая результаты исследования, было рассчитано, что 26-32 (методом t-критерия, $ES = -1,812$) пациентов в каждой из групп сравнения будет достаточным для воспроизведения различий по успешности и послеоперационному состоянию с вероятностями ошибки первого и второго типа равными 0,05 и 0,2, соответственно. Мощность исследования > 0.8 . С целью компенсации незавершенных наблюдений расчетный размер выборки был увеличен на 10%.

Таким образом, необходимый общий размер выборки (две группы сравнения пациентов) должен быть не менее 72 пациентов.

Набор пациентов в исследование, удовлетворяющих критериям включения, осуществляли проспективно методом сплошной выборки до достижения искомого размера выборки и далее, в рамках срока программы изучения ПУВ в урологии (до 2023 года по протоколу). За указанный период были оценены на применимость протокола 152 пациента. Из них 115 пациентов отвечали критериям включения в исследование. Отказались от участия в исследовании 6 пациентов. Диаграмма исследования представлена на рисунке 6.1.

Все включенные пациенты были рандомизированы на две группы на основании утвержденного протокола исследования. У пациентов второй группы

выполняли протокол лечения ПУВ, утвержденный этическим комитетом, а у пациентов первой группы – стандартный протокол лечения.

Сформированы нозологические подгруппы: а) обструкция ЛМС; б) стриктура средней или нижней трети мочеточника

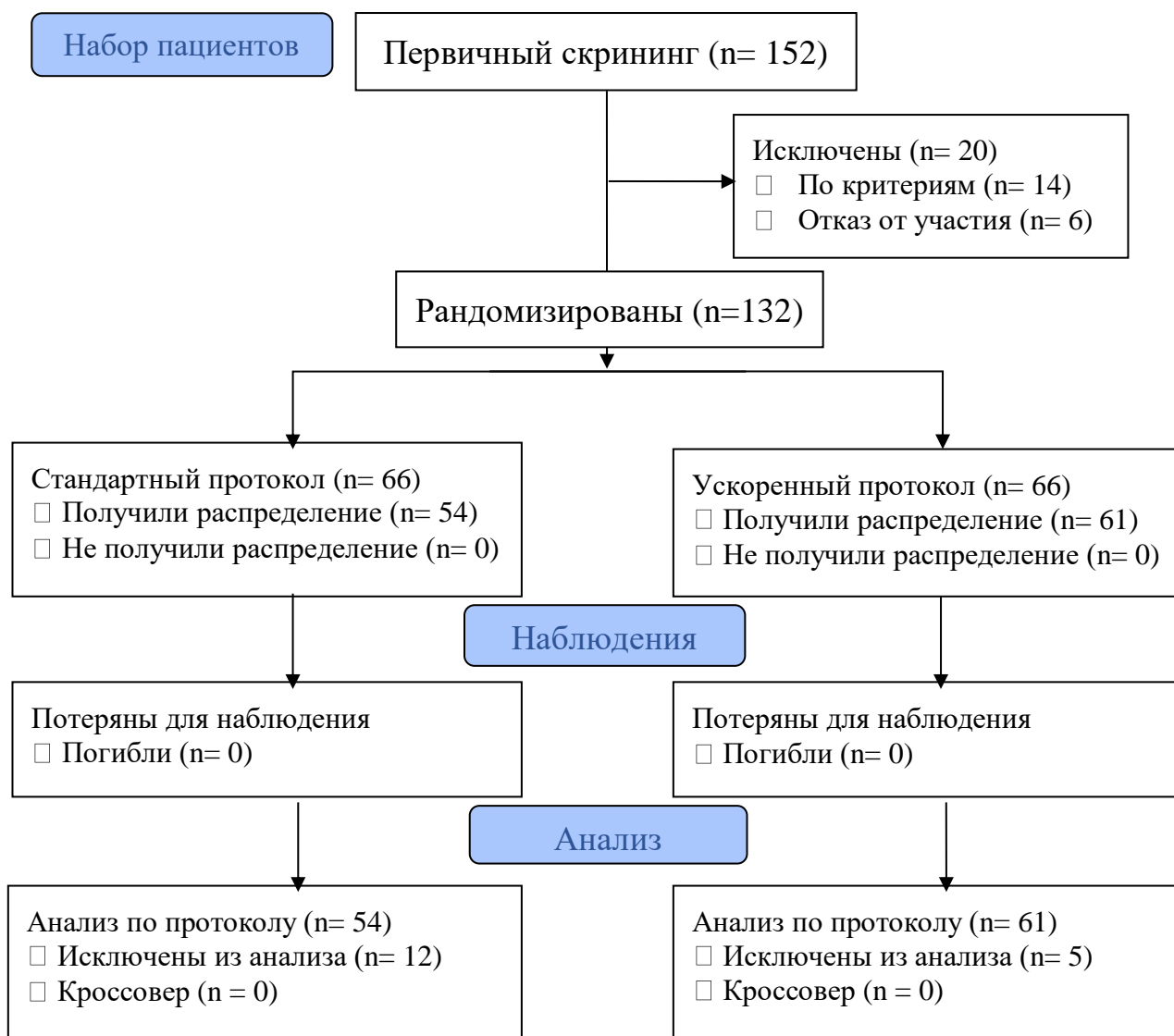


Рисунок 6.1 – CONSORT диаграмма исследования.

Отклонения от протокола исследования

Из 132 пациентов, первично включенных в обе группы сравнения, 17 – впоследствии были исключены из исследования. Из группы исключенных из исследования пациентов все выбыли в связи со вторичными причинами.

Таким образом, в окончательный клинический анализ включены 115 пациентов (per-protocol), отвечающих всем критериям исследования. Из них были сформированы 2 группы пациентов. Группа пациентов, получивших стандартный протокол (n=54, I группа), и группа по протоколу ускоренного выздоровления (n=61, II группа).

Конечные точки

Были установлены конечные точки исследования.

Первичными “жесткими” конечными точками считали: полное освобождение почки от конкрементов в послеоперационном периоде, но не ранее, чем через месяц; необходимость реоперации.

Вторичными “мягкими” точками клинической эффективности явились данные последующего послеоперационного обследования: отсутствие признаков рецидива почечной колики, урогематом, подтекания мочи, отсутствие рецидива камнеобразования.

Сравнение исходных параметров

Сравнительные данные о значениях исходных параметров пациентов в группах сравнения представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Сравнительные предоперационные характеристики пациентов в группах

Показатель	Группа I Стандартный (n = 54)	Группа II ПУВ (n = 61)	P
Возраст, лет	54,5 (42;61)	52 (42;60)	0,567
Вес, кг	84,1±18,0	83,7±18,1	0,937
Рост, м	1,68±0,1	1,69±0,09	0,597
ИМТ, ед	28,7 (25;32)	28,4 (25;33)	0,701
Женский пол, n (%)	27 (50%)	34 (55,7%)	0,732
Давность заболевания, дни	14 (5;28)	12 (4;25)	0,560
Престентирование, n (%)	35 (64,8%)	3 (4,9%)	<0,001
Исходная анемия, n (%)	15 (27,7%)	11 (18,0%)	0,322
РИРХ, n (%)	24 (44,4%)	34 (55,7%)	0,486

Продолжение таблицы 6.1

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	25 (46,2%)	23 (37,7%)	0,550
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (37%)	29 (47,5%)	0,469
Сахарный диабет, n (%)	7 (12,9%)	7 (11,4%)	0,829
Рак мочевых путей, анамнез, n (%)	2 (3,7%)	3 (4,9%)	0,760
Кисты почек, n (%)	5 (9,2%)	6 (9,8%)	0,924
Хроническая мочевиная инфекция, n (%)	17 (31,4%)	27 (44,2%)	0,345
Площадь самого крупного конкремента, мм ²	130 (90;196)	130 (96;228)	0,768
Плотность НУ, ед	909 (\pm 383)	917 (\pm 365)	0,906
Конкремент >20 мм, n (%)	15 (27,7%)	15 (24,5%)	0,766
Более одного конкремента, n (%)	23 (42,5%)	29 (47,5%)	0,743
Оксалат кальция моногидрат, n (%)	19 (35,1%)	14 (22,9%)	0,282
Оксалат кальция дигидрат, n (%)	18 (33,3%)	27 (44,2%)	0,426

Примечание: РИРХ – ретроградная интратренальная нефролитотрипсия; ИМТ – индекс массы тела; НУ – единицы Хаунсфилда

Таким образом, при анализе основных характеристик пациентов групп сравнения установлена их однородность ($p > 0,05$) по исходному соматическому и параметрическому статусу. Отмечается существенное преобладание по количеству престентирований в группе по стандартному протоколу ($p < 0,001$).

Диагностические методы

При обследовании были использованы анамнестические (с целью установления давности заболевания, сопутствующих болезней и прочее), клинические, биохимические, ультразвуковые, томографические, рентгенологические, эндоскопические, спектрометрические методы исследования.

Для уточнения характера и степени патологических изменений в мочевыделительной системе, для оценки плотности и размеров конкрементов выполняли МСКТ исследование.

Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли. Данные оценки субъективного состояния интерпретировались следующим образом: 0–1 балл – боли нет; 2–3 балла – легкая боль; 4–5 баллов – умеренная непостоянная боль; 6–7 баллов – умеренная постоянная боль; 8–9 баллов – сильная боль; 10 баллов – невыносимая боль.

Перед удалением уретрального катетера, нефростомы, стента выполнялась УЗИ для установления возможных урогематом. Не ранее, чем через месяц от момента операции и не позднее двух месяцев для оценки SFR проводилась первая контрольная МСКТ.

По достижении трехмесячного периода после операции все пациенты не реже чем один раз в полгода – год проходили установленную протоколом исследования стандартную оценку состояния: консультацию уролога, клинические анализы крови и мочи, УЗИ МВС. Один раз в год выполнялась МСКТ. Фиксировали жалобы пациентов.

Эффективность проведенного лечения оценивали по нескольким критериям: свобода почки от камней, свобода почки от камней (SFR), свобода от реоперации, свобода от осложнений > II класса по Clavian-Dindo. SFR оценивался дуплексно: фрагменты >1 мм и фрагменты >2 мм.

Отдельно производилась оценка периоперационного периода: госпитальный период, общий срок нетрудоспособность, функциональный статус в послеоперационном периоде (боль, температура и т. п.).

Не производилась оценка экономической эффективности лечения.

Статистический анализ

Анализ исходных данных и результатов хирургического лечения осуществляли с помощью программ «STATISTICA для Windows версия 12.0» (Statsoft, Inc, США), «SPSS Statistics версия 23.0» (IBM, США) и «Stata версия 17.0» (StataCorp, США).

Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левена.

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы: вычисление средних значений и стандартных отклонений; для количественных признаков с распределением отличным от нормального и качественных

порядковых признаков использовались непараметрические методы – вычисление медиан и соответствующий интервал между 25 и 75 процентилями (Q1;Q3); для качественных номинальных признаков – относительные частоты в процентах.

Для определения достоверности различий парных сравнений применялся: в группах номинальных данных - непараметрический критерий МакНемара; в группах порядковых данных – непараметрический критерий знаков Уилкоксона; в группах непрерывных данных – парный t-критерий (при нормальном распределении признака), или непараметрический критерий знаков Уилкоксона (при распределении отличным от нормального).

Для определения достоверности различий межгрупповых (независимых) сравнений применялся: в группах номинальных данных – критерий хи-квадрат; в группах порядковых данных – непараметрический U-критерий Манна-Уитни; в группах непрерывных данных – критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при распределении отличным от нормального).

При сравнении трех независимых групп по одному количественному признаку использовались методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений.

Сравнительный анализ кривых свободы от реоперации проводился с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплан-Мейер.

Регрессионный анализ предикторных переменных производился в программе «Stata версия 17.0» (StataCorp LP). Для выявления предикторных переменных при бинарной переменной отклика использовались простая и множественная логистическая регрессия. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного

события. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$ (исключение – множественная логистическая регрессия).

Протокол лечения

При проведении исследования для обеих основных групп пациентов применяли универсальный протокол ускоренного выздоровления при планируемом эндоурологическом вмешательстве на почке по поводу мочекаменной болезни.

Схема протокола представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Схема протокола ускоренного выздоровления при планировании эндоурологической операции по поводу конкрементов почек

Протокол ускоренного выздоровления при нефролитолазии:		
Дооперационный период	Интраоперационный период	Послеоперационный период
Информирование пациента о заболевании, вариантах лечения и возможных исходах с указанием усредненной эффективности, рисках развития осложнений, типичном послеоперационном состоянии, сроках катетеризации, госпитализации, возможных методах преабилитации и дальнейших методах реабилитации	Предпочтительный метод анестезии – регионарная анестезия/применение мультимодальной анестезии	Раннее употребление жидкости (через 2–3 часа после операции) и пищи (через 6 часов после операции)
Концепция одного дня – пациент проходит большую часть предоперационных обследований в один день, без необходимости многократной повторной подготовки. Очередность исследований и обследований оптимизируется и сортируется для достижения искомого итога.		

Продолжение таблицы 6.2

<p>Строгая оценка показаний для хирургического лечения: Симптоматические конкременты Хроническая мочевиная инфекция Конкременты >5 мм Прогрессивный рост размеров Обструктивные нарушения Рецидивирующее течение</p>	<p>Подогрев пациента во время операции с контролем нормотермии</p>	<p>Ранняя активизация (через 2–4 часа после операции, после оценки анестезиологом и урологом)</p>
<p>Оценка возможности соблюдения протокола пациентом и выполнимость его в лечебном учреждении</p>	<p>Подогрев инфузионных растворов и ингаляционных газов</p>	<p>Лечебная физкультура (дыхательная гимнастика, ходьба и другие упражнения)</p>
<p>Профилактическое назначение антигистаминных и антацидных препаратов</p>	<p>РИРХ или мини-(микро)ЧПНЛ с применением гибких эндоскопов для ревизии собирательной системы почки</p>	<p>Мультимодальная профилактика тошноты и рвоты (дексаметазон 4мг, ондансетрон)</p>
<p>Отказ от предоперационной седации. Премедикация по схеме: Целекоксиб 100 мг, габапентин 600 мг, дексаметазон 10 мг</p>	<p>Использование кожухов малого диаметра (до 11/13–12/14Fr при РИРХ; до 14Fr при ЧПНЛ)</p>	<p>Ранний УЗИ контроль с целью исключения урогематом в первые 3–6 часов после операции</p>
<p>Преабилитация по показаниям: Возраст Ожирение Истощение Саркопения Нарушение толерантности к углеводам либо сахарный диабет</p>	<p>Применение лазера в режиме низкой мощности (до 10Вт)</p>	<p>Удаление уретрального катетера, мочеточникового катетера, нефростомы, стента после выполнения УЗИ контроля не позднее третьих (для ЧПНЛ) и первых (после РИРХ) суток после операции, с последующей повторной оценкой</p>
<p>Предоперационная антибактериальная терапия по показаниям: Наличие скрытой или явной инфекции мочеполовой системы (по результатам бактериологического исследования) [1].</p>	<p>Обеспечение адекватного оттока жидкости из собирательной системы почки</p>	<p>Применение гемостатических препаратов (транексамовая кислота) при интраоперационном или выявленном послеоперационном кровотечении</p>

Продолжение таблицы 6.2

Мультидисциплинарный осмотр пациентов: Уролог Анестезиолог Терапевт/Кардиолог Рентгенолог И другие специалисты по необходимости	Отказ от применения кожухов при единичных конкрементах <10 мм при РИРХ/заведение эндоскопа по струне	Продолжение профилактики тромбоэмболических осложнений компрессией нижних конечностей и применением низкомолекулярных гепаринов
Выполнение МСКТ/МРТ мочевого системы, с 3D-моделированием и контрастированием для оценки безопасного доступа	Использование уретральных катетеров 12-14Ch	Мультимодальная анальгезия с целью контроля боли (НПВС, ацетаминофен) Применение альфа-адреноблокаторов
Углеводная загрузка (при отсутствии противопоказаний) жидкости в объеме до 400 мл за 2–3 часа до операции	Введение транексамовой кислоты перед пункцией при проведении ЧПНЛ	Использование жевательной резинки в первые и вторые сутки после операции
Последний прием твердой пищи при операции в утренние часы в 22 часа накануне, при операции в послеобеденное время – не позднее, чем за 6 часов до операции	Отказ от нефростомии/стентирования при возможности	Контроль показателей крови и мочи в первые сутки после операции
Антибиотикопрофилактика за 60 минут до операции препаратами цефалоспоринов 3-го поколения при отрицательном результате культурального исследования мочи	Пониженное давление жидкости в почке, использование активного/пассивного оттока	Строгий контроль гликемии у пациентов с нарушением толерантности к углеводам и сахарным диабетом
Отказ от бритья операционного поля	Клеевая повязка на кожу	Подробное обсуждение поведения пациента и плана реабилитации перед выпиской
Подготовка кишечника с помощью слабительных препаратов либо однократно микроклизмы/отказ от подготовки при самостоятельном регулярном стуле	Интраоперационная эвулемия	Подробные письменные инструкции в выписных документах

Продолжение таблицы 6.2

Профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью компрессии нижних конечностей и назначением низкомолекулярных гепаринов	Герметичный косметический шов кожи без свободных концов и узлов на коже, клеевые повязки при ЧПНЛ	Строгий план контрольных осмотров в послеоперационном периоде
Отказ от механического очищения кишечника	Применение фиксирующих повязок для нефростом	Строгое соблюдение послеоперационной гигиены половых органов и ран (пациенту рекомендован гигиенический душ ежедневно с первых суток без дополнительной обработки)
Отказ от прстентирование/прекатетеризации	Промывание ЧЛС после литотрипсии	Выписка из стационара в течение 1–3 суток после операции с переводом пациента на амбулаторное наблюдение или установление выздоровления

Окончательный выбор метода хирургического лечения принимался до операции методом рандомизации. Время операции оценивалось от момента начала (в т. ч. репозиции пациента) до полного окончания всех действий хирургической бригады. Для литотрипсии использовался тулиевый волоконный лазер с режимом мощности до 10Вт. Лазерное волокно до 200 мкм при использовании гибкого эндоскопа, для ЧПНЛ при использовании ригидного нефроскопа – до 400 мкм. При применении обоих способов по окончании операции выполнялась пиелоуретрография для оценки необходимости стентирования почки/нефростомии.

Применялись основные виды операций: мини-ЧПНЛ с кожухами до 14 Fr, при множественных и крупных конкрементах – гибкой оптикой (с целью отказа от мультидоступов и для поиска возможных резидуальных фрагментов). Пункция осуществлялась под ЭОП и УЗ-контролем, с предварительным планированием

трассы по итогам МСКТ-ангиографии. Нефростомия выполнялась в большинстве случаев на срок от 1 до 3 суток. Tubeless в ситуации единичных, неинфицированных камней, с достижением интраоперационного гемостаза.

РИРХ выполнялся под контролем ЭОП, при отказе от установки кожуха эндоскоп проводился в почку по проводнику (метод двух струн). При отсутствии признаков перфорации или миграции фрагментов, почка не дренировалась, либо устанавливался мочеточниковый катетер сроком до 12 часов от момента операции. В иных ситуациях – мочеточниковый стент.

После операции всех пациентов переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации, где они находились в течение 2–3 часов. Всем пациентам обеих групп использовалась мультимодальная анальгезия, проводили профилактику тромбозомболических осложнений (низкомолекулярные гепарины и компрессия нижних конечностей), защиту от стресс-язв (блокаторы протоновой помпы). Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли в первые сутки после хирургического лечения.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: малый размер выборки, средний период послеоперационного наблюдения менее двух лет, смешение различных хирургических техник в рамках применения протокола (ЧПНЛ, РИРХ).

6.3 Результаты

Ближайшие результаты

Для оценки ближайших результатов хирургического лечения нефролитиаза в группах I (Стандартный протокол) и II (ПУВ) проведен сравнительный анализ послеоперационных параметров состояния пациентов и конечных результатов исследования.

В послеоперационном периоде случаев летальности и анестезиологического пособия в обеих группах не зафиксировано. Потребности в искусственной вентиляции легких или проведении дыхательной поддержки не возникло ни в одном случае в группах сравнения. Сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки, также не была зафиксирована ни в одном наблюдении. Все зарегистрированные осложнения соответствовали I-IIIb классам по Clavien-Dindo в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов [436, 554]. Зафиксировано одно осложнение IIIb в группе I, связанное с нарастающей паранефральной гематомой.

Выполнен хронометрический анализ операционного периода. Среднее значение продолжительности оперативного вмешательства у пациентов в группах I и II составило $70,7 \pm 27$ и $69,3 \pm 26$ минут, соответственно ($p = 0,781$). Время непосредственно литотрипсии и эвакуации фрагментов для I и II составило 45 ± 25 и 44 ± 23 минут, соответственно ($p = 0,915$).

В таблице 6.3 представлена сравнительная характеристика показателей послеоперационного состояния пациентов.

Таблица 6.3 - Сравнительные данные результатов лечения

Показатель	Группа I Стандартный (n = 54)	Группа II ПУВ (n = 61)	P
Осложнения по Clavien-Dindo, n (%):			
I класс	13 (24%)	15(24,5%)	0,960
II класс	11 (20,3%)	8 (13,1%)	0,376
IIIa класс	5 (9,2%)	3 (4,9%)	0,394
IIIb класс	1 (1,8%)	0 (0%)	0,290
Миграция фрагментов конкрементов, n (%)	8 (14,8%)	9 (14,7%)	0,993
Паранефральная гематома >100 ml, n (%)	3 (5,5%)	1 (1,6%)	0,269
Переливание компонентов крови, n (%)	5 (9,2%)	2 (3,2%)	0,208
Послеоперационная гематурия <1POD, n (%)	14 (25,9%)	13 (21,3%)	0,646
Фебрилитет POD1, n (%)	11 (20,3%)	3 (4,9%)	0,025
Пиелонефрит после операции, n (%)	10 (18,5%)	7 (11,4%)	0,360
Стентирование\нефростомия, n (%)	48 (88,8%)	24 (39,3%)	0,008
Сроки катетеризации почки\нефростомии, дни	5(4;6)	1 (1;3)	<0,001

Продолжение таблицы 6.3

Перфорация/ранение слизистой, n (%)	5 (9,2%)	2 (3,2%)	0,911
Реоперация, n (%)	3 (5,5%)	2 (3,2%)	0,208
Постоянный болевой синдром (VAS более 5 баллов) POD1, n (%)	39 (72,2%)	22 (36,0%)	0,031
Уровень послеоперационной боли POD1, баллы	6 (5;7)	5 (4;6)	<0,001
Средняя продолжительность госпитализации, койко-день	8 (6;10)	1 (1;3)	<0,001
1-day пребывание, n (%)	0 (0%)	24 (39,3%)	<0,001
Общее время, затраченное на лечение, дни	23 (22;24)	5 (1;10)	<0,001
SFR >1 мм, n (%)	47 (87,0%)	55 (90,1%)	0,897
SFR >2 мм, n (%)	48 (88,8%)	57 (93,4%)	0,853

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; SFR – полное освобождение почки от камней; POD – послеоперационный день

При анализе результатов исследования установлено, что в обеих группах сравнения значимые послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo ≥ 3) в раннем и позднем периодах развивались редко ($p > 0,05$). По общему уровню осложнений нет достоверной разницы в группах ($p > 0,05$).

Проведен сравнительный межгрупповой анализ этих показателей. Отмечена сопоставимость групп по результатам объективного обследования в послеоперационном периоде ($p > 0,05$) и значимое различие в послеоперационном статусе (боль, температура тела) и продолжительности лечения ($p < 0,05$).

С целью изучения исходов и оценки равенства хирургических способов выполнен субгрупповой анализ исходов между РИРХ и ЧПНЛ. В таблице 6.4 представлена сравнительная характеристика показателей послеоперационного состояния пациентов.

Таблица 6.4 - Сравнительные данные результатов лечения РИРХ и ЧПНЛ

Показатель	Группа I ЧПНЛ (n = 81)	Группа II РИРХ (n = 34)	P
Осложнения по Clavien-Dindo, n (%):			
II класс	16 (19,7%)	2 (5,8%)	0,101
IIIa класс	7 (8,6%)	1 (2,9%)	0,301
IIIb класс	1 (1,2%)	0 (0%)	0,517

Продолжение таблицы 6.4

Миграция фрагментов конкрементов, n (%)	17 (20,9%)	0 (0%)	0,009
Паранефральная гематома >100 ml, n (%)	4 (4,9%)	0 (0%)	0,198
Переливание компонентов крови, n (%)	7 (8,6%)	0 (0%)	0,090
Послеоперационная гематурия <1POD, n (%)	18 (22,2%)	0 (0%)	0,007
Фебрилитет POD1, n (%)	13 (16,0%)	1 (2,9%)	0,074
Пиелонефрит после операции, n (%)	16 (19,7%)	1 (2,9%)	0,039
Сроки катетеризации почки\нефростомии, дни	4(4;5)	1 (1;2)	<0,001
Перфорация/ранение слизистой, n (%)	6 (7,4%)	1 (2,9%)	0,385
Реоперация, n (%)	5 (6,1%)	0 (0%)	0,151
Постоянный болевой синдром (VAS более 5 баллов) POD1, n (%)	60 (74,0%)	1 (2,9%)	<0,001
Уровень послеоперационной боли POD1, баллы	5 (6;7)	4 (4;5)	<0,001
Средняя продолжительность госпитализации, койко-день	6 (4;10)	1 (1;1)	<0,001
1-day пребывание, n (%)	0 (0%)	24 (70,5%)	<0,001
Общее время, затраченное на лечение, дни	22 (14;24)	1 (1;2)	0,011
SFR >1 мм, n (%)	71 (87,6%)	31 (91,1%)	0,894

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; SFR – полное освобождение почки от камней; POD – послеоперационный день

По данным анализа установлено, что не было существенного различия в осложнениях II и III классов между РИРХ и ЧПНЛ. При выполнении ЧПНЛ с большей вероятностью развивался послеоперационный пиелонефрит ($p=0,039$), и встречались случаи послеоперационной гематурии ($p=0,007$) и миграции фрагментов конкрементов в мочеточник ($p=0,009$). Выполнение РИРХ сопровождается достоверно меньшим послеоперационным болевым синдромом и приводит к скорейшему выздоровлению ($p<0,001$). Следовательно, при общей сопоставимости результатов хирургическое лечение методом ретроградной интратенальной нефролитотрипсии в большей мере соответствует концепции ускоренного выздоровления. Данный вывод подтверждается данными логистического анализа в таблице 6.5.

Сведения о предикторных факторах возникновения послеоперационных осложнений (однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, в таблицу включены признаки с уровнем $\chi^2 >5$ и $p <0,05$) представлены в

таблице 6.5. Отбор предикторных переменных осуществляли по исходным и ближайшим параметрам (всего более 130), метод отбора пошаговый.

Выполнено построение прогностической модели развития послеоперационных осложнений. Следует отметить, что развитие осложнений Шв классов носило единичный характер. Таким образом, однофакторный логистический регрессионный анализ этих показателей не выявил статистически значимой взаимосвязи с периоперационными параметрами ($p > 0,05$) в группах сравнения.

Для определения предикторов развития послеоперационных осложнений и вероятности наличия резидуальных конкрементов проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ.

Таблица 6.5 - Предикторы послеоперационных осложнений

Осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде	Признак	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ	
		χ^2	ОР (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Резидуальный конкремент. Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 47,07$; $p < 0,0001$; $pR2=0,528$	Время операции, +1 мин	6,91	1,02	0,009	1,13(0,74;	0,5
	Время литотрипсии, +1 мин	6,27	(1,0;1,04)	0,012	1,71)	50
	Литотрипсия >1 часа	5,42	1,02	0,017	0,9(0,59;1,38)	0,6
	Площадь конкремента, +1 мм2	5,30	(1,0;1,04)	0,017	38)	56
	Конкремент >500 мм2	4,38	3,98	0,028	0,2(0,59;1,38)	0,3
	Кисты почек	4,42	(1,28;12,4)	0,025	38)	19
	Гематурия интраоперационная	15,08	1,002(1,0;1,004)	<0,001	0,99(0,98;1,0)	0,9
	Любая миграция фрагментов	33,56	4,04	<0,001	2,37(0,01;477)	0,7
			(1,16;14,0)	01	477)	49
			4,83		23,3(1,85;294)	0,0
			(1,21;19,1)		294)	15
			9,76		1,90(0,19;19,0)	0,5
		(2,95;32,2)		19,0)	82	
		43,0		83,3(5,4;1284)	0,0	
		(10,5;176)		284)	02	

Продолжение таблицы 6.5

Реоперация. Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 22,74$; $p < 0,0001$; $pR2=0,552$	Рецидивирующая почечная колика	5,12	8,81	0,022	размах	0,9
	Послеоперационный пиелонефрит	11,42	(1,36;56,9)	0,003	размах	86
	Ранение слизистой/перфорация	20,22	29,8	<0,0	44,7(2,79;	0,9
	Послеоперационная лихорадка	13,85	(3,0;287,8)	01	716)	98
				142(12,0;1692)	0,001	размах
Гематурия после операции Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 71,07$; $p < 0,0001$; $pR2=0,567$	Хроническая мочевая инфекция	15,18	5,98(2,32(15,4)	<0,0	12,3(2,48;	0,002
	Перфорация или ранение	13,20	4)	01	61,3)	0,009
	Любая миграция фрагментов	32,79	24,8(2,83;217)	0,004	166(3,64;7618)	0,000
	Резидуальные фрагменты	15,08)	<0,0	618)	0,017
	ВАШ >5 баллов, POD1	20,40	30,5(7,7;120,8)	01	13,0(1,58;106)	0,2
	Ретроградная нефролитотрипсия	15,48	9,76(2,95;32,2)	01	5,03(0,37;67,8)	23
	Перкутанная нефролитотрипсия	15,48	11,02(3,08;39,3)	<0,0	2,32(0,41;12,9)	0,3
			0,11(0,03;0,42)	0,001	-	-
			8,37(2,34;29,8)	0,001	16,9(1,41;204)	0,026
	Послеоперационный пиелонефрит Многофакторная логит-регрессия: $\chi^2 = 41,23$; $p < 0,0001$; $pR2=0,517$	Рецидивирующая почечная колика	4,30	3,56(1,12;11,3)	0,031	7,3(0,901;
Престентирование		4,09	3)	0,049	60,1)	62
Сахарный диабет		4,46	3,28(1,00;10,7)	0,026	5,41(0,86;	0,0
Послеоперационная гематурия		32,79	7)	<0,0	34,01)	72
Ранение слизистой/перфорация		12,63	4,12(1,18;14,3)	01	1,02(0,07;	0,9
Реоперация		11,42	3)	0,001	14,1)	82
Переливание компонентов крови		19,52	30,5(7,7;120,8)	0,003	29,3(2,77;	0,005
Любая миграция фрагментов		12,72	8)	<0,0	311)	0,000
ВАШ, +1 балл		7,46	20(3,48;114,6)	01	46,5(0,87;	0,0
)	0,000	2487)	59
		29,84(3,09;287)	4	-	-	
		7)	0,015	-	-	
		52,9(5,82;480)		1,85(0,24;	0,5	
)		13,7)	46	
		8,79(2,71;28,4)		1,21(0,53;	0,6	
		4)		2,77)	41	
		5,06(1,36;18,7)				

Продолжение таблицы 6.5

Послеоперационный болевой синдром, >5 баллов по шкале ВАШ Многофакторная логит-регрессия $\chi^2 = 37,19$; $p < 0,0001$; $pR2=0,233$	Протокол ускоренного выздоровления	15,42 10,17	0,21(0,09;0,47)	<0,001	0,22(0,09; 0,54)	0,001
	Увеличение опыта хирурга	6,76	0,63(0,47;0,85)	0,002	0,70(0,49; 0,98)	0,043
	Престентирование	11,19	5)	0,011	0,98)	43
	Миграция фрагментов	10,70	3,02(1,29;7,06)	0,006	-	-
	Послеоперационная лихорадка		8,47(1,83;39,06)	0,016	5,28(0,96; 28,8)	0,055
			12,9(1,62;103,5)		9,25(1,04; 81,9)	0,046

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли; POD – послеоперационный день

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для резидуальных фрагментов конкрементов установлена прогностическая значимость любой интраоперационной миграции фрагментов (ОШ 83,3; 95% ДИ 5,4;1284; $p = 0,002$) и сопутствующих кист почек (ОШ 23,3; 95% ДИ 1,85;294; $p = 0,015$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,93$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 6.2. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 94,42; $p=0,213$). Чувствительность и специфичность теста 73,33% и 96,00% соответственно. Общий уровень достоверности 93,04%.

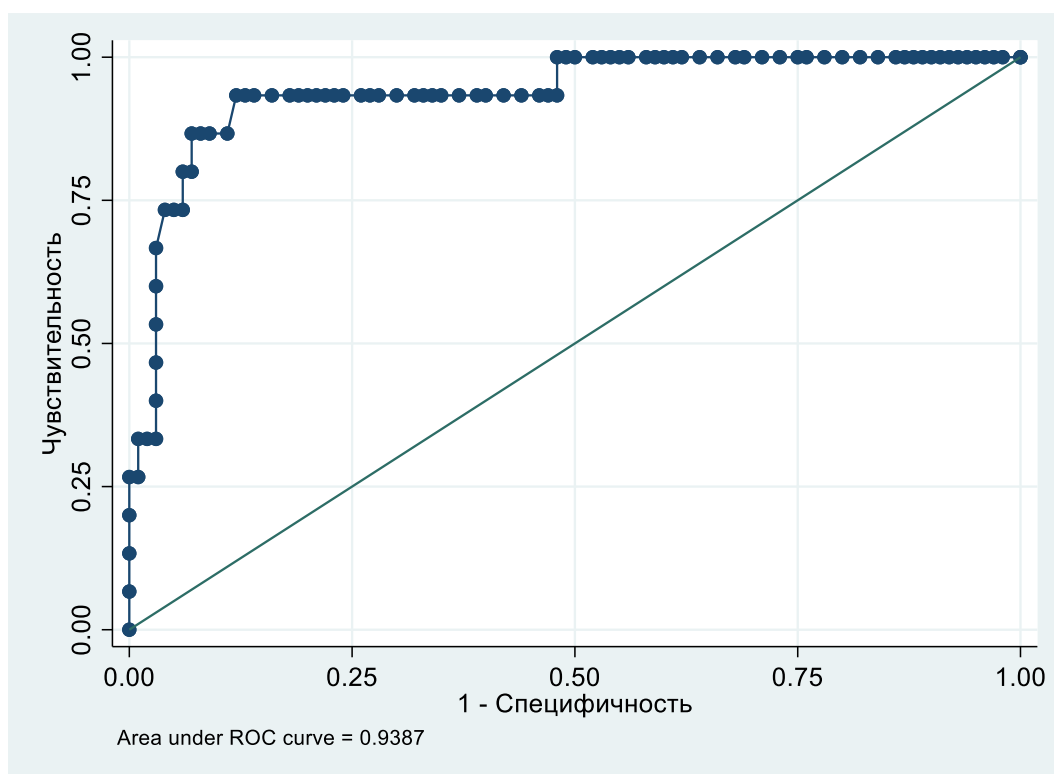


Рисунок 6.2 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов резидуальных фрагментов конкрементов.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для реоперации установлена прогностическая значимость ранения или перфорации мочевых путей (ОШ 44,7; 95% ДИ 2,79;716; $p = 0,007$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,97$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 6.3. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 2,71; $p=0,199$). Чувствительность и специфичность теста 60,00% и 98,18% соответственно. Общий уровень достоверности 96,52%.

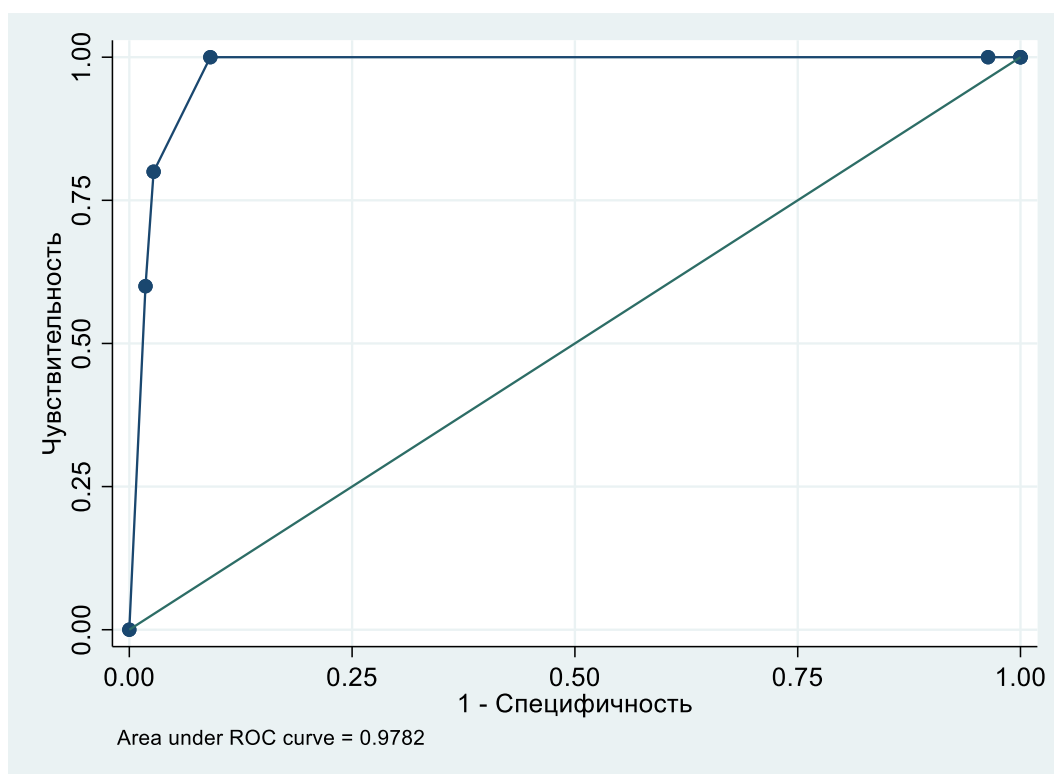


Рисунок 6.3 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов реоперации.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для послеоперационной гематурии установлена прогностическая значимость хронической мочевой инфекции (ОШ 12,35; 95% ДИ 2,48;61,3; $p = 0,002$), ранения или перфорации мочевых путей (ОШ 166,6; 95% ДИ 3,64;7618; $p = 0,009$), интраоперационной миграции фрагментов конкремента (ОШ 13,02; 95% ДИ 1,58;106,9; $p = 0,017$) и перкутанной нефролитотрипсии (ОШ 16,9; 95% ДИ 1,41;204; $p = 0,026$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,94$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 6.4. Проверка на пригодность логистической модели показывает отличную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 7,49; $p=0,942$). Чувствительность и специфичность теста 62,96% и 97,73% соответственно. Общий уровень достоверности 89,57%.

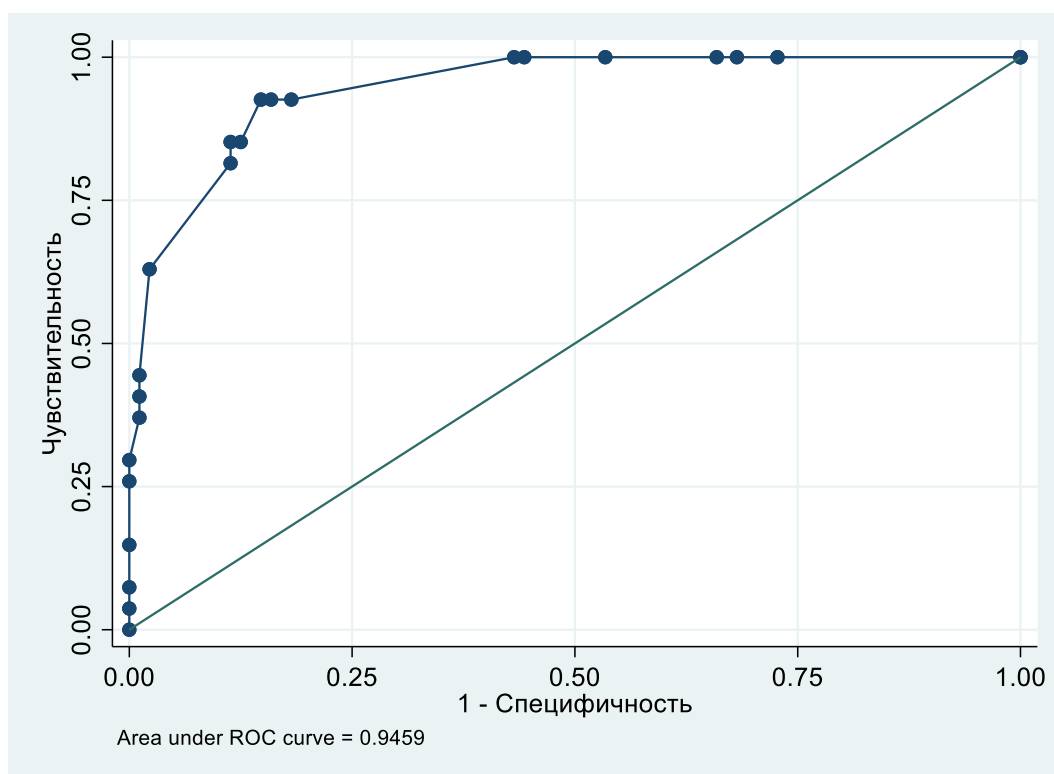


Рисунок 6.4 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов послеоперационной гематурии.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для послеоперационного пиелонефрита установлена прогностическая значимость послеоперационной гематурии (ОШ 29,39; 95% ДИ 2,77;311,5; $p = 0,005$).

Получена модель с отличной прогностической ценностью ($AUC = 0,92$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 6.5. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 96,49; $p=0,198$). Чувствительность и специфичность теста 71,43% и 95,12% соответственно. Общий уровень достоверности 91,67%.

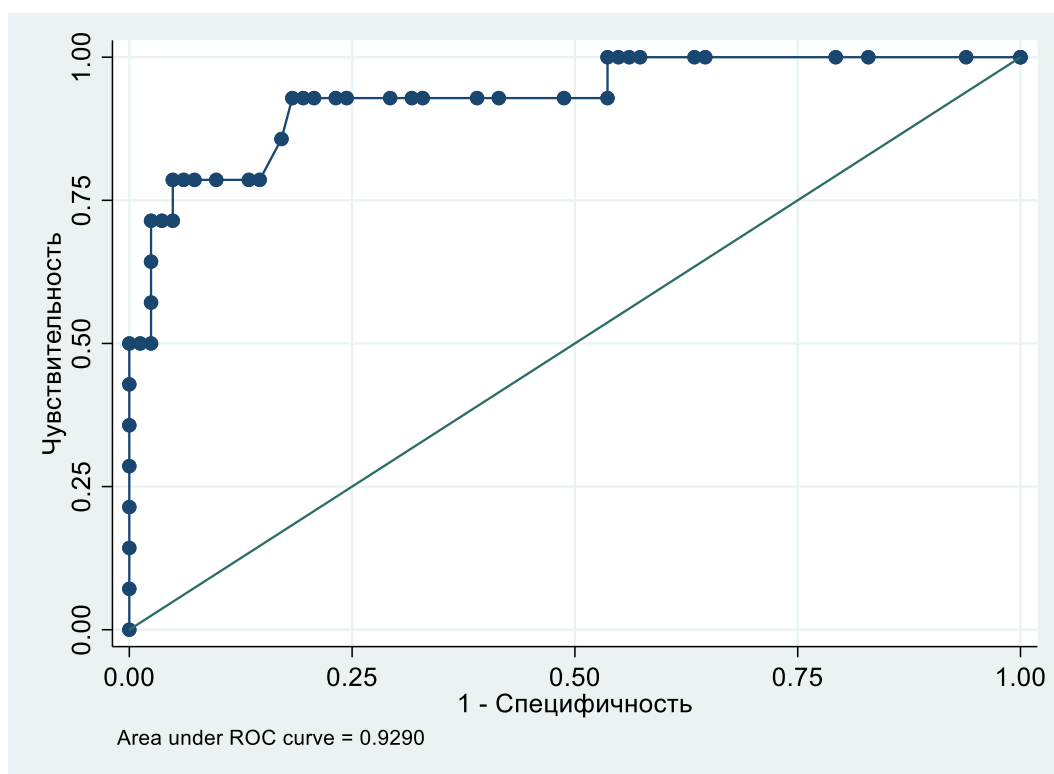


Рисунок 6.5 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов послеоперационного пиелонефрита.

При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа для послеоперационного пиелонефрита установлена прогностическая значимость послеоперационной лихорадки (ОШ 9,25; 95% ДИ 1,04;81,9; $p = 0,046$), а также протективную значимость применения протокола ускоренного выздоровления (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,093;0,552; $p = 0,001$) и возрастания опыта оперирующего хирурга (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,49;0,98 $p = 0,043$).

Получена модель с очень хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,81$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 6.6. Проверка на пригодность логистической модели показывает удовлетворительную подгонку модели (χ^2 Пирсона = 41,44; $p=0,313$). Чувствительность и специфичность теста 75,41% и 68,52% соответственно. Общий уровень достоверности 72,17%.

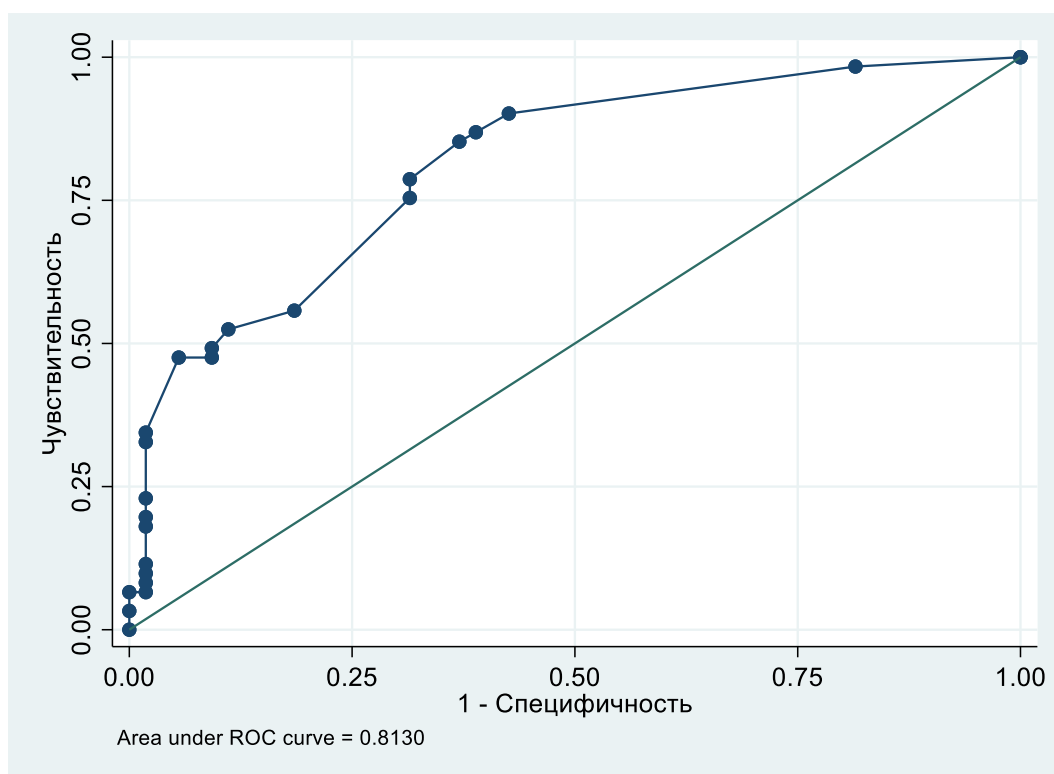


Рисунок 6.6 – ROC-кривая для многофакторной логит-регрессии предикторов послеоперационного болевого синдрома ВАШ>5 баллов.

Отдаленные результаты

Отдаленные результаты хирургического лечения оценивали по данным контрольных точек обследования согласно протоколу. Общие результаты по данным последнего наблюдения среди I и II групп соответственно: успешные первичные по SFR >1mm, 47 (87%) vs 55 (90,1%) ($p=0,897$); рецидив (среди SFR<1 мм) 7 (12,9%) vs 5 (8,1%) ($p=0,452$).

Средний срок клинических наблюдений оказался сопоставим для обеих групп ($p=0,359$) и составил 233 дня с 95% ДИ 105–136 дней, максимальный срок – 664 дня. Для пациентов I группы средний срок наблюдений составил 242 дней с 95%ДИ 117–145 дней (максимальный период 660 дней). Для пациентов II группы средний срок наблюдений составил 225 дня с 95%ДИ 102–147 дней (максимальный период 664 дней).

В отдаленном послеоперационном периоде случаев общей летальности среди пациентов обеих групп не зафиксировано, в связи с чем анализ выживаемости не проводился. Анализ зависимости летальности от общехирургических технических причин также не выполняли в связи с отсутствием таковой. Выживаемость по

обоим параметрам для обеих группы составила 100% за весь период наблюдения. В отдаленном послеоперационном периоде значимых осложнений не выявлено.

Под рецидивом понимают только вновь выявленные конкременты у пациентов с подтвержденным полным освобождением почки от камней в результате операции (SFR >1 мм).

Значения оценок Каплана-Мейера свободы от истинного рецидива камнеобразования в I группе оказались равными $93,9 \pm 3,43\%$ в течение первых шести месяцев (95% ДИ 82,1;98,0%) и через два года – $76,9 \pm 8,58\%$ (95% ДИ 54,7;89,2%). Эти показатели у пациентов II группы в течение первых шести месяцев были равны $92,4 \pm 3,6\%$ (95% ДИ 81,0;97,2%) и через два года – $84,1 \pm 6,5\%$ (95% ДИ 66,0;93,1%)

Статистическая однородность отношения правдоподобия (Likelihood-ratio test statistic of homogeneity) сопоставима ($p=0,700$; $\chi^2=0,14$). Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий ($p=0,742$; $\chi^2=0,11$) по частоте рецидива за весь период наблюдения, что графически выражено по методу Каплана-Мейера на рисунке 6.7.

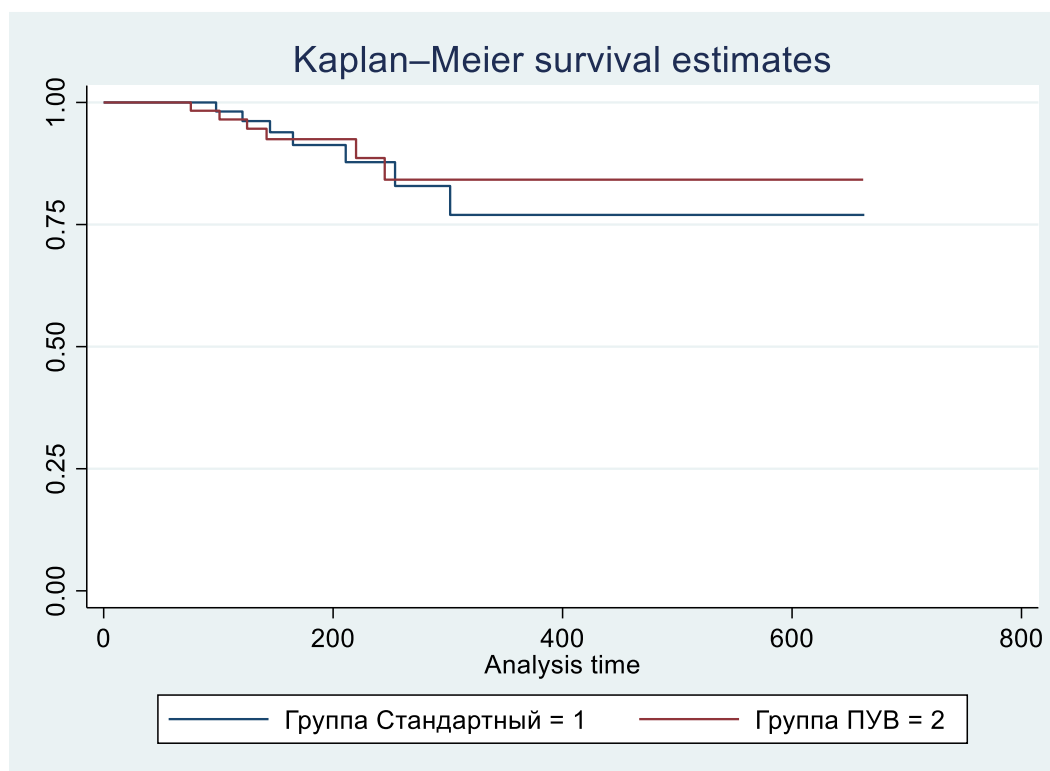


Рисунок 6.7 – Свобода от рецидива камнеобразования в группах исследования по методу Каплан-Мейера.

Отбор предикторных переменных осуществлялся по исходным параметрам, а также по параметрам контроля в послеоперационном периоде. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск рецидива представлена в таблице 6.6.

Таблица 6.6 - Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Переменная	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса, $\chi^2 = 18,35$; $p = 0,0025$	
	Вальда χ^2	ВР (95% ДИ)	P	ВР (95% ДИ)	p
Плотность конкремента > 600 НУ	3,96	0,31(0,105;0,94)	0,039	0,22(0,072;0,72)	0,012
Хроническая мочевиная инфекция	6,03	4,06(1,24;13,2)	0,020	1,49(0,27;8,25)	0,643
Послеоперационный пиелонефрит	10,92	6,86(2,30;20,4)	0,001	6,06(1,07;34,3)	0,042
Перфорация мочевых путей	5,13	5,94(1,62;21,7)	0,007	4,26(0,13;133)	0,409
Переливание компонентов крови	4,91	5,65(1,55;20,6)	0,009	0,38(0,01;13,9)	0,604

Примечание: НУ – единицы Хаунсфилда

Многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (выборка из $p < 0,05$) продемонстрировал значимость послеоперационного пиелонефрита (ВР 6,06; 95% ДИ 1,07;34,3; $p = 0,042$) и исходной плотности конкремента >600 НУ (ВР 0,22; 95% ДИ 0,072;0,72; $p = 0,012$) в прогнозировании возможного рецидива мочекаменной болезни.

6.4 Дискуссия

При выполнении сравниваемых методов лечения существуют типичные процедуры и осложнения. Стандарт оказания помощи включает выполнение прерентирования почки перед РИРХ на 1–2 недели. Процедура снижает риски развития осложнения и улучшает результаты [288, 538]. Однако имеются и противоречащие результаты: не установлено достоверной разницы в SFR (73% со

стентированием и 71% без него; $p=0,854$) или в продолжительности операции (70vs70 минут; $p=0,969$) [238]. Установка мочеточниковых кожухов (ureteral access sheaths) облегчает доступ в почку, снижает давление жидкости в собирательной системе почки, сокращает операционное время [478], однако увеличивает риски повреждения мочеточника [527] и не влияет в целом на исходы (SRF и риски развития стриктур в целом сопоставимы) [71]. Впрочем имеются данные и о существенном различии в исходах, с меньшим уровнем SFR и большим уровнем осложнений без прстентирования [288], и другие противоречивые варианты [451].

Противоречивые результаты побудили выполнить исследование с возможным отказом от прстентирования. Полученные результаты не продемонстрировали логической взаимосвязи между отказом от прстентирования и результатами.

SFR для РИРХ составляет около 91% при уровне осложнений Clavien-Dindo $\geq 3a$ равному 4,5%, Clavien-Dindo $\geq 3b$ менее 1% [221]. А общий уровень осложнений всех классов не превышает 25%. Цифровые эндоскопы демонстрируют меньшее время операции – 44 минуты против 55 минут в среднем для фиброэндоскопов [298].

Очевидным противопоказанием к ЧПНЛ, ограничивающим применение метода, является прием антикоагулянтов. Стандартными инструментами контроля пункции являются ультразвуковые и рентгеноскопические методы, а также более современный – вспомогательный прямой контроль с помощью гибкого эндоскопа. Оптимизация предоперационного обследования значимо не повлияла на вероятность кровотечения.

SFR значимо не отличается при выполнении ЧПНЛ и мини-ЧПНЛ [521]. При решении вопроса об установке нефростомы после выполнения ЧПНЛ необходимо учитывать особенности конкретного пациента, так как в неосложненных случаях возможен отказ от нефростомии («tubeless» ЧПНЛ), обеспечивающий ускоренное выздоровление [529]. Типичными осложнениями ЧПНЛ считаются лихорадка, кровотечения, урогематомы, повреждения полых органов и т. д. С общей частотой ко классам Clavien—Dindo: I – до 88%, II – 7%, III – 4,1%, IV-V – менее 1 % [283].

В представленном исследовании получены сходные с данными других авторов и мета-анализов исходы по SFR, развитию осложнений I–III классов, времени операции (литотрипсии). Проблема большего периода госпитализации, общего периода лечения и более выраженного болевого синдрома также соответствует ранним работам [68, 141, 244]. Возможным решением, позволяющим выровнять итоги и улучшить соответствие программе ускоренного выздоровления, является переход от мини-ЧПНЛ к микро-ЧПНЛ [482].

В целом, анализируя итоги сравнительных исследований ЧПНЛ и РИРХ, представленных разными авторами, обращает на себя внимание выраженный разброс показателей SFR, отсутствие четкой градуировки SFR по размеру учитываемых фрагментов, отсутствие четкого определения времени операции и выраженный его разброс, выраженная дисперсия уровня осложнений CDII-III классов. Вероятно, подобные различия обусловлены разными техническими условиями, опытом хирургической бригады и другими причинами. В целом собственный опыт демонстрирует большую простоту выполнения и удобство для пациентов РИРХ в сравнении с мини-ЧПНЛ.

Логистический анализ продемонстрировал взаимосвязь ряда независимых факторов в развитии неблагоприятных исходов. Увеличение времени операции, крупные конкременты, интраоперационное кровотечение вследствие выполнения доступа или ранения собирательной системы, миграция фрагментов конкремента, хроническая мочевиная инфекция, сахарный диабет – являются предикторами различных осложнений. Протективную роль продемонстрировало применение протокола ускоренного выздоровления и увеличение опыта хирурга. Прослеживается четкая взаимосвязь послеоперационной боли и лихорадки в первые сутки с развитием инфекционных осложнений.

Отличительными особенностями нашего исследования являются: проспективный набор пациентов, распределение по группам методом рандомизации; однородность групп по исходным характеристикам; обязательный диагностический алгоритм перед операцией и послеоперационный контроль для всех пациентов; углубленный статистический анализ исходов; описание алгоритма

ведения пациентов с подробным представлением материалов и результатов исследования.

Полученные результаты имеют практическую и научную значимость. Строгий характер исследования по протоколу, соответствие критериям GCP, четкое представление диагностических, хирургических и статистических приемов, конкретные и объективные параметры и выводы позволили получить достоверные результаты.

6.5 Заключение

1. Оба лечебных метода позволяют достичь освобождения почки от камней (SFR >1mm, 47(87%) vs 55(90,1%); $p=0,897$), и обладают высоким профилем безопасности без рисков увеличения летальности или рецидива. Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимых различий по частоте выживания ($p = 1$), или рецидива ($p=0,742$).

2. Межгрупповой анализ общего времени операции (и непосредственно литотрипсии) демонстрируют сходную продолжительность ($p>0,05$). Послеоперационные осложнения (по Clavien-Dindo) в раннем и позднем периодах развивались редко, и были сопоставимы ($p>0,05$).

3. Параметры функционального состояния и сроков лечения демонстрируют превосходство протокола ускоренного выздоровления перед стандартным протоколом лечения: менее выраженный болевой синдром ($p<0,001$), меньше вероятность развития послеоперационной лихорадки ($p=0,025$), меньше сроки дренирования ($p <0,001$), средняя продолжительность госпитализации и общее время, затраченное на лечение также меньше ($p <0,001$).

4. Логистический анализ продемонстрировал протективную роль применения протокола ускоренного выздоровления в уменьшении послеоперационной боли (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,093;0,552; $p = 0,001$).

ГЛАВА 7 МЕТА-АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

7.1 Мета-анализ данных

На основании полученных в исследовании итогов, с целью амплификации научных данных, выполнен мета-анализ результатов лечения. Выполнено сравнение результатов лечения между группами пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу и по программе ускоренного выздоровления на основании собственных, затем собственных и внешних данных.

Методология статистического анализа соответствует описанной в главе 2. Уровень значимости p для мета-анализов отличается от стандартных испытаний и составляет $p < 0,1$.

Среди 4 клинических исследований и 335 пациентов, включенных в мета-анализ, не выявлено существенных различий по возрасту или полу между группами ($p > 0,05$).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Нефролитотрипсия 2022	+	+	+	+	+	+	+
Нефрэктомия 2022	+	+	+	+	+	+	+
Пиелопластика 2022	+	+	+	+	+	+	+
Уретропластика 2022	+	+	+	+	+	+	+

Рисунок 7.1 – Характеристика предвзятости включенных исследований.

Учитывая методологию всех включенных исследований, проспективный слепой рандомизированный сравнительный характер, установлен низкий уровень предвзятости (рисунок 7.1). Оценка предвзятости выполнена двумя независимыми специалистами.

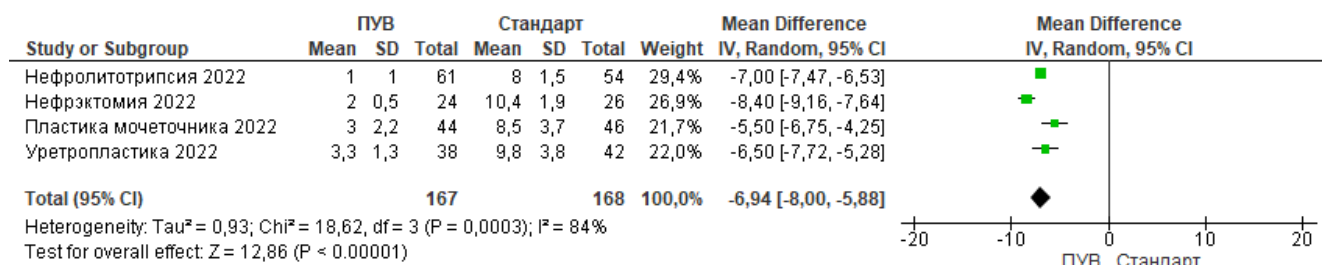


Рисунок 7.2 – Форест-диаграмма сравнения длительности госпитализации при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

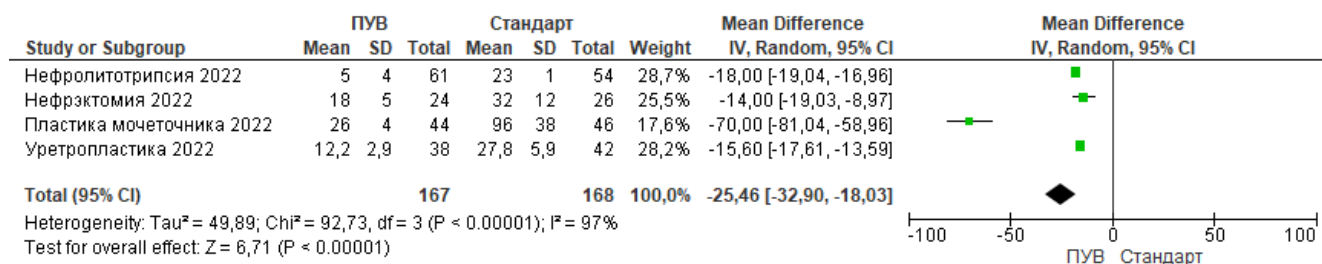


Рисунок 7.3 – Форест-диаграмма сравнения общего времени, затраченного на лечение при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

По результатам анализа (рисунки 7.2 и 7.3) установлена достоверная статистическая разница в продолжительности госпитализации и общем времени, затраченном на лечение: применение ПУВ позволяет значительно сократить сроки госпитализации ($p < 0,00001$). Отмечается высокая гетерогенность данных ($I^2 = 89\%$) вследствие значительного различия сроков госпитализации во включенных исследованиях. Средняя разница в длительности госпитализации составляет 7 дней (СР -6,94; ДИ95% -8,00; -5,88; $p < 0,00001$). Средняя разница во времени, затраченном на лечение, составляет 25 дней (СР -25,46; ДИ95% -32,9; -18,03; $p < 0,00001$).

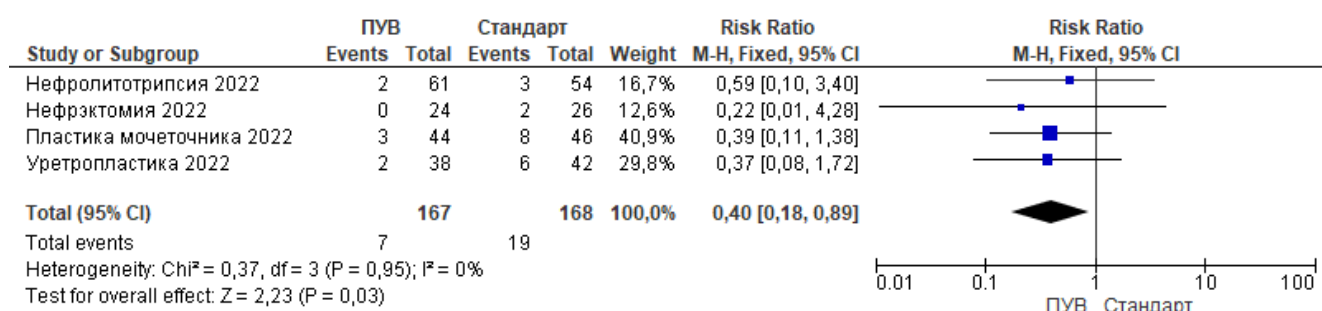


Рисунок 7.4 – Форест-диаграмма сравнения риска реоперации обращения при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

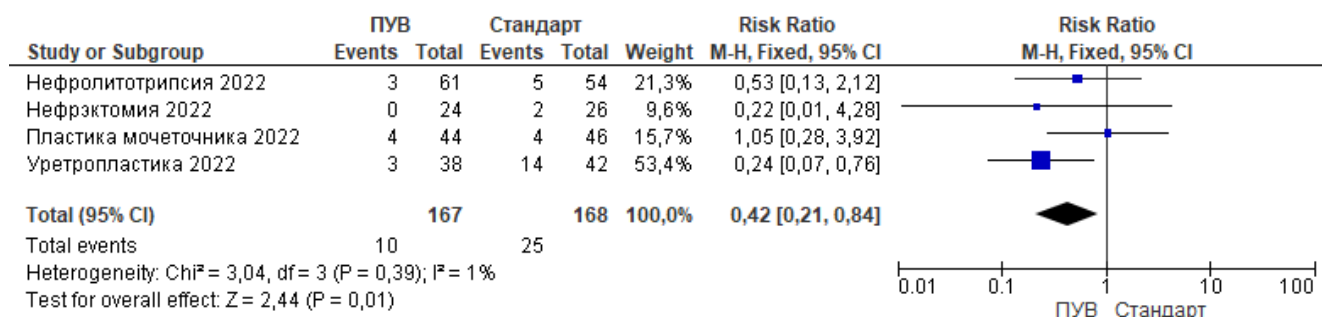


Рисунок 7.5 – Форест-диаграмма сравнения риска повторного обращения при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

Изменение протокола курации и сокращение сроков госпитализации приводит к сокращению риска реоперации при применении ПУВ в урологии (ВР 0,40; ДИ95% 0,18; 0,89; $p=0,03$), что представлено на рисунке 7.4. Установлено, что применение стандартного протокола увеличивает вероятность повторного обращения на 58% (ВР 0,42; ДИ95% 0,21; 0,84; $p=0,01$), что представлено на рисунке 7.5. Значение гетерогенности для обоих тестов считается незначительным ($I^2=0-1\%$), что свидетельствует об общей гомогенности полученных данных и улучшает значимость результатов теста.

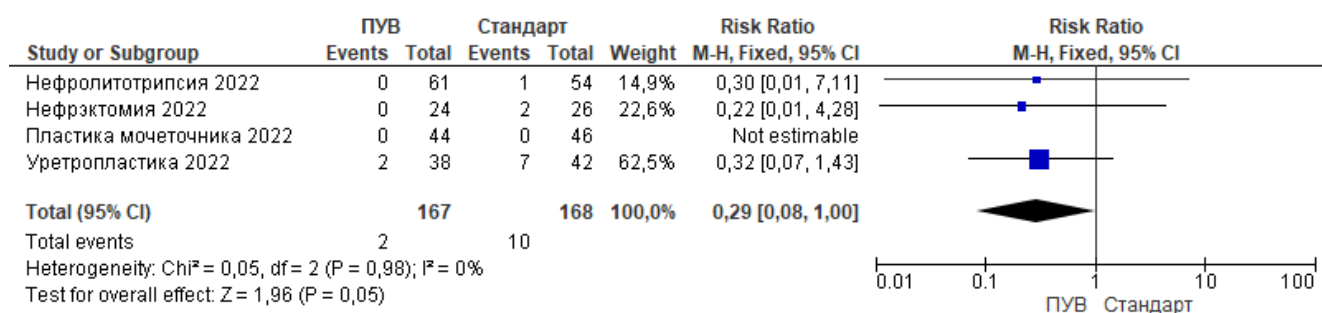


Рисунок 7.6 – Форест-диаграмма сравнения риска развития осложнений Clavien-Dindo III класса при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

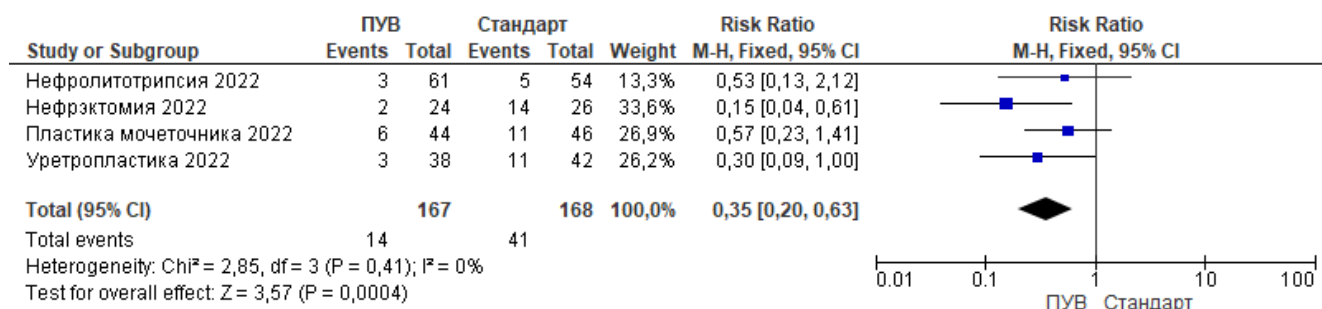


Рисунок 7.7 – Форест-диаграмма сравнения риска развития осложнений Clavien-Dindo II класса при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

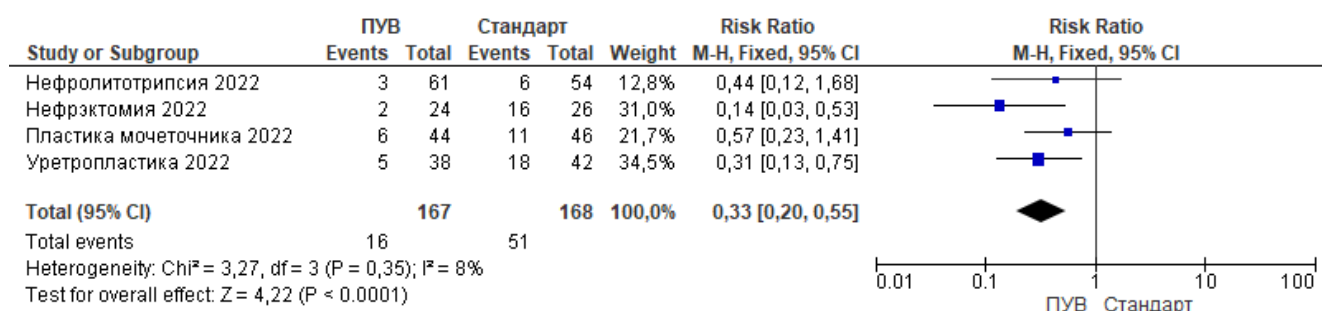


Рисунок 7.8 – Форест-диаграмма сравнения риска развития осложнений Clavien-Dindo II+III класса при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

Риски развития послеоперационных осложнений III класса по универсальной классификации Clavien-Dindo оказались сопоставимы в обеих группах ($p = 0,05$), что представлено на рисунке 7.6. Риски развития осложнений II класса оказались достоверно снижены при применении протокола ускоренного выздоровления ($p=0,0004$). Применение стандартного протокола лечения увеличивает вероятность развития осложнений 2-го класса на 65% (ВР 0,35; ДИ95% 0,20; 0,63; $p=0,0004$), что представлено на рисунке 7.7. Сравнение общего уровня значимых осложнений (Clavien-Dindo \geq II класса, представленных на рисунке 7.8, демонстрирует меньшие риски при применении протокола ускоренного выздоровления (ВР 0,33; ДИ95% 0,20; 0,55; $p<0,0001$). Гетерогенность объединенных результатов соответствует незначительной ($I^2 = 0-8\%$).

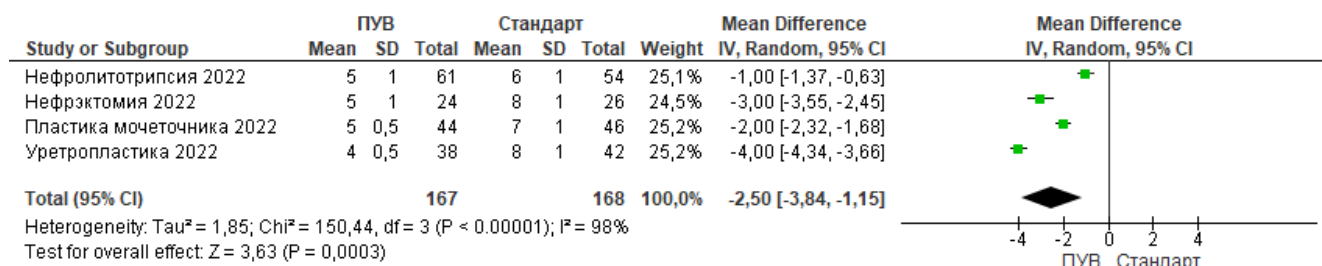


Рисунок 7.9 – Форест-диаграмма сравнения послеоперационной боли по шкале ВАШ в первый послеоперационный день при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

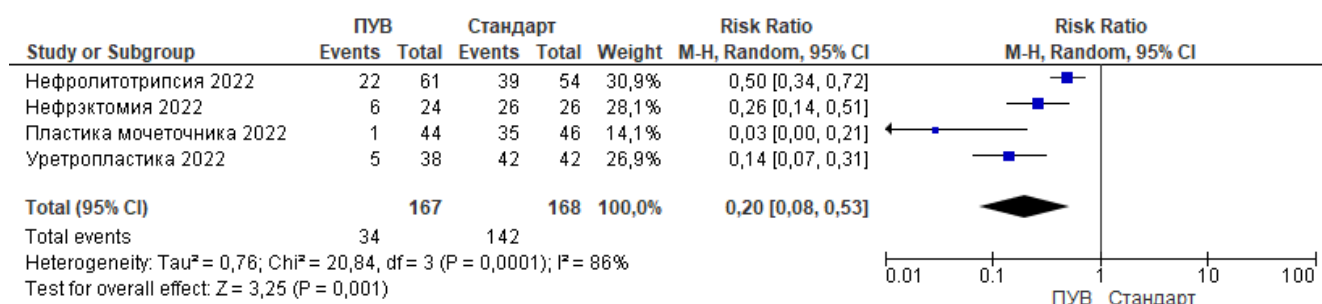


Рисунок 7.10 – Форест-диаграмма сравнения риска развития выраженного болевого синдрома (>5 баллов по ВАШ) при применении ПУВ и Стандартного протокола лечения.

Применение протокола ускоренного выздоровления сопровождается меньшим уровнем боли в первый послеоперационный день (средняя разница -2,50 балла; ДИ95% -3,84; -1,15; p =0,0003), что представлено на рисунке 7.9. Применение ПУВ уменьшает риски развития послеоперационной боли >5 баллов по ВАШ на 80% (ВР 0,20; ДИ95% 0,08;0,53; p =0,001), что представлено на рисунке 7.10. Гетерогенность объединенных результатов соответствует высокой (I² = 86–98%).

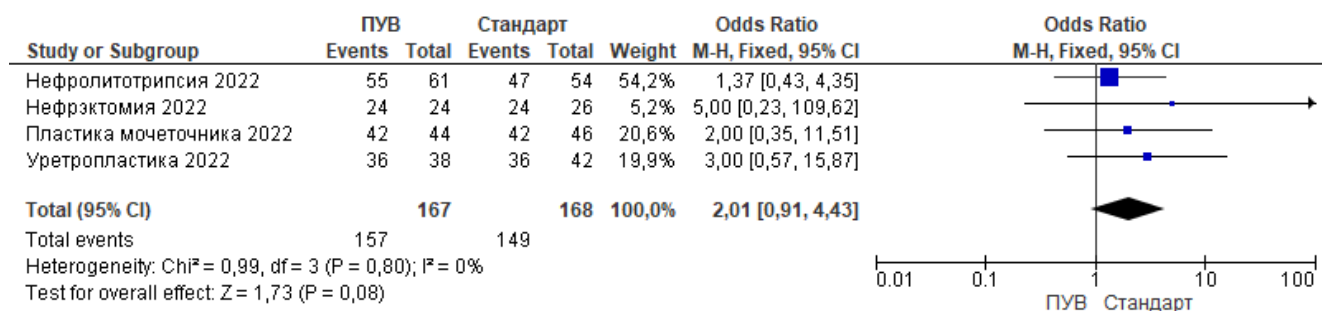


Рисунок 7.11 – Форест-диаграмма сравнения успешности проведенного лечения при применении ПУВ и Стандартного протокола.

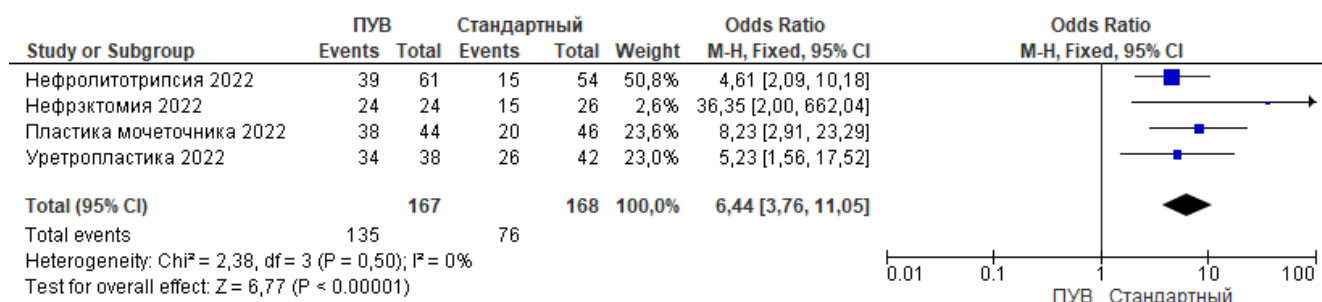


Рисунок 7.12 – Форест-диаграмма сравнения удовлетворенности проведенным лечением при применении ПУВ и Стандартного протокола.

Применение ПУВ повышает предполагаемую успешность проводимого лечения в 2 раза (ОШ 2,01; ДИ95% 0,91;4,43; $p = 0,08$), что представлено на рисунке 7.11. Также применение ПУВ повышает общую удовлетворенности проведенным лечением для пациентов (ОШ 6,44; ДИ95% 3,76;11,05; $p < 0,00001$), что представлено на рисунке 7.12. Полученные результаты имеют незначительную гетерогенность и хорошую значимость ($I^2 = 0\%$).

Далее выполнен перекрестный анализ собственных и внешних данных, представленный на рисунках 7.13–7.15.

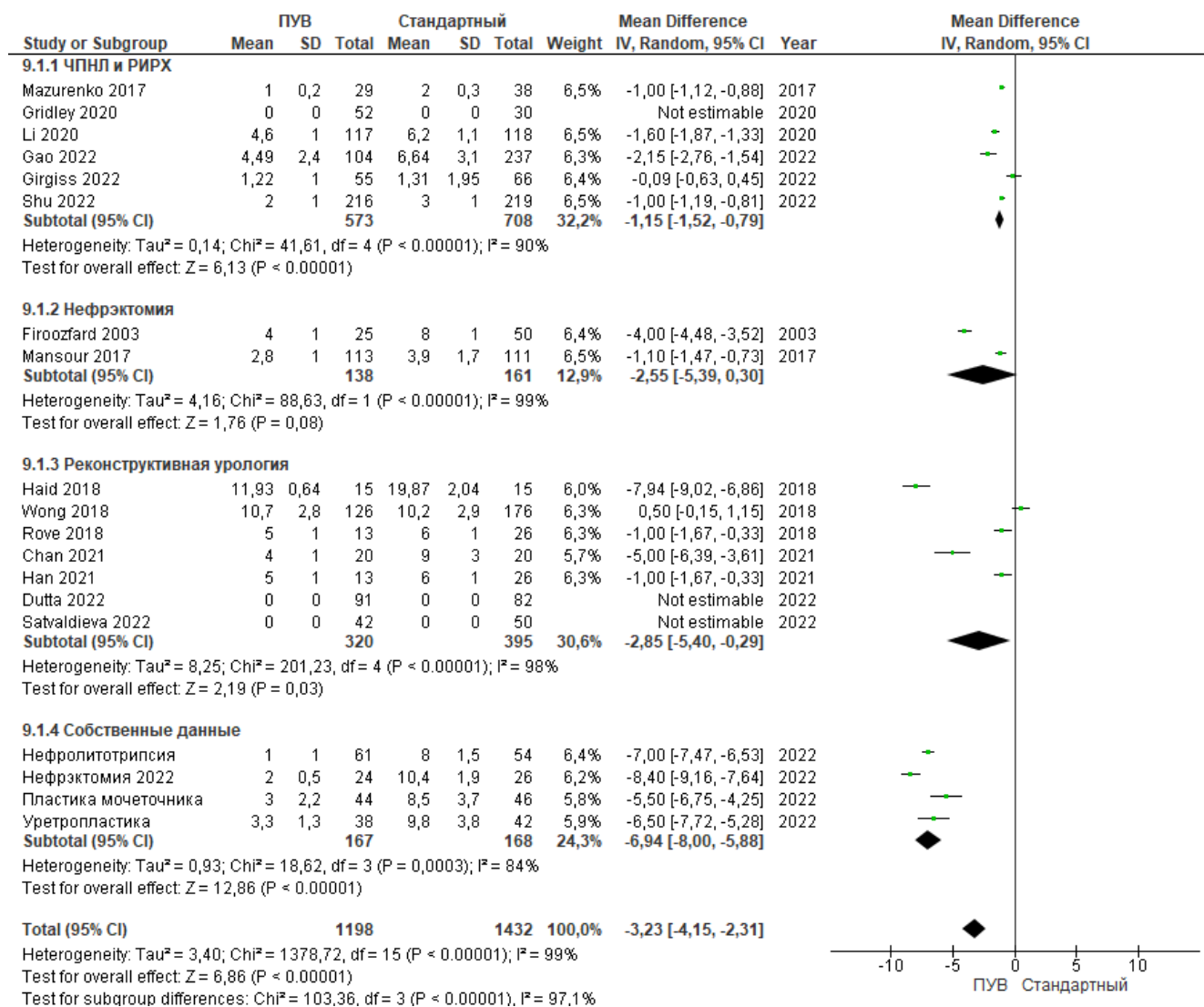


Рисунок 7.13 – Форест-диаграмма сравнения длительности госпитализации при применении ПУВ и Стандартного протокола, перекрестный мета-анализ.

Анализ продолжительности госпитализации демонстрирует существенную разницу между протоколом ускоренного выздоровления и стандартным протоколом лечения (СР -3,23; ДИ95% -4,15; -2,31; $p < 0,00001$), что представлено на рисунке 7.13. Полученные результаты имеют высокую гетерогенность и высокую значимость ($I^2 = 99\%$).

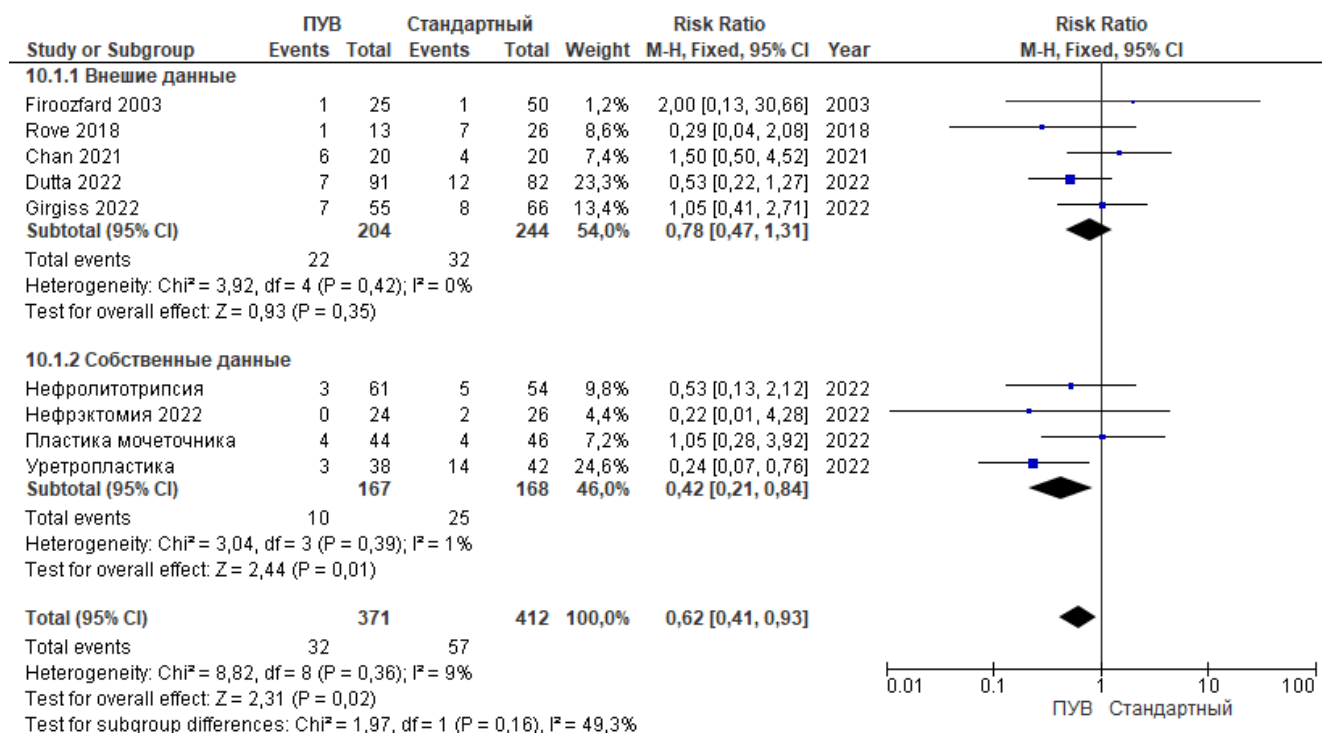


Рисунок 7.14 – Форест-диаграмма сравнения вероятности повторного обращения осложнений при применении ПУВ и Стандартного протокола, перекрестный мета-анализ.

Анализ вероятности повторного обращения свидетельствует о более низком риске при применении протокола ускоренного выздоровления (ВР 0,62; ДИ95% 0,41;0,93; $p=0,02$), что представлено на рисунке 7.14. Полученные результаты имеют низкую гетерогенность и высокую значимость ($I^2 = 9\%$).

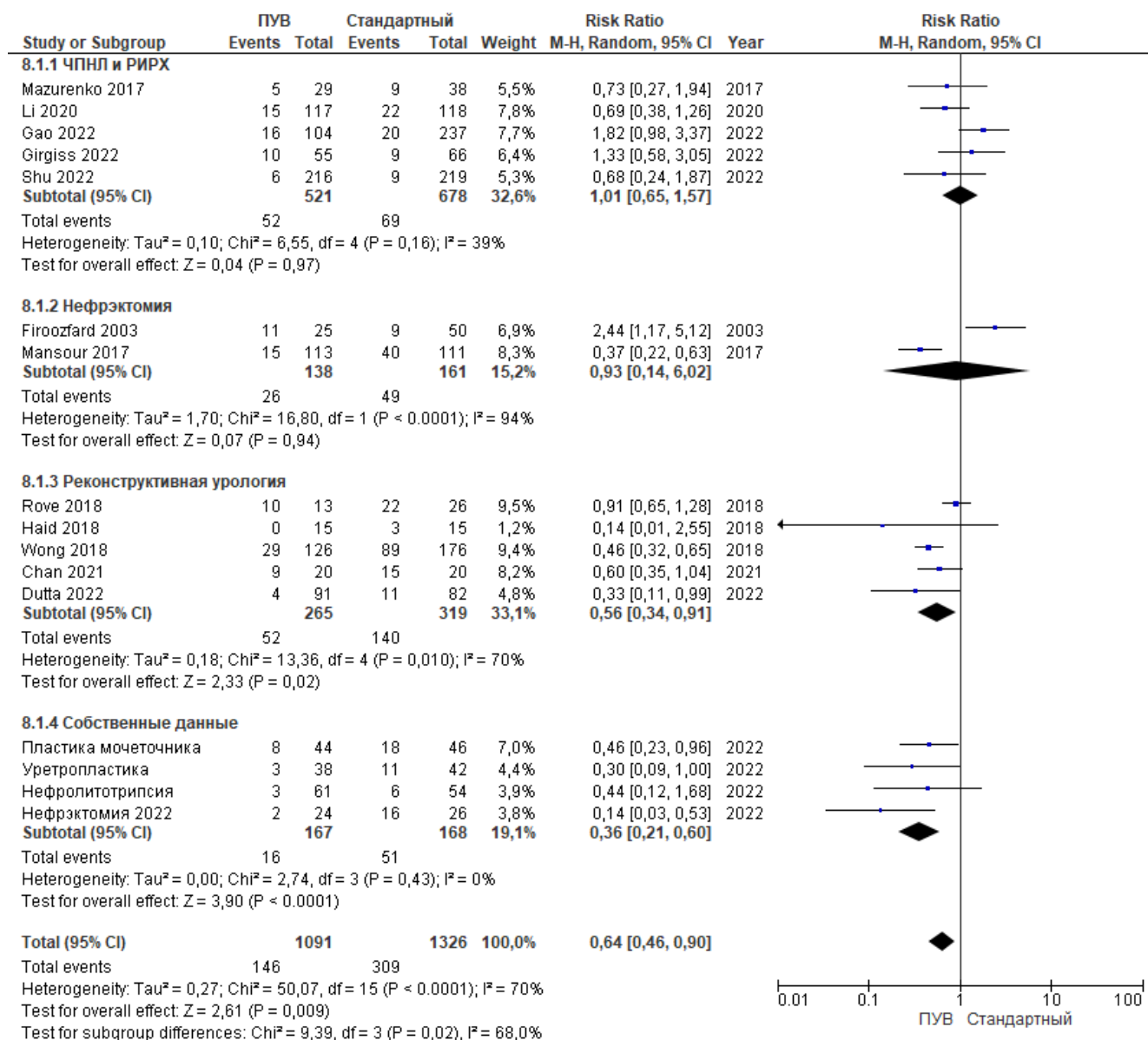


Рисунок 7.15 – Форест-диаграмма сравнения уровня значимых осложнений при применении ПУВ и Стандартного протокола, перекрестный мета-анализ.

Анализ вероятности значимых осложнений (\geq II класса по Clavien-Dindo) свидетельствует о более низком риске при применении протокола ускоренного выздоровления (ВР 0,64; ДИ95% 0,46;0,90; $p=0,009$), что представлено на рисунке 7.15. Полученные результаты имеют умеренную гетерогенность и высокую значимость ($I^2 = 70\%$).

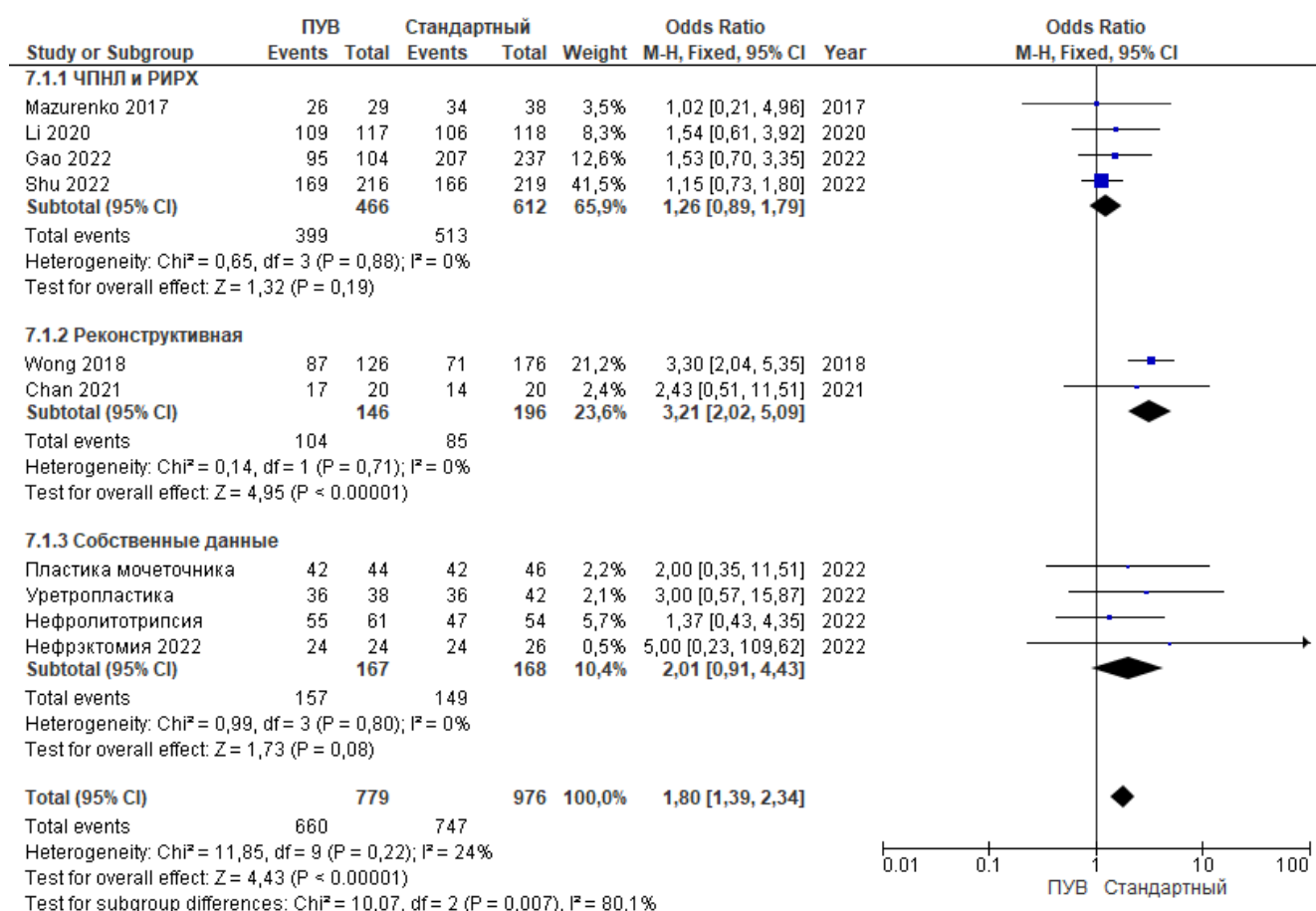


Рисунок 7.16 – Форест-диаграмма сравнения успешности лечения при применении ПУВ и Стандартного протокола – перекрестные мета-анализ.

По результатам перекрестного мета-анализа собственных и внешних данных установлено, что применение протокола ускоренного выздоровления улучшает результаты лечения в 1,8 раза (ОШ 1,80; ДИ95% 1,39;2,34; $p < 0,0001$), что представлено на рисунке 7.16. Полученные результаты имеют низкую гетерогенность и высокую значимость ($I^2 = 24\%$).

7.2 Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа

На рисунки 7.16 представлен анализ предвзятости данных диссертационного исследования. Результаты анализа всех четырех рандомизированных слепых проспективных исследований свидетельствуют о низком риске предвзятости.

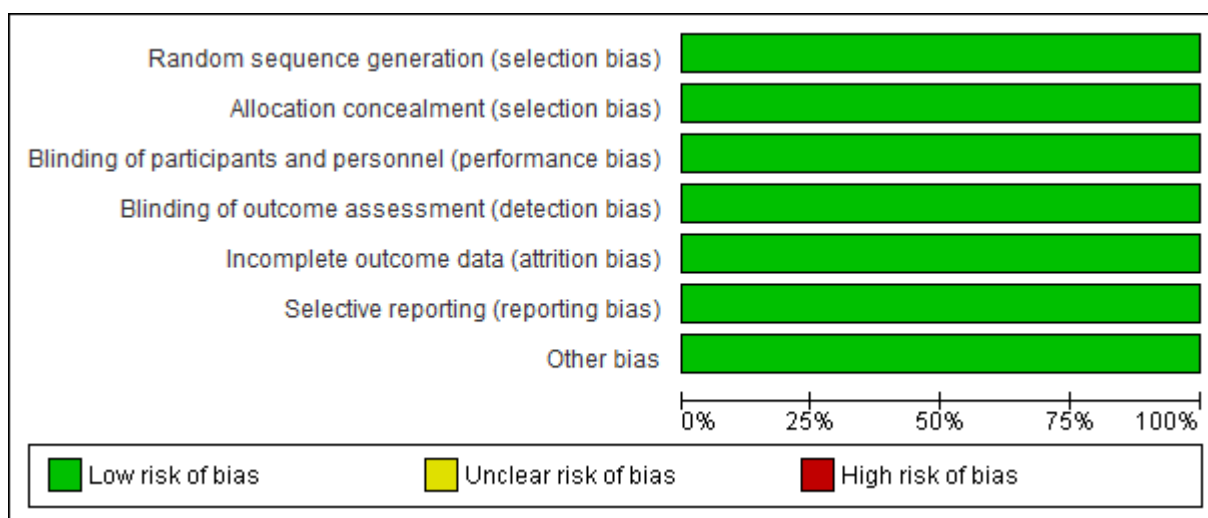


Рисунок 7.17 – Анализ предвзятости публикаций.

Оценка статистической гетерогенности результатов, представленная в каждой форе́ст-диаграмме через значение I^2 , показала общую низкую разнородность полученных авторами данных. Гомогенность исходных данных повышает значимость полученных результатов за счет отсутствия влияния вариации значений.

Выполнен анализ устойчивости итогового суммарного теста к изменениям генерализованной выборки и к примененным методам анализа. Значение суммарной величины подтверждает надежность полученных результатов и отсутствие доказательств предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ.

7.3 Дискуссия

На основании полученных данных с высокой статистической достоверностью установлено, что применение программы ускоренного выздоровления в урологии при сопоставимых рисках развития осложнений и реоперации позволяет добиться лучших результатов лечения и лучшего восприятия лечения для пациентов, сократить сроки госпитализации, уменьшить вероятность повторного обращения и, как следствие, снизить общую стоимость лечения.

Результаты выполненного мета-анализа данных собственных клинических исследований полностью согласуются с данными систематического обзора и мета-анализа, представленными в главе 2. Полученный итог подчеркивает высокую

достоверность и значимость результатов. Двойной содружественный мета-анализ позволяет подчеркнуть значимость представленных практических рекомендаций и выводов.

Главные выводы выполненного мета-анализа, амплифицирующие результаты анализа, представленного в главе 2:

- Пациенты урологического профиля, которым планируется хирургическое лечение, должны быть включены в программу ускоренного выздоровления по адаптированному протоколу, что позволяет сократить сроки и стоимость лечения, уменьшить вероятность повторной госпитализации и реоперации, а также добиться лучших результатов лечения (уровень доказательности данных 1; уровень рекомендации – А);
- Применение программы ускоренного выздоровления для пациентов урологического профиля при планировании хирургического лечения не сопровождается увеличением риска развития осложнений >2 класса по Clavien-Dindo (уровень доказательности данных 1; уровень рекомендации – А).

Представленный мета-анализ показал достоверное статистически значимое различие между ПУВ и стандартным протоколом лечения ($p < 0,05$). Общий результат выполненного анализа свидетельствует о позитивной роли программы ускоренного выздоровления вне зависимости от области применения в урологии, что согласуется с данными мета-анализов по онкоурологическому профилю [172, 437] и по междисциплинарным анализам программ ERAS [209].

7.4 Заключение

На основании двух выполненных мета-анализов собственных и внешних данных, в соответствии с требованиями доказательности и значимости рекомендаций (1-А) установлено, что применение программы ускоренного выздоровления позволяет добиться лучших результатов лечения при меньших рисках развития значимых осложнений и вероятности повторного обращения или реоперации ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное диссертационное исследование является первым в России систематизированным научным трудом, посвященным изучению проблематики ускоренного выздоровления в неонкологической урологии.

Для достижения поставленной цели, учитывая большое количество противоречивых данных о результатах применения ПУВ в урологии, а также ввиду отсутствия достаточного количества качественных клинических исследований и мета-анализов данных, принято решение о выполнении комплексного проспективного изучения проблемы.

Выполнение углубленного литературного обзора раскрывает нюансы программы ускоренного выздоровления, причины становления и механизмы ее функционирования, которые позволяют достичь превосходящих результатов лечения. Поиск и анализ литературы основан на тысячах научных работ, только часть из которых, наиболее цитируемые, известные или информативные были включены в представление материалов.

Структура литературного обзора организована в соответствии с современными научными трендами: сначала выполнен сплошной несистемный обзор проблемы, где отражены все ключевые аспекты новой мультимодальной стратегии. Представлена актуальность, патофизиологическое обоснование элементов, меры во всех этапах периоперационного периода, способы улучшения результативности. Также выполнен системный анализ существующих монографий, диссертаций, патентный поиск и структурный разбор клинических протоколов на примере радикальной цистэктомии.

Для понимания целесообразности разработки проблемы, с целью анализа результативности программы в урологии, дополнительно был выполнен систематизированный обзор литературы. В анализ были включены более трехсот пятидесяти научных статей, посвященных клиническим исследованиям в данном направлении. Отобранные работы оценены на пригодность и включены в мета-анализ. Выполнена оценка по всем основным характеристикам результативности

лечения: успешности, рискам развития осложнений, длительности лечения, вероятности повторного обращения и реоперации. Полученные сведения соответствуют результатам применения ПУВ в других хирургических специальностях и подтверждают перспективность новой стратегии лечения в урологии.

В связи с малым количеством доступных исследований программы ускоренного выздоровления в урологии и относительно низкой методологией выявленных работ, принято решение о проведении целого комплекса рандомизированных клинических испытаний. Проведение клинического испытания одобрено Локальным этическим комитетом и Ученым советом Университета. Запланированное проспективное исследование заняло более четырех лет, что позволило достичь среднего срока послеоперационного наблюдения около двух лет для большинства наблюдений. В исследовательскую программу были вовлечены специалисты во множестве смежных областей: урологи, хирурги, гинекологи, анестезиологи, терапевты, кардиологи, эндокринологи, радиологи, медицинские сестры и прочие. На всех этапах исследования выполнялся строгий внешний и внутренний аудит со стороны научного консультанта, проректоров Университета, а также рецензентов из России и зарубежных стран. В связи с выявленными недочетами и отклонениями от протокола, многие результаты были отвергнуты и не включены в финальный анализ.

Полученные данные раскрывают особенности лечения включенных нозологий, на основании логистического анализа предоставляют обширные сведения о предикторах благоприятных и неблагоприятных послеоперационных состояний. Значительным преимуществом выполненных испытаний стали проспективный слепой характер, простая рандомизация, строгий контроль на всех этапах выполнения протокола, выполнение всего лечебного комплекса одним специалистом и низкая предвзятость, отмеченная внешним аудитом.

В рамках представленной научно-исследовательской работы с высоким уровнем доказательности установлены независимые факторы риска повторного

обращения и реоперации, предикторы послеоперационных осложнений и успешности проводимого лечения, что позволило сформулировать практические рекомендации по применению и внедрению разработанных протоколов ускоренного выздоровления. При формировании клинических рекомендаций, согласно критериям ASCO, наиболее значимыми для представления считаются результаты одного или нескольких мета-анализов данных, полученных при проведении хорошо спланированных проспективных клинических исследований. Таким образом, обоснование выводов исследования соответствуют самым строгим критериям доказательности.

Разработанные протоколы и практические рекомендации внедрены в хирургическую практику клинических баз ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В результате выполненного диссертационного исследования получены новые знания о возможности применения программы ускоренного выздоровления в урологии, разработаны и внедрены протоколы лечения для отдельных нозологических единиц. Сформулированы практические рекомендации по улучшению эффективности и безопасности хирургического лечения заболеваний урологического профиля, которые могут быть использованы для разработки федеральных клинических рекомендаций.

Представленные в диссертационном исследовании данные являются первым шагом в изучении и развитии программы ускоренного выздоровления при хирургическом лечении заболеваний урологического профиля. В настоящее время научный коллектив Университета проводит целый ряд проспективных рандомизированных исследований, направленных на разработку новых протоколов ускоренного выздоровления в урологии и хирургии.

ВЫВОДЫ

1. На основании выполненного систематического обзора и мета-анализа литературных данных установлено, что применение программы ускоренного выздоровления в урологии позволяет достичь лучших результатов лечения (отношение шансов 1,74; ДИ95% 1,08;2,79; $p = 0,02$), а также приводит к сокращению сроков госпитализации (средняя разница -1,96; ДИ95% -2,56; -1,36; $p < 0,00001$) без увеличения риска повторного обращения, реоперации ($p=0,02$) и риска развития послеоперационных осложнений ($p = 0,13$).

2. Мета-анализ результатов клинических исследований применения разработанных протоколов ускоренного выздоровления продемонстрировал, что использование программы ускоренного выздоровления при хирургическом лечении заболеваний урологического профиля повышает предполагаемую эффективность проводимого лечения в 2 раза (отношение шансов 2,01; ДИ95% 0,91;4,43; $p = 0,08$), субъективную удовлетворенность пациентов проведенным лечением в 6,4 раза (отношение шансов 6,44; ДИ95% 3,76;11,05; $p < 0,00001$).

3. Применение разработанных протоколов позволяет снизить риски развития осложнений II класса по универсальной классификации Clavien-Dindo (вероятность риска 0,35; ДИ95% 0,20; 0,63; $p=0,0004$). Риски осложнений III класса оказались сопоставимы в обеих группах ($p=0,05$). Перекрестный мета-анализ свидетельствует о более низком риске значимых осложнений (\geq II класса по Clavien-Dindo) при применении протокола ускоренного выздоровления (вероятность риска 0,64; ДИ95% 0,46;0,90; $p=0,009$).

4. Внедрение клинических протоколов программы ускоренного выздоровления приводит к сокращению риска реоперации на 60% (вероятность риска 0,40; ДИ95% 0,18; 0,89; $p=0,03$) и уменьшению вероятности повторного обращения на 58% (вероятность риска 0,42; ДИ95% 0,21; 0,84; $p=0,01$). Перекрестный мета-анализ вероятности повторного обращения свидетельствует о его более низком риске при применении протокола ускоренного выздоровления (вероятность риска 0,62; ДИ95% 0,41;0,93; $p=0,02$).

5. Внедрение нового адаптивного комплексного лечебного подхода сопровождается меньшим уровнем боли в первый послеоперационный день (средняя разница -2,50 балла; ДИ95% -3,84; -1,15; $p=0,0003$) и уменьшением рисков развития послеоперационной боли >5 баллов по шкале ВАШ на 80% (вероятность риска 0,20; ДИ95% 0,08;0,53; $p=0,001$).

6. Использование предложенных лечебных приемов достоверно способствует сокращению периода госпитализации на 7 дней (средняя разница -6,94; ДИ95% -8,00; -5,88; $p < 0,00001$) и сокращает общее время обследования, лечения и реабилитации на 25 дней (средняя разница -25,46; ДИ95% -32,9; -18,03; $p < 0,00001$). Мета-анализ собственных и внешних данных подтверждает сокращение пребывания в стационаре (средняя разница -3,23; ДИ95% -4,15; -2,31; $p < 0,00001$).

7. На основании выполненного перекрестного мета-анализа собственных и литературных данных установлено, что применение программы ускоренного выздоровления позволяют добиться лучших результатов лечения (отношение шансов 1,80; ДИ95% 1,39;2,34; $p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Представленные практические рекомендации сформулированы согласно критериям ASCO [474].

1. Лапароскопическая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента при дополнительном использовании клеевой аппликации не требует обязательного стентирования.

2. Пациентам после лапароскопической пиелопластики по адаптированному протоколу ускоренного выздоровления целесообразно ранее (14 дней) удаление мочеточникового стента.

3. Выполнение простой лапароскопической нефрэктомии по программе ускоренного выздоровления позволяет осуществлять хирургическую помощь в рамках досуточного пребывания.

4. Сроки уретрального дренирования после уретропластической операции можно сократить до 1-7 дней за счет дополнительной герметизации уретры непрерывным швом и клеевыми аппликациями.

5. Для коррекции мочекаменной болезни по варианту ускоренного выздоровления предпочтительна ретроградная нефролитотрипсия, что позволяет снизить риски развития осложнений и достичь скорейшего выздоровления.

6. При ретроградной нефролитотрипсии рекомендуется престентирование мочеточника в случаях крупных или множественных конкрементов, что сокращает выраженность послеоперационной боли и риски развития осложнений.

7. Ретроградная нефролитотрипсия по протоколу ускоренного выздоровления может применяться в рамках стратегии досуточного пребывания без увеличения риска осложнений.

8. Внедрение разработанной программы ускоренного выздоровления у пациентов с патологией мочеполовой системы позволяет улучшить результаты и оптимизировать экономическую эффективность лечения.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли
- ВР – вероятность риска
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ДИ – доверительный интервал
- ДФП – дифференциальная функция почек
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мульти спиральная компьютерная томография
- НКИ – не рандомизированные клинические исследования
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НПВС – применяются нестероидные противовоспалительные средства
- ООМ – объем остаточной мочи
- ОР – отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- ПЛН – простой лапароскопической нефрэктомии
- ПН – простая нефрэктомия
- ПУВ – протоколы/программы ускоренного выздоровления
- РИРХ – ретроградная интратрениальная хирургия
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- СР – средняя разница
- ТАП-блок – блокада поперечной плоскости живота
- ТУР – трансуретральная резекция
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УРС – уретероскопия
- ХВН – хроническая венозная недостаточность

- ЦОГ – циклооксигеназа
- ЧПНЛ – чрескожная пункционная нефролапаксия
- AUC – зона под кривой
- BMG – буккальный графт
- CD – Clavien-Dindo классификация осложнений
- EPA – иссечение и прямой анастомоз
- ERAS – enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs
(ускоренное восстановление после операции, англ.)
- ERP – enchanted recovery program (программа ускоренного выздоровления, англ.)
- FTS – Fast Track surgery (Хирургия быстрого пути, англ.)
- HU – единицы Хаунсфилда для измерения рентген-плотности
- PEF-5 – международный индекс эректильной функции
- IPSS – международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей
- MUST – Универсальный инструмент скрининга недоедания, англ. абр.
- POD – послеоперационный день
- PONS – Периоперационный показатель питания, англ. абр.
- PRP – плазма, обогащённая тромбоцитами
- Qmax – максимальная скорость потока мочи
- QoL – качество жизни
- SFR – свобода от резидуальных конкрементов
- SFR – свобода от резидуальных конкрементов
- USSQ – Ureteral Stent Symptom Questionnaire, анкета оценки симптомов, связанных со стентированием мочеточника

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций при вторичных стриктурах мочеточников / О.В. Гаина, А.Л. Апросимов, И.В. Лапин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 17.
2. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России) / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Д.П. Котова [и др.] // Урология. – 2019. – № 6. – С. 60-66.
3. Анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела / Е.И. Велиев, А.Б. Богданов, М.И. Катибов, О.Б. Лоран // Урология. – 2019. – № 4. – С. 135-140.
4. Аутологичная плазма, обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? / В.Л. Медведев, М.И. Коган, И.В. Михайлов, С.Н. Лепетунов // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 67-77.
5. Влияние применения смешанной реальности на кривую обучения лапароскопической нефрэктомии / А.Ф. Габдуллин, Р.Р. Погосян, И.Б. Джалилов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 4 (34). – С. 124-130.
6. Временный уретральный стент с фиксацией через промежность при стенозах задней уретры (предварительные результаты) / П.С. Кызласов, А.Т. Мустафаев, Д.В. Островский, А.Г. Мартов // Вестник Урологии. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 80-85.
7. Гамидов, С. И. Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза / С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 48-52.
8. Газимиев, М.А. Междисциплинарность в урологии. Образовательный аспект / М.А. Газимиев, З.К. Гаджиева, Г.Е. Крупинов // Урология. – 2019. – № 4. – С. 36-38.

9. Гулиев, Б.Г. Лапароскопическая пиелопластика при рецидивной стриктуре пиелoureтерального сегмента / Б.Г. Гулиев // Урология. – 2019. – № 4. – С. 16-19.
10. Заместительная уретропластика слизистой ротовой полости у пациента с протяженной стриктурой уретры / П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, М.В. Забелин [и др.] // Урология. – 2018. – № 4. – С. 127-129.
11. Затевахин, И.И. Программа ускоренного выздоровления в хирургии (FAST TRAK) внедрена. Что дальше? / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 3. – С. 70-75.
12. Зитта, Д.В. Оптимизация периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии : дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Зитта Дмитрий Валерьевич. – Пермь, 2019. – 187 с.
13. Ирицян, М.М. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами при уретропластике с целью профилактики повторного рецидива стриктуры уретры / М.М. Ирицян, С.В. Котов, А.А. Клименко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 36-37.
14. Использование Fast-Track в детской урологии / Э.А. Сатвалдиева, М.У. Шакарова, И.Б. Маматкулов [и др.] // Урология. – 2022. – № 4. – С. 52-55.
15. Катибов, М.И. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы / М.И. Катибов, А.Б. Богданов, З.А. Довлатов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 118-123.
16. Кобылянский, В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенеза сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ / В.И. Кобылянский // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 93-101.
17. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 78-83.
18. Контролируемая фрагментация камней мочевыделительной системы как метод профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний при лечении мочекаменной болезни (опыт успешного клинического применения) / О.С.

Стрельцова, В.В. Власов, Е.В. Гребенкин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 55-63.

19. Кутлуев, М.М. Наш опыт применения программы раннего восстановления пациентов при различных урологических вмешательствах / М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 3 (69). – С. 41-44.

20. Кызласов, П.С. Комбинированная заместительная уретропластика лоскутом влагалищной оболочки яичка и слизистой оболочки щеки / П.С. Кызласов, М.В. Забелин, М.М. Соколыщик // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2016. – № 4. – С. 41-44.

21. Лапароскопическая резекция почки с использованием технологии дополненной реальности: новый вектор развития оперативной урологии? / Н.К. Гаджиев, Р.Р. Погосян, М.А. Останин [и др.] // Урология. – 2020. – № 5. – С. 37-40.

22. Лахно, Д.А. Протокол “ERAS” в периоперационном периоде радикальной роботической цистэктомии у больных пожилого и старческого возраста / Д.А. Лахно, М.Б. Зингеренко // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 9-10. – С. 16-19.

23. Лоран, О.Б. Возможность использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении урологических заболеваний (обзор) / О.Б. Лоран, И.А. Чехонацкий, И.В. Лукьянов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17. – № 4. – С. 728-731.

24. Междисциплинарность в урологии. Клинические аспекты / П.В. Глыбочко, З.К. Гаджиева, Ю.Г. Аляев, М.А. Газимиев // Урология. – 2019. – № 4. – С. 28-35.

25. Миниперкутанная нефролитотомия без катетеризации мочеочника. сравнение со стандартной кетодикой клиническое исследование / И.Э. Мамаев, К.К. Ахмедов, К.А. Долманов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 58-63.

26. Мубаракшина, О.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция / О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 74-78.

27. Николаевич, П.И. Нутритивная поддержка с позиций программы ускоренного выздоровления после хирургических вмешательств / П.И. Николаевич // Доктор.Ру. – 2016. – № 12-1 (129). – С. 27-31.
28. Новая концепция послеоперационного ведения пациентов с конкрементами почек / Д.А. Мазуренко, В.Ю. Старцев, Е.В. Берников [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 7.
29. Одномоментная лапароскопическая билатеральная нефрэктомия у больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек как подготовка к трансплантации почки / А.В. Шабунин, А.В. Серегин, А.А. Серегин [и др.] // Урология. – 2020. – № 6. – С. 19-22.
30. Оперативное лечение протяженных стриктур уретры / Ф.Г. Колпациниди, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 36-45.
31. Отдаленные результаты илеопластики протяженных стриктур мочеточников, выполненных в одном центре / О.В. Гаина, А.Л. Апросимов, И.В. Лапин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 17.
32. Оценка клинической эффективности реконструкции уретры после неудачных операций по поводу гипоспадии / С.И. Гамидов, Д.Ю. Пушкарь, А.О. Васильев [и др.] // Урология. – 2020. – № 1. – С. 5-11.
33. Оценка регенеративного потенциала плазмы, обогащенной тромбоцитами, при уретропластике в экспериментальной модели / С.В. Котов, М.М. Ирицян, Р.И. Гуспанов [и др.] // Урология. – 2020. – № 4. – С. 27-35.
34. Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии / С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, И.Ш. Бядретдинов [и др.] // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 38-47.
35. Оценка частоты и факторов риска развития инфекционных осложнений после выполнения эндоскопических методов лечения мочекаменной болезни / О.Р. Ахмедов, С.В. Котов, С.А. Пульбере, Д.М. Магомедов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № S1. – С. 9.

36. Оценка эффективности оперативного лечения рецидивной стриктуры уретры / С.В. Котов, М.М. Ирицян, А.Г. Юсуфов [и др.] // Урология. – 2021. – № 4. – С. 5-11.
37. Патент 2680294 С1 Российская Федерация. Способ ускоренной реабилитации больных при симультанных операциях на органах брюшной полости / О.Ю. Гербали, Л.Н. Гуменюк, Ю.В. Бобрик, А.В. Костырной; заявители и патентообладатели: Гербали Оксана Юрьевна. – № 2018136551; заявл. 16.10.2018; опубл. 19.02.2019, Бюл. № 5. – 15 с.
38. Патоморфологические аспекты стриктур уретры различной этиологии / С.В. Котов, А.П. Ракша, Р.И. Гуспанов [и др.] // Урология. – 2021. – № 2. – С. 5-13.
39. Преабилизация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, А.А. Сприкут [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 2998.
40. Применение бесклеточного матрикса донорской артерии для пластики стриктур заднего отдела уретры / В.А. Брумберг, Т.А. Астрелина, А.А. Кажера [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 19-25.
41. Применение смешанной реальности при лапароскопической резекции почки / И.В. Семенякин, Н.К. Гаджиев, А.Ф. Габдуллин [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 4. – С. 47-57.
42. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Fast track / под ред. И.И. Затевахина, К.В. Лядова, И.Н. Пасечника. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с.
43. Рак мочевого пузыря и использование метода fast track в ранней реабилитации онкоурологических пациентов (обзор литературы) / Д.Г. Ворошин, А.В. Важенин, В.Э. Хороненко, П.А. Карнаух // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 173-178.
44. Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы) / Д.С. Горелов, Н.К. Гаджиев, Г.Н. Акопян [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 1. – С. 57-63.

45. Результаты внедрения протокола раннего восстановления после хирургического вмешательства (ERAS) при радикальной цистэктомии / А.А. Рындин, А.А. Минич, Л.А. Зайцева [и др.] // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 3 (47). – С. 54-59.
46. Ретроградная интратенальная хирургия: современные возможности и перспективы / Н.К. Гаджиев, В.М. Обидняк, Д.С. Горелов [и др.] // Вопросы урологии и андрологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 27-32.
47. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4-2. – С. 1-52.
48. Савушкин, А.В. Оптимизация периоперационного периода пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Савушкин Александр Владимирович. – М., 2018. – 115 с.
49. Сизоненко, Н.А. Программа ускоренного выздоровления в хирургическом лечении больных острой обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Сизоненко Николай Александрович. – Санкт-Петербург, 2020. – 147 с.
50. Создание модели тренажёра для отработки навыка пункции полостной системы почки под ультразвуковым контролем / Н.К. Гаджиев, А.А. Мищенко, В.П. Бритов [и др.] // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 22-31.
51. Сравнительный анализ клинических особенностей робот-ассистированной и лапароскопической резекции почки / О.А. Плеханова, П. Моно, А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2021. – № 3. – С. 92-97.
52. Сравнительный анализ стандартной чрескожной и мини-перкутанной нефролитолапаксии / А.Г. Мартов, Ф.Г. Колпациниди, П.С. Кызласов [и др.] // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 73-74.
53. Стратегия «fast-track» послеоперационного ведения пациентов после перкутанной нефролитотомии / Д.А. Мазуренко, А.В. Живов, Е.В. Берников [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 1. – С. 36-40.

54. Суровегин, Е.С. Эффективность внедрения программы ускоренного выздоровления колопроктологических больных : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Суровегин Евгений Сергеевич. – Москва, 2019. – 131 с.
55. Тарасова, И.А. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств / И.А. Тарасова, А.Л. Шестаков, В.В. Никода // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 119-125.
56. Тарасова, И.А. Программа ускоренного выздоровления при реконструктивных операциях у пациентов с заболеваниями пищевода : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Тарасова Ирина Александровна. – Москва, 2017. – 129 с.
57. Текущий статус метафилактики мочекаменной болезни в Российской Федерации / В.А. Малхасян, М.А. Газимиев, А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2022. – № 5. – С. 46-53.
58. Терновой, С.К. Междисциплинарность в урологии. Современная лучевая диагностика в урологии / С.К. Терновой, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов // Урология. – 2019. – № 4. – С. 25-27.
59. Трансуретральная контактная уретеролитотрипсия в газовой (CO₂) среде / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт [и др.] // Урология. – 2015. – № 2. – С. 56-59. 16
60. Узденов, Н.А. Ускоренная реабилитация больных после эндовидеохирургических вмешательств : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Узденов Науруз Ахматович. – Ставрополь, 2018. – 143 с.
61. Ускоренное выздоровление при простой лапароскопической нефрэктомии / В.А. Воробьев, В.А. Белобородов, Т.В. Ховалыг, А.М. Эхсан // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 46-53.
62. Факторы риска развития эректильной дисфункции: известные и неожиданные факты (обзор литературы) / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова, Т. В. Шатылко // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 13-21.

63. Хирургия быстрого восстановления в условиях урологического стационара: трудности и перспективы / П.В. Глыбочко, Е.А. Безруков, Т.М. Алексеева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 3 (69). – С. 118-125.
64. Эффективность и безопасность ретроградной интратенальной хирургии у пациентов с камнями почек ≤ 2 см / И.В. Серегин, А.А. Серегин, Е.В. Филимонов [и др.] // Медицинский Вестник МВД. – 2022. – Т. 118. – № 3 (118). – С. 27-34.
65. [Fast Track при резекции почки] / А.К. Носов, С.Б. Петров, П.А. Лушина [и др.] // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 47-55.
66. 23-hour-stay laparoscopic colectomy / B.F. Levy, M.J.P. Scott, W.J. Fawcett, T.A. Rockall // Dis. Colon Rect. – 2009. – Vol. 52, № 7. – P. 1239-1243.
67. A case of stenosis at the junction of the renal pelvis and ureter after laparoscopic right hemicolectomy / Y. Fukumoto, T. Hata, T. Masuzawa [et al.] // Gan Kagaku Ryoho. Canc. Chemother. – 2021. – Vol. 48, № 13. – P. 1987-1989.
68. A comparative study of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for solitary renal stone of 1-2 cm / M. Jain, C.S. Manohar, M. Nagabhushan, R. Keshavamurthy // Urol. Ann. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 226-231.
69. A multidisciplinary approach to urinary system iatrogenic injuries / V. Beloborodov, V. Vorobev, I. Golub [et al.] // Cent. European J. Urol. – 2020. – Vol. 73, № 4. – P. 534-543.
70. A perioperative medicine model for population health: an integrated approach for an evolving clinical science / S. Aronson, J. Westover, N. Guinn [et al.] // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 126, № 2. – P. 682-690.
71. A prospective study analyzing the association between high-grade ureteral access sheath injuries and the formation of ureteral strictures / K.L. Stern, C.J. Loftus, S. Doizi [et al.] // Urology. – 2019. – Vol. 128. – P. 38-41.
72. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection / J. Maessen, C.H.C. Dejong, J. Hausel [et al.] // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94, № 2. – P. 224-231.

73. A qualitative study to understand the barriers and enablers in implementing an enhanced recovery after surgery program / E.A. Pearsall, Z. Meghji, K.B. Pitzul [et al.] // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261. – № 1. – P. 92-96.
74. randomised controlled trial evaluating a rehabilitation complex intervention for patients following intensive care discharge: the RECOVER study / T.S. Walsh, L.G. Salisbury, J. Boyd [et al.] // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. e001475.
75. A randomized double-blind clinical trial of a continuous 96-hour levobupivacaine infiltration after open or laparoscopic colorectal surgery for postoperative pain management--including clinically important changes in protein binding / S. Krishnan, R.G. Morris, P.J. Hewett [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 202-210.
76. A randomized, double-blind trial comparing continuous thoracic epidural bupivacaine with and without opioid in contrast to a continuous paravertebral infusion of bupivacaine for post-thoracotomy pain / J.S. Grider, T.W. Mullet, S.P. Saha [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 83-89.
77. A scoping review of penile implant biofilms-what do we know and what remains unknown? / J.Y. Leong, C.E. Capella, M.J. D'Amico [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1210-1221.
78. A single overnight stay after robotic partial nephrectomy does not increase complications / K.T. Sentell, K.K. Badani, D.J. Paulucci [et al.] // *J. Endourol.* – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 1003-1008.
79. A systematic review and network meta-analysis comparing energy devices used in colorectal surgery / M. Charalambides, T. Afxentiou, G. Pellino [et al.] // *Tech. Coloproctol.* – 2022. – Vol. 26, № 6. – P. 413-423.
80. A systematic review of living kidney donor enhanced recovery after surgery / M.H.V. Byrne, A. Mehmood, D.M. Summers [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2021. – Vol. 35, № 7. – P. e14384.
81. Aasa, A. The importance of preoperative information for patient participation in colorectal surgery care / A. Aasa, M. Hovbäck, C.M. Berterö // *J. Clinic. Nurs.* – 2013. – Vol. 22, № 11-12. – P. 1604-1612.

82. Abaza, R. A single overnight stay is possible for most patients undergoing robotic partial nephrectomy / R. Abaza, K. Shah // *Urology*. – 2013. – Vol. 81, № 2. – P. 301-306.
83. Abrate, A. Lingual mucosal graft urethroplasty 12 years later: Systematic review and meta-analysis / A. Abrate, A. Gregori, A. Simonato // *Asian J. Urol.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 230-241.
84. Accelerated recovery within standardized recovery pathways after esophagectomy: a prospective cohort study assessing the effects of early discharge on outcomes, readmissions, patient satisfaction, and Costs / H.M. Schmidt, M.A. El Lakis, S.R. Markar [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102, № 3. – P. 931-939.
85. Accuracy of capillary and arterial whole blood glucose measurements using a glucose meter in patients under general anesthesia in the operating room / B.S. Karon, L.J. Donato, C.M. Larsen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 466-474.
86. Acute skeletal muscle wasting in critical illness / Z.A. Puthuchery, J. Rawal, M. McPhail [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 15. – P. 1591-1600.
87. Adherence to early mobilisation: Key for successful enhanced recovery after liver resection / V.S. Yip, D.F.J. Dunne, S. Samuels [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 10. – P. 1561-1567.
88. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery / U.O. Gustafsson, J. Hausel, A. Thorell [et al.] // *Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 146, № 5. – P. 571-577.
89. Adult stentless laparoscopic pyeloplasty / A.L. Shalhav, A.A. Mikhail, M.A. Orvieto [et al.] // *J. Soc. Laparoendoscop. Surg.* – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 8-13.
90. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients - an abridged Cochrane systematic review / J. A. W. Polderman, V. Farhang-Razi, S. van Dieren [et al.] // *Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 929-939.
91. Albumin synthesis in surgical patients / A. Hülshoff, T. Schrickler, H. Elgendy [et al.] // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 703-707.

92. American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway / P.E. Wischmeyer, F. Carli, D.C. Evans [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 126, № 6. – P. 1883-1895.
93. An augmented reality endoscope system for ureter position detection / F. Yu, E. Song, H. Liu [et al.] // *J. Med. Syst.* – 2018. – Vol. 42, № 8. – P. 138.
94. An enhanced recovery after surgery protocol for robotic-assisted laparoscopic nephrectomies utilizing a quadratus lumborum block / W. Yip, A.B. Chen, C. Malekyan [et al.] // *J. Robot. Surg.* – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 1383-1389.
95. Analgesic efficacy of gabapentin and pregabalin in patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries: a systematic review and meta-analysis / K.-C. Hung, S.-C. Wu, M.-H. Chiang [et al.] // *Obes. Surg.* – 2022. – Vol. 32, № 8. – P. 2734-2743.
96. Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review / E. Robine, J. Rigaud, F. Luyckx [et al.] // *Prog. Urol.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 49-57.
97. Andrich, D.E. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report / D.E. Andrich, A.R. Mundy // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109, № 7. – P. 1090-1094.
98. Apfel, C.C. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting / C.C. Apfel, P. Kranke, L.H.J. Eberhart // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 1078-1082.
99. Approach to pain management in chronic opioid users undergoing orthopaedic surgery / C.J. Devin, D.S. Lee, S.J. Armaghani [et al.] // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2014. – Vol. 22, № 10. – P. 614-622.
100. Avoidable iatrogenic complications of urethral catheterization and inadequate intern training in a tertiary-care teaching hospital / A.Z. Thomas, S.K. Giri, D. Meagher, T. Creagh // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 104, № 8. – P. 1109-1112.
101. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for sma1: comparative study with a prospective natural history cohort / S.A. Al-Zaidy, S.J. Kolb, L. Lowes [et al.] // *J. Neuromusc. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 307-317.

102. Azmat, C.E. Wound closure techniques [Electronic resource] / C.E. Azmat, M. Council // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470598/> (accessed: 13.12.2022).
103. Bagry, H.S. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations / H.S. Bagry, S. Raghavendran, F. Carli // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 506-523.
104. Barie, P.S. Surgical site infections: epidemiology and prevention / P.S. Barie // *Surg. Infect.* – 2002. – Vol. 3, Suppl 1. – P. S9-21.
105. Batra, R.K. Paravertebral block / R.K. Batra, K. Krishnan, A. Agarwal // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 5-11.
106. Beattie, M. Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature / M. Beattie, J. Taylor // *J. Clin. Nurs.* – 2011. – Vol. 20, № 15-16. – P. 2098-2108.
107. Becker, B.F. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit / B.F. Becker, D. Chappell, M. Jacob // *Basic Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 687-701.
108. Benson, C.R. Long term outcomes of one-stage augmentation anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis / C.R. Benson, G. Li, S.B. Brandes // *Int. Braz. J. Urol.* – 2021. – Vol. 47, № 2. – P. 237-250.
109. Bipolar versus monopolar transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis / C. Zhao, K. Tang, H. Yang [et al.] // *J. Endourol.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 5-12.
110. Body mass index predicts insulin sensitivity during cardiac surgery: a prospective observational study / Y. Nakadate, H. Sato, T. Sato [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 65, № 5. – P. 551-559.
111. Bowel preparation: comparing metabolic and electrolyte changes when using sodium phosphate/polyethylene glycol / Z. Shapira, L. Feldman, R. Lavy [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 356-358.

112. Bo-Yeoul, Kim. Effects of a mobile educational program for colorectal cancer patients undergoing the enhanced recovery after surgery / Kim Bo-Yeoul, Park Kyu-Joo, Ryoo Seung-Bum // *Open Nurs. J.* – 2018. – Vol. 12. – P. 142-154.
113. Brady, M. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications / M. Brady, S. Kinn, P. Stuart // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 4. – P. CD004423.
114. Brower, R.G. Consequences of bed rest / R.G. Brower // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № Suppl. 10. – P. S422-S428.
115. Brown, E.N. Multimodal general anesthesia: theory and practice / E.N. Brown, K.J. Pavone, M. Naranjo // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127, № 5. – P. 1246-1258.
116. Burch, J. Enhanced recovery and nurse-led telephone follow-up post surgery / J. Burch // *Br. J. Nurs.* – 2012. – Vol. 21, № 16. – P. S24- S26.
117. Burks, F.N. Management of iatrogenic ureteral injury / F.N. Burks, R.A. Santucci // *Ther. Adv. Urol.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 115-124.
118. Can sealing promote healing?: A systematic review and meta-analysis highlighting the adjunctive role of tissue sealant application during urethroplasty for hypospadias / A. Singh, S. Anand, P. Goel [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 805-812.
119. Can the stone scoring systems be Used to predict infective complications after retrograde intrarenal surgery? / S. Senel, C. Ozden, Y. Aslan [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2022. – Vol. 31, № 3. – P. 231-237.
120. Capelli-Schellpfeffer, M. The use of hyperbaric oxygen in urology / M. Capelli-Schellpfeffer, G.S. Gerber // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, № 3 Pt 1. – P. 647-654.
121. Carlisle, J. WITHDRAWN: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting / J. Carlisle, C.A. Stevenson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7, № 7. – P. CD004125.
122. Catheter-associated urinary infections and consequences of using coated versus non-coated urethral catheters-outcomes of a systematic review and meta-analysis of randomized trials / V. Gauhar, D. Castellani, J.Y.-C. Teoh [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4463.

123. Catheter-Related Bladder Discomfort: How Can We Manage It? / E.B. Jang, S.H. Hong, K.S. Kim [et al.] // *Int. Neurourol. J.* – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 324-331.
124. Chandrasekharam, V.V.S. A systematic review and meta-analysis of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic pyeloplasty in infants / V.V.S. Chandrasekharam, R. Babu // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 502-510.
125. Chemali, M.E. A meta-analysis: postoperative pain management in colorectal surgical patients and the effects on length of stay in an enhanced recovery after surgery (ERAS) setting / M.E. Chemali, G.D. Eslick // *Clin. J. Pain.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 87-92.
126. Chen, Z.-X. Fast-track program vs traditional care in surgery for gastric cancer / Z.-X. Chen, A.-H.J. Liu, Y. Cen // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 578-583.
127. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function / V. Short, G. Herbert, R. Perry [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 2015, № 2. – P. CD006506.
128. Chou, M.-T. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital / M.-T. Chou, C.-J. Wang, R.-C. Lien // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 689-693.
129. Christensen, T. Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery / T. Christensen, T. Bendix, H. Kehlet // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, № 7. – P. 417-419.
130. Clinical efficacy of enhanced recovery after surgery in percutaneous nephrolithotripsy: a randomized controlled trial / Q. Li, L. Wan, S. Liu [et al.] // *BMC Urol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 162.
131. Clinical practice guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: Qualitative appraisals and synthesis of recommendations / S.K. Wainberg, N.C.L. Santos, F.C. Gabriel [et al.] // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 591-602.
132. Clinical utility of hyperbaric oxygen therapy in genitourinary medicine / J. Gandhi, O. Seyam, N.L. Smith [et al.] // *Med. Gas Res.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 29-33.

133. Cochrane systematic review and network meta-analysis comparing treatment strategies aiming to decrease blood loss during liver resection / C. Simillis, T. Li, J. Vaughan [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 23, № Pt A. – P. 128-136.
134. Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age / B.A. Irving, I.R. Lanza, G.C. Henderson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 1654-1663.
135. Common uses and cited complications of energy in surgery / G. Sankaranarayanan, R.R. Resapu, D.B. Jones [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 9. – P. 3056-3072.
136. Comparative analysis of suturing technique in pediatric pyeloplasty on surgical outcomes / B. Gao, W. Farhat, F. Zu'bi [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2021. – Vol. 37, № 11. – P. 1633-1637.
137. Comparative safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis / A.C. Tricco, C. Soobiah, E. Blondal [et al.] // *BMC Medicine.* – 2015. – Vol. 13. – P. 142.
138. Comparison between minimally invasive simple prostatectomy and open simple prostatectomy for large prostates: a systematic review and meta-analysis of comparative trials / J. Li, D. Cao, L. Peng [et al.] // *J. Endourol.* – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 767-776.
139. Comparison between robotic and laparoscopic or open anastomoses: a systematic review and meta-analysis / I.D. Kostakis, H. Sran, R. Uwechue [et al.] // *Robot. Surg.* – 2019. – Vol. 6. – P. 27-40.
140. Comparison of contrast-enhanced color Doppler imaging (CDI), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction (UPJO) / M. Mitterberger, G.M. Pinggera, R. Neururer [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53, № 6. – P. 1254-1260.
141. Comparison of mini-PCNL and retrograde intrarenal surgery in the treatment of kidney stone over 50 years old patients / M. Erkoc, M. Bozkurt, E. Danis, O. Can // *Urologia.* – 2021. – P. 3915603211036630.
142. Comparison of operative outcomes between monopolar and bipolar coagulation in hepatectomy: a propensity score-matched analysis in a single center / R. Muraki, Y. Morita, S. Ida [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 154.

143. Comparison of renal stones and nephrocalcinosis in children: findings from two tertiary centers in Saudi Arabia / K.A. Alhasan, M.A. Shalaby, A.S. Albanna [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – P. 736308.
144. Comparison of retrograde intrarenal surgery and micro-percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: a meta-analysis / Z. Gu, Y. Yang, R. Ding [et al.] // *Urol. Int.* – 2021. – Vol. 105, № 1-2. – P. 64-70.
145. Complications of recognized and unrecognized iatrogenic ureteral injury at time of hysterectomy: a population based analysis / R.H. Blackwell, E.J. Kirshenbaum, A.S. Shah [et al.] // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 199, № 6. – P. 1540-1545.
146. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting / T.J. Gan, P. Diemunsch, A.S. Habib [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – P. 85-113.
147. Consensus statement on urinary stone treatment during a pandemic: a delphi process from the endourological society TOWER research initiative / K. Scotland, T. Taily, B.H. Chew [et al.] // *J. Endourol.* – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 335-344.
148. Contemporary approaches to perioperative iv fluid therapy / P.S. Myles, S. Andrews, J. Nicholson [et al.] // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41, № 10. – P. 2457-2463.
149. Contemporary opportunity for prehabilitation as part of an enhanced recovery after surgery pathway in colorectal surgery / Z. Ven Fong, D.C. Chang, K.D. Lillemoe [et al.] // *Clin. Colon Rect. Surg.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 95-101.
150. Continuous local anaesthetic wound infusion for postoperative pain after midline laparotomy for colorectal resection in adults / S.S. Liang, A.J. Ying, E.T. Affan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 10. – P. CD012310.
151. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation / S. Møiniche, S. Bülow, P. Hesselødt [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1995. – Vol. 161, № 4. – P. 283-288.
152. Cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programme for vaginal hysterectomy: a comparison of pre and post-implementation expenditures / S. Relph, A. Bell, V. Sivashanmugarajan [et al.] // *Int. J. Health Plann. Manage.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 399-406.

153. Could the use of an enhanced recovery protocol in laparoscopic donor nephrectomy be an incentive for live kidney donation? / A. Rege, H. Leraas, D. Vikraman [et al.] // *Cureus*. – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. e889.
154. Critical analysis of quality of life and cost-effectiveness of enhanced recovery after surgery (ERAS) for patient's undergoing urologic oncology surgery: a systematic review / N.A. Brooks, A. Kokorovic, J.S. McGrath [et al.] // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 40, № 6. – P. 1325-1342.
155. Crowe, P.J. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism / P.J. Crowe, A. Dennison, G.T. Royle // *Br. J. Surg.* – 1984. – Vol. 71, № 8. – P. 635-637.
156. Cuthbertson, D.P. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone / D.P. Cuthbertson // *Biochem. J.* – 1930. – Vol. 24, № 4. – P. 1244-1263.
157. Cystoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate followed by fibrin glue for the treatment of persistent or massive vesicourethral anastomotic urine leak after radical prostatectomy / J.H. Lim, D. You, I.G. Jeong [et al.] // *Int. J.Urol.* – 2013. – Vol. 20, № 10. – P. 980-985.
158. Day-case surgery: enhanced recovery with flumazenil / B.R. Birch, K.M. Anson, E. Clifford, R.A. Miller // *J. R. Soc. Med.* – 1990. – Vol. 83, № 7. – P. 436-438.
159. De Boer, H.D. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature / H.D. de Boer, O. Detriche, P. Forget // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 499-504.
160. Dean, N.S. Endourologic procedures of the upper urinary tract and the effects on intrarenal pressure and temperature / N.S. Dean, A.E. Krambeck // *J. Endourol.* – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 191-198.
161. DeFronzo, R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237, № 3. – P. E214-223.

162. Delacroix, S.E. Urinary tract injuries: recognition and management / S.E. Delacroix, J.C. Winters // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 104-112.
163. Desborough, J.P. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia : metabolic response to surgery / J.P. Desborough, G.M. Hall // *Baillière's Clin. Anaesthesiol.* – 1989. – Vol. 3, № 2. – P. 317-334.
164. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 109-117.
165. Design and development of the pediatric urology recovery after surgery endeavor (PURSUE) multicentre pilot and exploratory study / K.O. Rove, A.C. Strine, D.T. Wilcox [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. e039035.
166. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis / S. Brandes, M. Coburn, N. Armenakas, J. McAninch // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 277-289.
167. Diagnostic criteria for pre-operative anaemia-time to end sex discrimination / A. Butcher, T. Richards, S.J. Stanworth, A.A. Klein // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 811-814.
168. Donatsky, A.M. Surgical techniques to minimize shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. A systematic review / A.M. Donatsky, F. Bjerrum, I. Gögenur // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 7. – P. 2275-2282.
169. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. / H.S. Asopa, M. Garg, G.G. Singhal [et al.] // *Urology.* – 2001. – Vol. 58, № 5. – P. 657-9.
170. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis / S. Weibel, G. Rücker, L.H. Eberhart [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 10. – P. CD012859.
171. Early enteral feeding after intestinal anastomosis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Tian, H. Zhu, B.C. Gulack [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 403-410.

172. Early recovery after surgery for radical cystectomy: comprehensive assessment and meta-analysis of existing protocols / F. Wessels, M. Lenhart, K.F. Kowalewski [et al.] // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 3139-3153.
173. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials / C.-L. Zhuang, X.-Z. Ye, C.-J. Zhang [et al.] // *Dig. Surg.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 225-232.
174. EAU guidelines on iatrogenic trauma / D.J. Summerton, N.D. Kitrey, N. Lumen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 62, № 4. – P. 628-639.
175. Effect of enhanced recovery after surgery on postoperative recovery and quality of life in patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy / C. Miao, A. Yu, H. Yuan [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 513874.
176. Effect of i.v. dextrose administration on glucose metabolism during surgery / T. Schrickler, R. Lattermann, L. Wykes, F. Carli // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 149-153.
177. Effect of laparoscopic colon resection on postoperative glucose utilization and protein sparing: an integrated analysis of glucose and protein metabolism during the fasted and fed States using stable isotopes / F. Carli, M. Galeone, B. Gzodziec [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140, № 6. – P. 593-597.
178. Effectiveness of bupropion as an aid to stopping smoking before elective surgery: a randomised controlled trial / P.S. Myles, K. Leslie, M. Angliss [et al.] // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 1053-1058.
179. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial / M. Torres Lacomba, M.J. Yuste Sánchez, A. Zapico Goñi [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. b5396.
180. Effectiveness of the fast track surgery program for patients with planned cholecystectomy / V. Beloborodov, V. Vorobev, A. Sherbatykh [et al.] // *Surg. Technol. Int.* – 2022. – Vol. 40. – P. 107-113.
181. Effects of glycemic regulation on chronic postischemia pain / M.-C. Ross-Huot, A. Laferrière, C.M. Gi [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115, № 3. – P. 614-625.

182. Efficacy and safety of 3D print-assisted surgery for the treatment of pilon fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Bai, Y. Wang, P. Zhang [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 283.
183. Efficacy and safety of tapentadol immediate release for acute pain: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, S.W. Narayan, J. Penm, A.E. Patanwala // *Clin. J. Pain.* – 2020. – Vol. 36, № 5. – P. 399-409.
184. Efficacy of intrawound treatments to prevent surgical site infection after spine surgery: a systematic review and network meta-analysis / L. Lin, S. Cheng, Y. Wang [et al.] // *Pain Physic.* – 2021. – Vol. 24, № 6. – P. E709-E720.
185. Efficacy of parecoxib on the level of Il-6, CRP, and postoperative pain relief after percutaneous nephrolithotomy / Z. Huang, H. Jiang, H. Zhao [et al.] – 2016. – Vol. 9. – P. 19454-19460.
186. Ekin, R.G. An up-to-date overview of minimally invasive treatment methods in ureteropelvic junction obstruction / R.G. Ekin, O. Celik, Y.O. Ilbey // *Centr. Eur. J. Urol.* – 2015. – Vol. 68, № 2. – P. 245-251.
187. El Darawany, H.M. When to remove the urethral catheter after endoscopic realignment of traumatic disruption of the posterior urethra? / H.M. El Darawany // *Prog. Urol.* – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 594-599.
188. Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial / K.J. Lee, H.J. Park, H.-S. Kim [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 3041-3048.
189. Elliott, S.P. Ureteral injuries: external and iatrogenic / S.P. Elliott, J.W. McAninch // *Urol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 55-66.
190. use of cyanoacrylate glue in the treatment of urethral fistula / A.R.S. Macedo, S.H.M. de Almeida, M.A. de F. Rodrigues [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 602-603.
191. Engraftment of transplanted buccal epithelial cells onto the urethrotomy site, proven immunohistochemically in rabbit model; a feat to prevent urethral stricture recurrence / A. Horiguchi, M. Shichi, K. Ojima [et al.] // *Stem Cell Rev. Rep.* – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 275-278.

192. Enhanced recovery after elective colorectal surgery - reasons for non-compliance with the protocol / D. Roulin, M. Muradbegovic, V. Addor [et al.] // *Dig. Surg.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 220-226.
193. Enhanced recovery after implementation of surgery protocol in living kidney donors: the ISMETT experience / C. Ricotta, D. Cintorino, D. Pagano [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2019. – Vol. 51, № 9. – P. 2910-2913.
194. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice / A. Feldheiser, O. Aziz, G. Baldini [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 289-334.
195. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations / M.J. Scott, G. Baldini, K.C.H. Fearon [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2015. – Vol. 59, № 10. – P. 1212-1231.
196. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols expanded over multiple service lines improves patient care and hospital cost / S. Heathcote, K. Duggan, J. Rosbrugh [et al.] // *Am. Surg.* – 2019. – Vol. 85, № 9. – P. 1044-1050.
197. Enhanced recovery after surgery (ERAS) reduces hospital costs and improve clinical outcomes in liver surgery: a systematic review and meta-analysis / L. Noba, S. Rodgers, C. Chandler [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 918-932.
198. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Lee, J. Yu, A.G. Doumouras [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 32. – P. 75-87.
199. Enhanced recovery after surgery and anesthetic outcomes in pediatric reconstructive urologic surgery / D.S. Han, M.A. Brockel, P.J. Boxley [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 151-159.
200. Enhanced recovery after surgery in EMS lithotripsy for percutaneous nephrolithotomy: a retrospective cohort stud. Enhanced recovery after surgery in EMS lithotripsy for percutaneous nephrolithotomy [Electronic resource] / M. Gao, Z. Zhu, M. Liu [et al.] // *Research Square.* – 2022. – URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1804553/v1> (accessed: 03.12.2022).

201. Enhanced recovery after surgery in liver transplantation: challenges and feasibility / G. Katsanos, K.-E. Karakasi, N. Antoniadis [et al.] // *World J. Transplant.* – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 195-203.
202. Enhanced recovery after surgery in patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy. Results from a real-world randomized controlled trial / X. Xue, D. Wang, Z. Ji, Y. Xie // *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 116-126.
203. Enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing ureteroscopy: prospective evaluation of an opioid-free protocol / C. Gridley, J. Robles, J. Calvert [et al.] // *J. Endourol.* – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 647-653.
204. Enhanced recovery after surgery protocol for pediatric urological augmentation and diversion surgery using small bowel / B. Haid, A. Karl, M. Koen [et al.] // *J. Urol.* – 2018. – Vol. 200, № 5. – P. 1100-1106.
205. Enhanced recovery after surgery review and urology applications in 2020 / R. Rodrigues Pessoa, A. Urkmez, N. Kukreja, J. Baack Kukreja // *BJUI Compass.* – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 5-14.
206. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective / S. Moningi, A. Patki, N. Padhy, G. Ramachandran // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 35, № Suppl. 1. – P. S5-S13.
207. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs / R.A. Azhar, B. Bochner, J. Catto [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 176-187.
208. Enhanced recovery open vs laparoscopic left donor nephrectomy: a randomized controlled trial / A.M. Mansour, A.R. El-Nahas, B. Ali-El-Dein [et al.] // *Urology.* – 2017. – Vol. 110. – P. 98-103.
209. Enhancing recovery after minimally invasive surgery in children: A systematic review of the literature and meta-analysis / C. Dagorno, L. Montalva, L. Ali [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2021. – Vol. 56, № 12. – P. 2157-2164.
210. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study / P. Turunen,

M. Carpelan-Holmström, P. Kairaluoma [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 31-37.

211. Epidural analgesia enhances the postoperative anabolic effect of amino acids in diabetes mellitus type 2 patients undergoing colon surgery / A.K. Lugli, F. Donatelli, T. Schricker [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108, № 6. – P. 1093-1099.

212. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia / J. Joris, M. Ozaki, D.I. Sessler [et al.] // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 80, № 2. – P. 268-277.

213. Epstein, Nancy E. A review article on the benefits of early mobilization following spinal surgery and other medical/surgical procedures / Nancy E. Epstein // *Surg. Neurol. Int.* – 2014. – Vol. 5, № Suppl 3. – P. S66- S73.

214. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 623-650.

215. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition / T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 49-64.

216. Essentials of pain medicine / H. T. Benzon, S. N. Raja, S. M. Fishman [et al.] ; Ed. R. W. Hurley. – 4th edition. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2017. – 872 p.

217. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes / T.G. Weiser, A.B. Haynes, G. Molina [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № Suppl 2. – P. S11.

218. EUS-guided cyanoacrylate glue injection for treatment of anourethral fistula / M. Sharma, S. Jindal, R. Lingampalli, P. Somani // *VideoGIE.* – 2017. – Vol. 2, № 10. – P. 272-273.

219. Evaluation of cyanoacrylate and fibrin glue for the repair of urethral incision in male goats / T. Singh, A. Amarpal, P. Kinjavdekar [et al.] // *J. Appl. Anim. Res.* – 2007. – Vol. 32. – P. 13-17.

220. Evaluation of guidelines on the use of vaginal mesh implants for pelvic organ prolapse using the AGREE II instrument / S. Tsiapakidou, C. Campani Nygaard, J. Pape [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 154, № 3. – P. 400-411.

221. Evidence for ureterorenoscopy and laser fragmentation (ursl) for large renal stones in the modern era / R. Geraghty, O. Abourmarzouk, B. Rai [et al.] // *Curr. Urol. Rep.* – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 54.
222. Evolving trends in peri-operative management of pediatric ureteropelvic junction obstruction: working towards quicker recovery and day surgery pyeloplasty / M. Rickard, M. Chua, J. Dos Santos [et al.] // *World J. Urol.* – 2022. – Vol. 40, № 5. – P. 1283-1284.
223. Evolving trends in peri-operative management of pediatric ureteropelvic junction obstruction: working towards quicker recovery and day surgery pyeloplasty / M. Rickard, M. Chua, J.K. Kim [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 9. – P. 3677-3684.
224. Experience with fibrin glue in bulbar urethral reconstruction using dorsal buccal mucosa graft / G. Barbagli, S. De Stefani, M.C. Sighinolfi [et al.] // *Urology.* – 2006. – Vol. 67, № 4. – P. 830-832.
225. Extent of spongiofibrosis and length of strictures: Findings at sonourethrography and urethroplasty / N. Oyelowo, M. Ahmed, A. Bello [et al.] // *Urol. Ann.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 41-46.
226. Failed epidural: causes and management / J. Hermanides, M.W. Hollmann, M.F. Stevens, P. Lirk // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 144-154.
227. Fast track transurethral resection of the prostate: application of case map improves length of stay without compromising patient outcome / M.J. Brinkman, J. Duffin, S.K. Wilson, J.R. Delk // *Nurs. Case Manag.* – 1997. – Vol. 2, № 3. – P. 115-121.
228. Fasting blood glucose levels in patients presenting for elective surgery / R. Hatzakorzian, H. Bui, G. Carvalho [et al.] // *Nutrition.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 298-301.
229. Fast-track in minimally invasive gynecology: a randomized trial comparing costs and clinical outcomes / S. Lambat Emery, P. Brossard, P. Petignat [et al.] // *Front. Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 773653.
230. Fast-track open transperitoneal nephrectomy / B. Firoozfard, T. Christensen, J.K. Kristensen [et al.] // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 305-308.
231. Fast-track recovery of the coronary bypass patient / R.M. Engelman, J.A. Rousou, J.E. Flack [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 58, № 6. – P. 1742-1746.

232. Fibrin glue as a sealant in stentless laparoscopic pyeloplasty: A randomised controlled trial / A. Farouk, A. Tawfick, M. Reda [et al.] // Arab J. Urol. – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 228-233.
233. Fibrin glue sealing in the treatment of a recto-urethral fistula in Crohn's disease: a case report / I. Etienney, N. Rabahi, C.-A. Cuenod [et al.] // Gastroentérol. Clin. Biol. – 2009. – Vol. 33, № 12. – P. 1094-1097.
234. Fibrin versus cyanoacrylate glue for fixation in laparoscopic inguinal hernia repair: a network meta-analysis and indirect comparison / K. Tavares, J. Mayo, K. Bogenberger [et al.] // Hernia. – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 927-935.
235. Finn, W.F. Enhanced recovery from postischemic acute renal failure. Micropuncture studies in the rat / W.F. Finn // Circ. Res. – 1980. – Vol. 46, № 3. – P. 440-448.
236. «Fit to fly»: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients / M. Muñoz, S. Gómez-Ramírez, S. Kozek-Langeneker [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 15-24.
237. Flexible ureteroscopic lithotripsy based on the concept of enhanced recovery after surgery: a single-centered retrospective study / L. Shu, P. Ao, Z. Zhang [et al.] // Urol. J. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 268-273.
238. Flexible ureteroscopy for renal stone without preoperative ureteral stenting shows good prognosis / J. Zhang, C. Xu, D. He [et al.] // Peer J. – 2016. – Vol. 4. – P. e2728.
239. Focus on internal urethrotomy as primary treatment for untreated bulbar urethral strictures: results from a multivariable analysis / G. Barbagli, N. Fossati, F. Montorsi [et al.] // Eur. Urol. Focus. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 164-169.
240. Forget, P. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / P. Forget, J. Cata // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 523-531.
241. Frampton, S. John Wickham's new surgery: 'Minimally invasive therapy', innovation, and approaches to medical practice in twentieth-century Britain / S. Frampton, R.L. Kneebone // Soc. Hist. Med. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 544-566.

242. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery / K.W. Reisinger, J.L.A. van Vugt, J.J.W. Tegels [et al.] // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261, № 2. – P. 345-352.
243. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults / P. Kortebein, T.B. Symons, A. Ferrando [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci Med Sci.* – 2008. – Vol. 63, № 10. – P. 1076-1081.
244. Ghazala, S.G. Can mini PCNL achieve the same results as RIRS? The initial single center experience / S.G. Ghazala, S.M. Saeed Ahmed, A.A. Mohammed // *Ann. Med. Surg.* – 2021. – Vol. 68. – P. 102632.
245. Global trends in incidence and burden of urolithiasis from 1990 to 2019: an analysis of global burden of disease study data / J. Lang, A. Narendrula, A. El-Zawahry [et al.] // *Eur. Urol. Open Sci.* – 2022. – Vol. 35. – P. 37-46.
246. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance / O. Ljungqvist, A. Thorell, M. Gutniak [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1994. – Vol. 178, № 4. – P. 329-336.
247. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting / J.B. Kendrick, A.D. Kaye, Y. Tong [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 35, № Suppl.1. – P. S29-S34.
248. Gobishangar, S. Minimally invasive management of massive giant hydronephrosis in tertiary care centre Northern Sri Lanka: A case report / S. Gobishangar, J. Shelton // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2021. – Vol. 88. – P. 106514.
249. Gonzalez, A.N. Buccal mucosal ureteroplasty for the management of ureteral strictures: patient selection and considerations / A.N. Gonzalez, K. Mishra, L.C. Zhao // *Res. Rep. Urol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 135-140.
250. Good compliance to enhanced recovery program improves outcome after colorectal surgery / A. Hartman, D. Leonard, C. Trefois [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 4214-4221.

251. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) society recommendations / Y. Cerantola, M. Valerio, B. Persson [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 6. – P. 879-887.
252. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) society recommendations: 2018 / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, M. Hubner [et al.] // *World J. Surg.* – 2019. – Vol. 43, № 3. – P. 659-695.
253. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations / J. Nygren, J. Thacker, F. Carli [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 801-816.
254. Guo, P. Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: a review of randomised controlled trials / P. Guo // *J. Clin. Nurs.* – 2015. – Vol. 24, № 1-2. – P. 34-46.
255. Gurusamy, K.S. Routine abdominal drainage versus no abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic cholecystectomy / K.S. Gurusamy, R. Koti, B.R. Davidson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 9. – P. CD006004.
256. Haemostatic efficacy of topical agents during liver resection: a network meta-analysis of randomised trials / C.I. Wells, C.B.B. Ratnayake, K. Mentor [et al.] // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, № 10. – P. 3461-3469.
257. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system / E. Zimlichman, D. Henderson, O. Tamir [et al.] // *JAMA Int. Med.* – 2013. – Vol. 173, № 22. – P. 2039-2046.
258. Healthcare professionals' views of the enhanced recovery after surgery programme: a qualitative investigation / G. Herbert, E. Sutton, S. Burden [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 617.
259. Heated insufflation with or without humidification for laparoscopic abdominal surgery / D.W. Birch, J.T. Dang, N.J. Switzer [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. CD007821.
260. Hesselman, S. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study / S. Hesselman, U. Högberg, M. Jonsson // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 5. – P. 564.e1-564.e8.

261. High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy / K. Watanabe, K. Kashiwagi, T. Kamiyama [et al.] // *J. Anesth.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 334-340.
262. Hill, G.L. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery / G.L. Hill, R.G. Douglas, D. Schroeder // *World J. Surg.* – 1993. – Vol. 17, № 2. – P. 146-153.
263. Hodgson, C.L. Early mobilization of patients in intensive care: organization, communication and safety factors that influence translation into clinical practice / C.L. Hodgson, E. Capell, C.J. Tipping // *Critic. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 77.
264. Hoffer, L.J. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review / L.J. Hoffer, B.R. Bistrain // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 591-600.
265. Hospital discharge criteria following colorectal surgery: a systematic review / J. F. Fiore Jr, L. Browning, A. Bialocerkowski [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 270-81.
266. Hunter, J.M. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation / J.M. Hunter // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. № Suppl. 1. – P. i53-i62.
267. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment / W. Krajewski, J. Wojciechowska, J. Dembowski [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26, № 5. – P. 857-864.
268. Hydroxyethyl starch 130/0.4 and the risk of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass: a single-center retrospective study / M.-G. Lagny, L. Roediger, J.-N. Koch [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 869-875.
269. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis / A. Perner, N. Haase, A.B. Guttormsen [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 2. – P. 124-134.
270. Hyperglycemia and ambulatory surgery / J.A. Polderman, L. Van Velzen, L.G. Wasmoeht [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 81, № 9. – P. 951-959.

271. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes / G.E. Umpierrez, S.D. Isaacs, N. Bazargan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 3. – P. 978-982.
272. Hypothermia: prevention and management in adults having surgery : national institute for health and care excellence: guidelines. Hypothermia [Electronic resource]. – London : National Institute for Health and Care Excellence, 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK59081/> (accessed: 30.09.2022).
273. Iatrogenic Injuries of Urinary Tract: Outcomes of Surgical Repairs / Y. Matsumura, Y. Iemura, S. Fukui [et al.] // *Hinyokika Kyo.* – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 95-99.
274. Iatrogenic urinary tract injuries: etiology, diagnosis, and management / A.M. Esparaz, J.A. Pearl, B.R. Herts [et al.] // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 195-208.
275. Impact of type of minimally invasive approach on open conversions across ten common procedures in different specialties / P.C. Shah, A. de Groot, R. Cerfolio [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2022. – Vol. 36, № 8. – P. 6067-6075.
276. Implementation and sustainability of an enhanced recovery pathway in pediatric bladder reconstruction: Flexibility, commitment, teamwork / Y.Y. Chan, D.I. Chu, J. Hirsch [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 782-789.
277. Implementation of a urogynecology-specific enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway / C.M. Carter-Brooks, A.L. Du, K.M. Ruppert [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, № 5. – P. 495.e1-495.e10.
278. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge / G. Loor, C.G. Koch, J.F. Sabik [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 144, № 3. – P. 538-546.
279. Importance of intraoperative oliguria during major abdominal surgery: findings of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery trial / P.S. Myles, D.R. McIlroy, R. Bellomo, S. Wallace // *Br. J. Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 122, № 6. – P. 726-733.

280. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program / S. Kwon, R. Thompson, P. Dellinger [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 8-14.
281. Inadequate glycemic control is associated with increased surgical site infection in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / N. Shohat, K. Muhsen, R. Gilat [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 2312-2321.e3.
282. Incidence of kidney stones in the United States: the continuous national health and nutrition examination survey / A.J. Hill, S.P. Basourakos, P. Lewicki [et al.] // *J. Urol.* – 2021. – Vol. 207, № 4. – P. 851-856.
283. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy / C. Seitz, M. Desai, A. Häcker [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 146-158.
284. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mandava, E.C. Serefoglu, M.T. Freier [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188, № 5. – P. 1855-1860.
285. Infectious complications of endourological treatment of kidney stones: A meta-analysis of randomized clinical trials / R. Bapir, K.H. Bhatti, A. Eliwa [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2022. – Vol. 94, № 1. – P. 97-106.
286. Initial experiences with preoperative three-dimensional image reconstruction technology in laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction / W. Zhu, S. Xiong, C. Xu [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 4142-4151.
287. Interdisciplinary education in urology: innovations for better training / A. Heidenreich, J. Salem, P. Paffenholz, D. Pfister // *Urologe A.* – 2019. – Vol. 58, № 8. – P. 870-876.
288. International of pre-operative ureteral stent on outcomes of retrograde intra-renal surgeg for ureterorenoscopy / J.P. Jessen, A. Breda, M. Brehmer [et al.] // *J. Endourol.* – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 268-273.
289. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency / M. Muñoz, A.G. Acheson, M. Auerbach [et al.] // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 233-247.

290. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection / G. Norman, R.A. Atkinson, T.A. Smith [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol.10, № 10. – P. CD012234.
291. Intraoperative and postoperative outcomes of thulium laser enucleation versus bipolar resection in the transurethral treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis / P. Yan, Y. Cui, Y. Huang [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2022. – Vol. 37, № 5. – P. 2517-2525.
292. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive / J. Zhang, H. Qiao, Z. He [et al.] // *Clinics.* – 2012. – Vol. 67, № 10. – P. 1149-1155.
293. Intraoperative opioid and analgesic adjuvant administration practice patterns following implementation of an enhanced recovery after surgery protocol for laparoscopic donor nephrectomy / X. Dong, B.N. Burton, C. Little [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2022. – Vol. 79. – P. 110751.
294. Intraoperative redosing of surgical antibiotic prophylaxis in addition to preoperative prophylaxis versus single-dose prophylaxis for the prevention of surgical site infection: a meta-analysis and GRADE recommendation / N. Wolfhagen, Q.J.J. Boldingh, M. de Lange [et al.] // *Ann. Surg.* – 2022. – Vol. 275, № 6. – P. 1050-1057.
295. Intravenous parecoxib for pain relief after orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis / X. Li, P. Zhou, Z. Li [et al.] // *Pain Ther.* – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 771-787.
296. Introducing NICE guidelines for intravenous fluid therapy into a district general hospital / M. McDougall, B. Guthrie, A. Doyle [et al.] // *BMJ Open Quality.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. e001636.
297. Irrigation fluid absorption during transurethral bipolar and laser prostate surgery: a systematic review / G. Ortner, U. Nagele, T.R.W. Herrmann, T. Tokas // *World J. Urol.* – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 697-708.
298. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? / M. Binbay, E. Yuruk, T. Akman [et al.] // *J. Endourol.* – 2010. – Vol. 24, № 12. – P. 1929-1934.

299. Ishak, K.J. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments / K.J. Ishak, I. Proskorovsky, A. Benedict // *Pharmacoeconomics*. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 537-549.
300. Jagoe, R.T. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer / R.T. Jagoe, T.H. Goodship, G.J. Gibson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71, № 3. – P. 936-943.
301. Jensen, B.T. From fast-track to enhanced recovery after surgery in radical cystectomy pathways: A nursing perspective / B.T. Jensen, N.L. Retinger, S.V. Lauridsen // *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* – 2022. – Vol. 9, № 7. – P. 100048.
302. Jensen, B.T. The potential of prehabilitation in radical cystectomy pathways: where are we now? / B.T. Jensen, S. Vahr, C. Scheede-Bergdahl // *Semin. Oncol. Nurs.* – 2021. – P. 151107.
303. Johnson, D.B. Complications of ureteroscopy / D.B. Johnson, M.S. Pearle // *Urol. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 157-171.
304. Jordan, G.H. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction / G.H. Jordan, E.A. Eltahawy, R. Virasoro // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 1799-1802.
305. Joshi, G.P. Enhanced recovery pathways for ambulatory surgery / G.P. Joshi // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 711-717.
306. Kahn, C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction / C.R. Kahn // *Metabolism*. – 1978. – Vol. 27, № 12 (Suppl 2). – P. 1893-1902.
307. Kehlet, H. Fast-track colorectal surgery / H. Kehlet // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9615. – P. 791-793.
308. Kehlet, H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery / H. Kehlet // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 396, № 5. – P. 585-590.
309. Kehlet, H. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme / H. Kehlet, T. Mogensen // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86, № 2. – P. 227-230.

310. Kehlet, H. Late post-operative hypoxaemia and organ dysfunction / H. Kehlet, J. Rosenberg // *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* – 1995. – Vol. 10. – P. 31-34.
311. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H. Kehlet, D.W. Wilmore // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 183, № 6. – P. 630-641.
312. Kehlet, H. Synergism between analgesics / H. Kehlet // *Ann. Med.* – 1995. – Vol. 27, № 2. – P. 259-262.
313. Kehlet, H. Why is the surgical high-risk patient still at risk? / H. Kehlet, M. Mythen // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 289-291.
314. Kelliher, L. Enhanced recovery for gastrointestinal surgery / L. Kelliher, C. Jones, W. Fawcett // *BJA Education.* – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 305-310.
315. Kim, T.K. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy / T.K. Kim, J.R. Yoon // *Korean J. Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 59, № 4. – P. 265-269.
316. Kinney, J.M. Protein metabolism and injury / J.M. Kinney, D.H. Elwyn // *Ann. Rev. Nutr.* – 1983. – Vol. 3. – P. 433-466.
317. Klein, M.E. Clinical implementation of pharmacogenomics for personalized precision medicine: barriers and solutions / M.E. Klein, M.M. Parvez, J.-G. Shin // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 106, № 9. – P. 2368-2379.
318. Kork, F. Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency / F. Kork, T. Neumann, C. Spies // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 384-390.
319. Kranke, P. General multimodal or scheduled risk-adopted postoperative nausea and vomiting prevention: just splitting hairs? / P. Kranke // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 114, № 2. – P. 190-193.
320. Kratzing, C. Pre-operative nutrition and carbohydrate loading / C. Kratzing // *Proc. Nutr. Soc.* – 2011. – Vol. 70, № 3. – P. 311-315.
321. Kulkarni, N. Laparoscopic surgery reduces the incidence of surgical site infections compared to the open approach for colorectal procedures: a meta-analysis / N. Kulkarni, T. Arulampalam // *Tech. Coloproctol.* – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 1017-1024.

322. Kunst, G. Intraoperative permissive oliguria - how much is too much? / G. Kunst, M. Ostermann // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, № 6. – P. 1075-1077.
323. Laparoscopic Anderson-Hynes procedure as a treatment of ureteropelvic junction obstruction caused by fibroepithelial polyp / T. Szydelko, T. Tuchendler, A. Litarski [et al.] // *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 361-363.
324. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy: Health status in a blind randomised trial / F. Keus, J. de Vries, H.G. Gooszen, C.J.H.M. van Laarhoven // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 1649-1659.
325. Levin, A.L. A new gastroduodenal catheter / A.L. Levin // *J. Am. Med. Association.* – 1921. – Vol. 76, № 15. – P. 1007.
326. Lewis, S.J. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis / S.J. Lewis, H.K. Andersen, S. Thomas // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 569-575.
327. Lighted ureteral stents in laparoscopic colorectal surgery; a five-year experience / W.P. Boyan, D. Lavy, A. Dinallo [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 44.
328. Link, T. Guidelines in practice: hypothermia prevention / T. Link // *AORN J.* – 2020. – Vol. 111, № 6. – P. 653-666.
329. Linsenmeyer, T.A. Catheter-associated urinary tract infections in persons with neurogenic bladders / T.A. Linsenmeyer // *J. Spinal Cord Med.* – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 132-141.
330. Liposomal bupivacaine use in transversus abdominis plane blocks reduces pain and postoperative intravenous opioid requirement after colorectal surgery / A.L. Stokes, S.D. Adhikary, A. Quintili [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 170-177.
331. Ljungqvist, O. Enhanced recovery after surgery: a complete guide to optimizing outcomes. enhanced recovery after surgery / O. Ljungqvist, N.K. Francis, R.D. Urman. – Springer Nature, 2020. – 630 p.
332. Ljungqvist, O. Enhanced recovery after surgery: a review / O. Ljungqvist, M. Scott, K.C. Fearon // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152, № 3. – P. 292-298.

333. Ljungqvist, O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading / O. Ljungqvist // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 401-409.
334. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T.J. Iwashyna, E.W. Ely, D.M. Smith, K.M. Langa // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304, № 16. – P. 1787-1794.
335. Low-dose droperidol (≤ 1 mg or ≤ 15 $\mu\text{g kg}^{-1}$) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials / I. Schaub, C. Lysakowski, N. Elia, M.R. Tramèr // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2012. – Vol. 29, № 6. – P. 286-294.
336. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Ortenzi, G. Montori, A. Sartori [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2022. – Vol. 36, № 10. – P. 7092-7113.
337. Lumb, A.B. Pre-operative respiratory optimisation: an expert review / A.B. Lumb // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74, № Suppl. 1. – P. 43-48.
338. Luo, J. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update / J. Luo, S. Min // *J. Pain Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 2687-2698.
339. Malnutrition – An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients / C. Ihle, T. Freude, C. Bahrs [et al.] // *Injury.* – 2017. – Vol. 48, № 3. – P. 628-636.
340. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults / F. Khan, K. Ahmed, N. Lee [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2014. – Vol. 11, № 11. – P. 629-638.
341. Measuring inconsistency in meta-analyses / J.P.T. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks, D.G. Altman // *BMJ.* – 2003. – Vol. 327, № 7414. – P. 557-560.
342. Mehta, J.A. Updated recommendations for control of surgical site infections / J.A. Mehta, S.A. Sable, S. Nagral // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261, № 3. – P. e65.
343. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery / P. Probst, S. Ohmann, U. Klaiber [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2017. – Vol. 104, № 12. – P. 1594-1608.

344. Meta-analysis of prevalence / J.J. Barendregt, S.A. Doi, Y.Y. Lee [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2013. – Vol. 67, № 11. – P. 974-978.
345. Meta-analysis of the efficacy of laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction via retroperitoneal and transperitoneal approaches / F. Ji, L. Chen, C. Wu [et al.] // *Front. Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 707266.
346. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU Guidelines / A. Skolarikos, M. Straub, T. Knoll [et al.] // *Eur. Urol*. – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 750-763.
347. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument / K. Slim, E. Nini, D. Forestier [et al.] // *ANZ J. Surg*. – 2003. – Vol. 73, № 9. – P. 712-716.
348. *Millers Anesthesia, 2-Volume* / M.A. Gropper, R.D. Miller, L.I. Eriksson [et al.]. – 9th Edition. – Elsevier Health Sciences, 2019. – 3112 p.
349. Mina, S.H. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mina, H.A. Garcia-Perdomo // *Centr. Eur. J. Urol*. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 72-77.
350. Minimally invasive and open donor nephrectomy: lessons learned from a french multicenter experience / P. Lecoanet, M.F. Chammas, W.N. Sime [et al.] // *Transplant. Proc*. – 2022. – Vol. 54, № 3. – P. 696-701.
351. Minimally invasive vascular hitch to treat pediatric extrinsic ureteropelvic junction obstruction by crossing polar vessels: A systematic review and meta-analysis / M.E. Miscia, G. Lauriti, A. Riccio [et al.] // *J. Pediatr. Urol*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 493-501.
352. Morais, J.A. Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly / J.A. Morais, S. Chevalier, R. Gougeon // *J. Nutr. Health Aging*. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 272-283.
353. Mulier, J. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? / J. Mulier, M. Dekock // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 441-443.
354. Mundy, A.R. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management / A.R. Mundy, D.E. Andrich // *BJU Int*. – 2011. – Vol. 108, № 5. – P. 630-650.

355. Nanavati, A.J. A comparative study of «fast-track» versus traditional peri-operative care protocols in gastrointestinal surgeries / A.J. Nanavati, S. Prabhakar // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 757-767.
356. Nanavati, A.J. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care / A.J. Nanavati, S. Prabhakar // *Anesth. Essays Res.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 127-133.
357. Needle-perc-assisted endoscopic surgery for patients with complex renal stones: technique and outcomes / B. Su, W. Hu, B. Xiao [et al.] // *Urolithiasis.* – 2022. – Vol. 50, № 3. – P. 349-355.
358. Nelson, G. Nursing role central to successful implementation of enhanced recovery after surgery / G. Nelson // *Asia Pac. J. Oncol. Nurs.* – 2022. – Vol. 9, № 7. – P. 100112.
359. Nelson, R. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery / R. Nelson, S. Edwards, B. Tse // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 3. – P. CD004929.
360. Nestler, N. Nursing care and outcome in surgical patients – why do we have to care? / N. Nestler // *Innov. Surg. Sci.* – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. 139-143.
361. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial / R.M. Anthenelli, N.L. Benowitz, R. West [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10037. – P. 2507-2520.
362. Nociceptors: their role in body's defenses, tissue specific variations and anatomical update / V. Nikolenko, E. Shelomentseva, M. Tsvetkova [et al.] // *J. Pain Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 867-877.
363. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the oncological surgical population: beneficial or harmful? A systematic review of the literature / J.P. Cata, C.E. Guerra, G.J. Chang [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, № 4. – P. 750-764.
364. Nontransecting anastomotic urethroplasty via ventral approach without full mobilization of the corpus spongiosum dorsal semicircumference / A.B. Bogdanov, E.I. Veliev, E.A. Sokolov [et al.] // *Urology.* – 2021. – Vol. 152. – P. 136-141.
365. Normal diet within two postoperative days—realistic or too ambitious? / F. Grass, M. Schäfer, N. Demartines, M. Hübner // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. 1336.

366. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical guideline [CG32] [Electronic resource]. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. – URL: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG32> (accessed: 21.01.2023)
367. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. summary of a conference sponsored by the national institutes of health, american society for parenteral and enteral nutrition, and american society for clinical nutrition / S. Klein, J. Kinney, K. Jeejeebhoy [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 66, № 3. – P. 683-706.
368. Nutritional support for head-injured patients / P. Perel, T. Yanagawa, F. Bunn [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – № 4. – P. CD001530.
369. Nygren, J. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update / J. Nygren, A. Thorell, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 255-259.
370. One- vs 4-week stent placement after laparoscopic and robot-assisted pyeloplasty: results of a prospective randomised single-centre study / H. Danuser, C. Germann, N. Pelzer [et al.] // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 931-935.
371. One week stenting after pediatric laparoscopic pyeloplasty; is it enough? / M. Abdelwahab, A. Abdelaziz, W. Aboulela [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 98.e1-98.e6.
372. One-stage Penile Urethroplasty Using Oral Mucosal Graft and Glue / G. Barbagli, G. Pellegrini, F. Corradini [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70, № 6. – P. 1069-1075.
373. Onwochei, D.N. Abdominal wall blocks for intra-abdominal surgery / D.N. Onwochei, J. Børghlum, A. Pawa // *BJA Education.* – 2018. – Vol. 18, № 10. – P. 317-322.
374. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model: Optimization of PRP and its effects in a cavernous nerve rat model / Y.-N. Wu, C.-C. Wu, M.-T. Sheu [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. E294-E304.

375. Outcomes after implementation of a multimodal standard care pathway for laparoscopic colorectal surgery / D.W. Larson, J.K. Lovely, R.R. Cima [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 8. – P. 1023-1030.
376. Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis / S.P. Bisch, C.A. Jago, E. Kalogera [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2020. – Vol. 161, № 1. – P. 46-55.
377. Patient blood management: recommendations from the 2018 frankfurt consensus conference / M.M. Mueller, H. Van Remoortel, P. Meybohm [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321, № 10. – P. 983-997.
378. Patients satisfaction with fast-track surgery in gynaecological oncology / S. Philp, J. Carter, S. Pather [et al.] // *Eur. J. Cancer Care (Engl).* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 567-573.
379. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation / E.M. Minnella, R. Awasthi, C. Gillis [et al.] // *Surgery.* – 2016. – Vol. 160, № 4. – P. 1070-1079.
380. Peerbocus, M. Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis / M. Peerbocus, Z.-J. Wang // *Res. Rep.Urol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 535-547.
381. Peiser, W. Explaining individual differences in third-person perception: a limits / possibilities perspective / W. Peiser, J. Peter // *Communicat. Res.* – 2001. – Vol. 28, № 2. – P. 156-180.
382. Penile modeling in peyronies disease: a systematic review of the literature / P. Krishnappa, C. Manfredi, M. Sinha [et al.] // *Sex. Med. Rev.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 434-450.
383. Pérez-Lanzac, A. Minilaparoscopy in urology: Systematic review / A. Pérez-Lanzac, R. García-Baquero // *Actas Urol. Esp.* – 2018. – Vol. 42, № 5. – P. 299-308.
384. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications / J.W. Egholm, B. Pedersen, A.M. Møller [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. CD008343.

385. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients / G.-H. Wu, Z.-H. Liu, Z.-H. Wu, Z.-G. Wu // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 15. – P. 2441-2444.
386. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership / M.G. Mythen, M. Swart, N. Acheson [et al.] // *Perioper. Med.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 2.
387. Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review / J. Hermanides, E. Qeva, B. Preckel, F. Bilotta // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 84, № 10. – P. 1178-1188.
388. Perioperative nutrition: what is the current landscape? / R.G. Martindale, S.A. McClave, B. Taylor, C.M. Lawson // *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2013. – Vol. 37, № Suppl. 5. – P. 5S-20S.
389. Perioperative outcomes of intracorporeal robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis of comparative studies / N. Zhou, F. Tian, Y. Feng [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 94. – P. 106137.
390. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial / F. Bozzetti, C. Gavazzi, R. Miceli [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 7-14.
391. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial / A. Barberan-Garcia, M. Ubré, J. Roca [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267, № 1. – P. 50-56.
392. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis / K. Cahill, S. Stevens, R. Perera, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 5. – P. CD009329.
393. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception / S.-H. Woo, V. Lukacs, J.C. de Nooij [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2015. – Vol. 18, № 12. – P. 1756-1762.
394. Postoperative nausea and vomiting after oral and maxillofacial surgery: a prospective study / M. Dobbeleir, J. De Coster, W. Coucke, C. Politis // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 47, № 6. – P. 721-725.

395. Post-operative weaning of opioids after ambulatory surgery: the importance of physician stewardship / B. Roth, A. Boateng, A. Berken [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 40.
396. Post-traumatic bilateral vesicocutaneous fistula of thighs treated with buccal mucosa graft urethroplasty and cyanoacrylate glue instillation: a novel treatment for management of a complicated fistula / S. Agarwal, A. Sharma, A. Gupta, S.N. Sankwar // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 2018. – P. bcr-2018-226438.
397. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis / J.F. Tierney, L.A. Stewart, D. Ghersi [et al.] // *Trials.* – 2007. – Vol. 8. – P. 16.
398. Prasopsuk, S. Safety of a first-day catheter removal after transurethral resection of the prostate (TURP): a propensity score-matched historical control study / S. Prasopsuk, S. Tunruttanakul // *Insight Urol.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 40-45.
399. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery / B. Doleman, J. Leonardi-Bee, T.P. Heinink [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 6, № 6. – P. CD012978.
400. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation / L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. g7647.
401. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients / D.M. Baron, H. Hochrieser, M. Posch [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 416-423.
402. Preoperative blood glucose concentrations and postoperative outcomes after elective non-cardiac surgery: an observational study / B.B. Abdelmalak, J. Knittel, J.B. Abdelmalak [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, № 1. – P. 79-88.
403. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients / U.O. Gustafsson, J. Nygren, A. Thorell [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 7. – P. 946-951.
404. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery / M.D. Smith, J. McCall, L. Plank [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 8. – P. CD009161.

405. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Srinivasa, A.A. Kahokehr, T.-C. Yu, A.G. Hill // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254, № 2. – P. 183-191.
406. Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: a stable isotope study / F. Donatelli, D. Corbella, M. Di Nicola [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 11. – P. E1789-E1797.
407. Preoperative midstream urine cultures vs renal pelvic urine culture or stone culture in predicting systemic inflammatory response syndrome and urosepsis after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis / M. Liu, J. Chen, M. Gao [et al.] // *J. Endourol.* – 2021. – Vol. 35, № 10. – P. 1467-1478.
408. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery / M. Soop, J. Nygren, A. Thorell [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 733-741.
409. Preoperative patient preparation in enhanced recovery pathways / U. Iqbal, J.B. Green, S. Patel [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 35, № Suppl 1. – P. S14-S23.
410. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial / I. Boden, E.H. Skinner, L. Browning [et al.] // *BMJ.* – 2018. – Vol. 360. – P. j5916.
411. Preston, J.M. Iatrogenic ureteric injury: common medicolegal pitfalls / J.M. Preston // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 86, № 3. – P. 313-317.
412. Prevention of venous thromboembolism in the enhanced recovery after surgery (ERAS) setting: an evidence-based review / B.R. Bell, P.E. Bastien, J.D. Douketis, Thrombosis Canada // *Can. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 62, № 2. – P. 194-202.
413. Prevention of vte in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / M.K. Gould, D.A. Garcia, S.M. Wren [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, № Suppl. 2. – P. e227S-e277S.

414. Primary versus redo urethroplasty: results from a single-center comparative analysis / W. Verla, M. Waterloos, A.-F. Spinoit [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7214718.
415. Prionas, A. Feasibility, safety and efficacy of enhanced recovery after living donor nephrectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Prionas, C. Craddock, V. Papalois // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. E21.
416. Program of gastrointestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective study / F.D. Martos-Benítez, A. Gutiérrez-Noyola, A. Soto-García [et al.] // *Updates Surg.* – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 105-112.
417. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review / H. Cheng, B.P.-H. Chen, I.M. Soleas [et al.] // *Surg. Infect.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 722-735.
418. Prophylactic abdominal drainage for pancreatic surgery / W. Zhang, S. He, Y. Cheng [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 6. – P. CD010583.
419. Prophylaxis of nausea and vomiting in the postoperative phase: relative effectiveness of droperidol and metoclopramide / M. Merker, P. Kranke, A.M. Morin [et al.] // *Anaesthesist.* – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 432-440.
420. Prospective study of enhanced recovery after surgery protocol in children undergoing reconstructive operations / K.O. Rove, M.A. Brockel, A.F. Saltzman [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 252.e1-252.e9.
421. Pyeloplasty in Adults With Ureteropelvic Junction Obstruction in Poorly Functioning Kidneys: A Systematic Review / P.F.S. Freitas, J.A.B.A. Barbosa, H.S. Andrade [et al.] // *Urology.* – 2021. – Vol. 156. – P. e66-e73.
422. Pyeloplasty is a safe and effective surgical approach for low functioning kidneys with ureteropelvic junction obstruction / D.K. Bowen, S. Mittal, A. Aghababian [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 233.e1-233.e7.
423. Randomised controlled trial of the effect of oral premedication with dexamethasone on hyperglycaemic response to abdominal hysterectomy / L.H.J. Eberhart, J. Graf, A.M. Morin [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 195-201.

424. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery / A.R. Day, R.V.P. Smith, M.J.P. Scott [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 12. – P. 1473-1479.
425. Randomized clinical trial of an enhanced recovery after surgery programme versus conventional care in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery / N. Geubbels, I. Evren, Y.I.Z. Acherman [et al.] // *BJS Open.* – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 274-281.
426. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery / B.F. Levy, M.J. Scott, W. Fawcett [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, № 8. – P. 1068-1078.
427. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy / S. Srinivasa, M.H.G. Taylor, P.P. Singh [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 66-74.
428. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery / J. Sultan, S.M. Griffin, F. Di Franco [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, № 3. – P. 346-355.
429. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery / Z.G. Wang, Q. Wang, W.J. Wang, H.L. Qin // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, № 3. – P. 317-327.
430. Randomized controlled trial of extended perioperative counseling in enhanced recovery after colorectal surgery / H.M. Forsmo, C. Erichsen, A. Rasdal [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2018. – Vol. 61, № 6. – P. 724-732.
431. Rate of urologic injury with robotic hysterectomy / S.S. Petersen, S. Doe, I. Rubinfeld [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 867-871.
432. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation / L. Bardram, P. Funch-Jensen, P. Jensen [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345, № 8952. – P. 763-764.
433. Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review / J. Meddings, M.A.M. Rogers, S.L. Krein [et al.] // *BMJ Qual. Saf.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 277-289.

434. Reduction of length of stay and cost of transurethral resection of the prostate by early catheter removal / E.J. Mueller, E.J. Zeidman, P.M. Desmond [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 78, № 6. – P. 893-896.
435. Renal pelvis reduction during dismembered pyeloplasty: is it necessary? / H.A. Morsi, K. Mursi, A.Y. Abdelaziz [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 303-306.
436. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations / D. Mitropoulos, W. Artibani, M. Graefen [et al.] // *Eur. Urology.* – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 341-349.
437. Reporting radical cystectomy outcomes following implementation of enhanced recovery after surgery protocols: a systematic review and individual patient data meta-analysis / S.B. Williams, M.G.K. Cumberbatch, A.M. Kamat [et al.] // *Eur. Urol.* – 2020. – Vol. 78, № 5. – P. 719-730.
438. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal pelvic stone more than 2 centimeters: a prospective randomized controlled trial / M.K. Fayad, O. Fahmy, K.M. Abulazayem, N.M. Salama // *Urolithiasis.* – 2022. – Vol. 50, № 1. – P. 113-117.
439. Retrospective study of kidney stone recurrence in adults / J. Zeng, S. Wang, L. Zhong [et al.] // *J. Clinic. Med. Res.* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 208-212.
440. Rezaei, M. The effect of platelet-rich plasma injection on post-internal urethrotomy stricture recurrence / M. Rezaei, R. Badiei, R. Badiei // *World J. Urol.* – 2019. – Vol. 37, № 9. – P. 1959-1964.
441. Ricciotti, E. Prostaglandins and inflammation / E. Ricciotti, G.A. FitzGerald // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 986-1000.
442. Rice, M.J. Review article: glucose measurement in the operating room: more complicated than it seems / M.J. Rice, A.D. Pitkin, D.B. Coursin // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, № 4. – P. 1056-1065.
443. Risk factors for wound infections after vascular surgery: Kuwait experience / A.A. AlFawaz, A.H. Safar, A. Al-Mukhaizeem [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2022. – Vol. 31, № 4. – P. 392-398.

444. Robot-assisted kidney autotransplantation: a minimally invasive way to salvage kidneys / K. Decaestecker, B. Van Parys, J. Van Besien [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 198-205.
445. Robotic assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis / N.J. Sathianathen, A. Kalapara, M. Frydenberg [et al.] // *J. Urol.* – 2019. – Vol. 201, № 4. – P. 715-720.
446. Robotic rectal surgery has advantages over laparoscopic surgery in selected patients and centres / J.S. Khan, A.K. Banerjee, S.-H. Kim [et al.] // *Colorect. Dis.* – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 845-853.
447. Robotic ureteral reconstruction using buccal mucosa grafts: a multi-institutional experience / L.C. Zhao, A.C. Weinberg, Z. Lee [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 73, № 3. – P. 419-426.
448. Role of endourological procedures (PCNL and URS) on renal function: a systematic review / T. Reeves, A. Pietropaolo, N. Gadzhiev [et al.] // *Curr. Urol. Rep.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 21.
449. Role of general anesthetic agents in postoperative nausea and vomiting: a review of literature / S.S. Khanna, M.S. Mohammed Abdul, U. Fatima [et al.] // *Nat. J. Maxillofac. Surg.* – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 190-194.
450. Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways / D. Gelman, A. Gelmanas, D. Urbanaitė [et al.] // *Medicina.* – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. E20.
451. Role of pre-operative ureteral stent on outcomes of retrograde intra-renal surgery (RIRS): systematic review and meta-analysis of 3831 patients and comparison of Asian and non-Asian cohorts / Y.X.T. Law, J.Y.C. Teoh, D. Castellani [et al.] // *World J. Urol.* – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 1377-1389.
452. Rollins, K.E. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis / K.E. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, D.N. Lobo // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 519-536.

453. Rollins, K.E. Intraoperative goal-directed fluid therapy in elective major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / K.E. Rollins, D.N. Lobo // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 3. – P. 465-476.
454. Safety and economics of an enhanced recovery after surgery protocol in pelvic reconstructive surgery / R. Dutta, R. Xu, T. Cui [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2022. – Vol. 33, № 7. – P. 1875-1880.
455. Safety of decreasing ureteral stent duration following radical cystectomy / H. Beano, J. He, C. Hensel [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 473-479.
456. Salt-Sensitivity of blood pressure and insulin resistance / L.A. Ertuglu, F. Elijovich, C.L. Laffer, A. Kirabo // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 793924.
457. Same day discharge following elective, minimally invasive, colorectal surgery : A review of enhanced recovery protocols and early outcomes by the SAGES colorectal surgical committee with recommendations regarding patient selection, remote monitoring, and successful implementation / E. McLemore, L. Lee, H. TI [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2022. – Vol. 36, № 11. – P. 7898-7914.
458. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis / C. Simonsen, P. de Heer, E.D. Bjerre [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268, № 1. – P. 58-69.
459. Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? / K.L. Mei, J.A. Batsis, J.B. Mills, S.D. Holubar // *Perioper. Med.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 30.
460. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery / J.R. Lieffers, O.F. Bathe, K. Fassbender [et al.] // *Br. J. Canc.* – 2012. – Vol. 107, № 6. – P. 931-936.
461. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 412-423.
462. Section 2: AKI definition // *Kidney Int. Suppl.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 19-36.

463. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis / T. Sugie, T. Ikeda, A. Kawaguchi [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 11-17.
464. Sessler, D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance / D.I. Sessler // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10038. – P. 2655-2664.
465. Shafer, S.L. From d-tubocurarine to sugammadex: the contributions of T. Cecil Gray to modern anaesthetic practice / S.L. Shafer // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 97-102.
466. Shi, D. Comparison of preoperative hair removal methods for the reduction of surgical site infections: a meta-analysis / D. Shi, Y. Yao, W. Yu // *J. Clin. Nurs.* – 2017. – Vol. 26, № 19-20. – P. 2907-2914.
467. Short-term outcomes of single-site robotic cholecystectomy versus four-port laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind trial / A. Pietrabissa, L. Pugliese, A. Vinci [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 3089-3097.
468. Short-term preoperative diet decreases bleeding after partial hepatectomy: results from a multi-institutional randomized controlled trial / R.J. Barth, J.B. Mills, A.A. Suriawinata [et al.] // *Ann. Surg.* – 2019. – Vol. 269, № 1. – P. 48-52.
469. Shrestha, A. Perirenal extravasation after retrograde intrarenal surgery for renal stones: a prospective study / A. Shrestha, B.B. Gharti, B. Adhikari // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. e21283.
470. Single-dose premedication enhances multimodal analgesia after knee arthroplasty / K. Kardash, E. Harvey, S. Payne, S.S. Yang // *J. Perioper. Pract.* – 2022. – P. 17504589211049292.
471. Smartband use during enhanced recovery after surgery facilitates inpatient recuperation following minimally invasive colorectal surgery / T.-C. Yin, C.-W. Huang, H.-L. Tsai [et al.] // *Front. Surg.* – 2020. – Vol. 7. – P. 608950.
472. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice / H. Tønnesen, P.R. Nielsen, J.B. Lauritzen, A.M. Møller // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, № 3. – P. 297-306.

473. Smoking and perioperative outcomes / A. Turan, E.J. Mascha, D. Roberman [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 4. – P. 837-846.
474. Somerfield, M. ASCO clinical practice guidelines: progress, pitfalls, and prospects / M. Somerfield, J.J. Padberg, Pfister D. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 881-886.
475. Son, J. Factors Affecting postoperative nausea and vomiting in surgical patients / J. Son, H. Yoon // *J. Perianesth. Nurs.* – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 461-470.
476. Sørensen, L.T. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis / L.T. Sørensen // *Arch. Surg.* – 2012. – Vol. 147, № 4. – P. 373-383.
477. Standardizing perioperative medications to be used in an enhanced recovery after surgery program is feasible in percutaneous nephrolithotomy patients / C.B.L. Girgiss, J.H. Berger, T.T. Chen [et al.] // *J. Endourol.* – 2022. – Vol. 3, № 10. – P. 1265-1270.
478. Stern, J.M. Safety and efficacy of ureteral access sheaths / J.M. Stern, J. Yiee, S. Park // *J. Endourol.* – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 119-123.
479. Strøm, C. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? / C. Strøm, L.S. Rasmussen, F.E. Sieber // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, № Suppl. 1. – P. 35-44.
480. Sung, L.H. Enhanced recovery after surgery of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer / L.H. Sung, H.D. Yuk // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 2986-2996.
481. Superglue in the urethra: surgical treatment / U. Heberling, M. Fröhner, S. Oehlschläger, M.P. Wirth // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 96, № 1. – P. 119-121.
482. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) vs retrograde intrarenal surgery (RIRS) in the management of renal calculi ≤ 2 cm: a propensity matched study / S.B. Pillai, A. Chawla, J. de la Rosette [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 553-562.
483. Surgical approaches for treatment of ureteropelvic junction obstruction - a systematic review and network meta-analysis / A. Uhlig, J. Uhlig, L. Trojan [et al.] // *BMC Urol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 112.

484. Surgical stress response / P.V. Giannoudis, H. Dinopoulos, B. Chalidis, G.M. Hall // *Injury*. – 2006. – Vol. 37, Suppl. 5. – P. S3- S9.
485. Systematic review and meta-analysis of pediatric robotic assisted laparoscopic pyeloplasty (RALP) / D.T. Greenwald, A. Mohanty, C. Andolfi, M. Gundeti // *J. Endourol*. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 448-461.
486. Systematic review and meta-analysis of ureteral stent for risk factors of restenosis after laparoscopic pyeloplasty / L. Li, M. Qiu, B. Gong [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 10527-10534.
487. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity / S.Y. Kim, J.E. Park, Y.J. Lee [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 66, № 4. – P. 408-414.
488. The anabolic effect of perioperative nutrition depends on the patient's catabolic state before surgery / T. Schricker, L. Wykes, S. Meterissian [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 155-159.
489. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery / H. Sato, G. Carvalho, T. Sato [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 9. – P. 4338-4344.
490. The Department of Veterans Affairs NSQIP: the first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program / S.F. Khuri, J. Daley, W. Henderson [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, № 4. – P. 491-507.
491. The early use of vacuum therapy for penile rehabilitation after radical prostatectomy: systematic review and meta-analysis / F. Qin, S. Wang, J. Li [et al.] // *Am. J. Mens Health*. – 2018. – Vol. 12, № 6. – P. 2136-2143.
492. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis / A. Alhayyan, S. McSorley, C. Roxburgh [et al.] // *Surg. Open Sci.* – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 1-21.
493. The effect of low- versus normal-pressure pneumoperitoneum during laparoscopic colorectal surgery on the early quality of recovery with perioperative care according to

- the enhanced recovery principles (RECOVER): study protocol for a randomized controlled study / K.I. Albers, F. Polat, I.F. Panhuizen [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 541.
494. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis / R. Watts, V. Thiruvankatarajan, M. Calvert [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 28-39.
495. The effect of perioperative glucose control on postoperative insulin resistance / C. Blixt, C. Ahlstedt, O. Ljungqvist [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 676-681.
496. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses / D.U. Talas, A. Nayci, S. Atis [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67, № 2. – P. 109-116.
497. The efficacy of parecoxib on systemic inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass during cardiac surgery / Q. Wu, G. Purusram, H. Wang [et al.] // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75, № 3. – P. 769-778.
498. The impact of an enhanced recovery pathway on nursing workload: A retrospective cohort study / M. Hübner, V. Addor, J. Sliker [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 24, № Pt A. – P. 45-50.
499. The international penile prosthesis implant consensus forum: clinical recommendations and surgical principles on the inflatable 3-piece penile prosthesis implant / E. Chung, C. Bettocchi, P. Egydio [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2022. – Vol. 19, № 9. – P. 534-546.
500. The outcomes of pre-stenting on renal and ureteral stones: a meta-Analysis / H. Chen, Y. Pan, M. Xiao [et al.] // *Urol. Int.* – 2022. – Vol. 106, № 5. – P. 495-503.
501. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound / P.G. Ransley, H.K. Dhillon, I. Gordon [et al.] // *J. Urol.* – 1990. – Vol. 144, № 2 Pt 2. – P. 584-587.
502. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration / A. Liberati,

- D.G. Altman, J. Tetzlaff [et al.] // *Ann. Intern Med.* – 2009. – Vol. 151, № 4. – P. W65-94.
503. The role of mechanical bowel preparation and oral antibiotics for left-sided laparoscopic and open elective restorative colorectal surgery with and without faecal diversion / J.W.T. Toh, K. Phan, G. Ctercteko [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 12. – P. 1781-1791.
504. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation / P.H.C. Leliefeld, C.M. Wessels, L.P.H. Leenen [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 73.
505. The simple nephrectomy is not always simple: predictors of surgical difficulties / Y.T. Atik, H.I. Cimen, D. Gul [et al.] // *Urol. Int.* – 2022. – Vol. 106, № 6. – P. 1-7.
506. The use of lingual mucosal graft in adult anterior urethroplasty: surgical steps and short-term outcome / G. Barbagli, M. De Angelis, G. Romano [et al.] // *European Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 671-676.
507. The use of octyl cyanoacrylate (superglue) in hypospadias repair including its use as a fixator for urethral stents / H.-L. Tan, S.A. Nah, I.I. Budianto [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47, № 12. – P. 2294-2297.
508. Theadom, A. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review / A. Theadom, M. Cropley // *Tob. Control.* – 2006. – Vol. 15, № 5. – P. 352-358.
509. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Yuan, J. Qiu, L. Liu [et al.] // *PloS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e74142.
510. Thermogenesis after surgery: effect of perioperative heat conservation and epidural anesthesia / F. Carli, J. Webster, P. Nandi [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263, № 3 Pt 1. – P. E441-447.
511. Thomsen, T. Interventions for preoperative smoking cessation / T. Thomsen, N. Villebro, A.M. Møller // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 3. – P. CD002294.

512. Thoracic enhanced recovery with ambulation after surgery: a 6-year experience / S.J. Khandhar, C.L. Schatz, D.T. Collins [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 1192-1198.
513. Thorell, A. Insulin resistance: a marker of surgical stress / A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 69-78.
514. Thrombosis: a major contributor to global disease burden / G.E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A.N. Blanco [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 11. – P. 2363-2371.
515. Tissue adhesives for closure of surgical incisions / J.C. Dumville, P. Coulthard, H.V. Worthington [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 11. – P. CD004287.
516. Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence [NG209]: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance [Electronic resource]. – Published: 30 November 2021. – Last updated: 16 January 2023. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng209> (accessed: 21.01.2023).
517. Tonner, P.H. Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists / P.H. Tonner // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 505-512.
518. Tønnesen, H. Alcohol abuse and postoperative morbidity / H. Tønnesen // *Dan. Med. Bull.* – 2003. – Vol. 50, № 2. – P. 139-160.
519. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis / M.S. Schaefer, P. Kranke, S. Weibel [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 750-760.
520. Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis / Q. Zhong, C. Zheng, J. Mo [et al.] // *J. Endourol.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 420-426.
521. Tract sizes in miniaturized percutaneous nephrolithotomy: a systematic review from the european association of urology urolithiasis guidelines panel / Y. Ruhayel, A. Tepeler, S. Dabestani [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 220-235.

522. Tranexamic acid use for hemorrhagic events prevention in percutaneous nephrolithotomy: systematic review and meta-analysis / W. Baccaglini, A.F. Rodrigues, F.P.A. Glina [et al.] // *J. Endourol.* – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 906-915.
523. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis / C.C. Apfel, K. Zhang, E. George [et al.] // *Clin. Ther.* – 2010. – Vol. 32, № 12. – P. 1987-2002.
524. Transperitoneal laparoscopic simple nephrectomy for giant hydronephrosis: Tips and tricks to make it easier / A.I. Ali, A.M. Abdel-Karim, M.M. Abdelghani [et al.] // *Urologia.* – 2022. – Vol. 89, № 12. – P. 039156032110481.
525. Transperitoneal versus retroperitoneal approaches of pyeloplasty in management of ureteropelvic junction obstruction: A meta-analysis / P. Song, M. Shu, Z. Peng [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 1-7.
526. Transversus abdominal plane block for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / E. Brogi, R. Kazan, S. Cyr [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 63, № 10. – P. 1184-1196.
527. Traxer, O. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery / O. Traxer, A. Thomas // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189, № 2. – P. 580-584.
528. Tubeless outpatient robotic upper urinary tract reconstruction in the pediatric population: short-term assessment of safety / E.J. Fichtenbaum, A.C. Strine, C.W. Concodora [et al.] // *J. Robot. Surg.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 257-260.
529. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis / M. Garofalo, C.V. Pultrone, R. Schiavina [et al.] // *Urolithiasis.* – 2013. – Vol. 41, № 4. – P. 347-353.
530. Turner-Warwick, R. Complex traumatic posterior urethral strictures / R. Turner-Warwick // *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.* – 1976. – Vol. 68. – P. 60-72.
531. Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery / T. Schrickler, R. Gougeon, L. Eberhart [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 2. – P. 320-326.

532. Ultramini-percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery in the treatment of 10-30 mm calculi: a randomized controlled trial / S.N. Datta, R.S. Chalokia, K.W. Wing [et al.] // *Urolithiasis*. – 2022. – Vol. 50, № 3. – P. 361-367.
533. Ultrasound-guided transversalis fascia plane block versus transmuscular quadratus lumborum block for post-operative analgesia in inguinal hernia repair / A.Z. Fouad, I.R.M. Abdel-Aal, M.R.M.A. Gadelrab, H.M.E.-H.S. Mohammed // *Korean J. Pain*. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 201-209.
534. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors / R.A. Caplan, R.J. Ward, K. Posner, F.W. Cheney // *Anesthesiology*. – 1988. – Vol. 68, № 1. – P. 5-11.
535. Update on adverse drug events associated with parenteral iron / G.M. Chertow, P.D. Mason, O. Vaage-Nilsen, J. Ahlmén // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 378-382.
536. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States / W.J. Halabi, M.D. Jafari, V.Q. Nguyen [et al.] // *Dis. Colon Rect.* – 2014. – Vol. 57, № 2. – P. 179-186.
537. Ureteral stents cannot decrease the incidence of ureteroileal anastomotic stricture and leakage: A systematic review and meta-analysis / Y.-L. Peng, K. Ning, Z.-S. Wu [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 93. – P. 106058.
538. Ureteral stents for impassable ureteroscopy / S.N. Ambani, G.J. Faerber, W.W. Roberts [et al.] // *J. Endourol.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 549-553.
539. Ureteral strictures following ureteroscopy for kidney stone disease: a population-based assessment / P.L. Sunaryo, P.C. May, S.K. Holt [et al.] // *J. Urol.* – 2022. – Vol. 208, № 6. – P. 1268-1275.
540. Ureter-first approach and reduction of pelvis: standardizing handling of ureteropelvic junction during pyeloplasty / R. Nayyar, P. Kumar, S. Panaiyadiyan, A. Seth // *Urology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 210-216.
541. Ureteric embolization for lower urinary tract fistulae: use of two amplatzer vascular plugs and N-butyl cyanoacrylate employing the «sandwich» technique / W.E.A. Saad, S.

Kalagher, U.C. Turba [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 1068-1072.

542. Ureterorenoscopy during normothermic machine perfusion: effect of varying renal pelvis pressure / R. Dumbill, A. Mellati, B.D. Yang [et al.] // *BJU Int.* – 2022. – Vol. 131, № 1. – P. 50-52.

543. Urinary system iatrogenic injuries: problem review / V. Vorobev, V. Beloborodov, I. Golub [et al.] // *Urol. Int.* – 2021. – Vol. 105, № 5-6. – P. 460-469.

544. Urinary tract injury in gynecologic laparoscopy for benign indication: a systematic review / J.M.K. Wong, P. Bortoletto, J. Tolentino [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. 100-108.

545. Urinary urea nitrogen is imprecise as a predictor of protein balance in burned children / K. Prelack, J. Dwyer, Y.M. Yu [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* – 1997. – Vol. 97, № 5. – P. 489-495.

546. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period / N. Gadzhiev, M. Prosyannikov, V. Malkhasyan [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 3939-3944.

547. Urologic complications following pelvic radiotherapy / N. Lobo, M. Kulkarni, S. Hughes [et al.] // *Urology.* – 2018. – Vol. 122. – P. 1-9.

548. Use uided cyanoacrylate glue injection for treatment of anourethral fistueatment of urethral stricture disease / L. Wilson, T.K. Lin, L.A. Hampson [et al.] // *J. Particip. Med.* – 2017. – Vol. 9. – P.e1.

549. Use of fibrin glue in preventing urethrocutaneous fistula after hypospadias repair / S.C. Gopal, A.N. Gangopadhyay, T.V. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2008. – Vol. 43, № 10. – P. 1869-1872.

550. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction / S.A. Armatys, M.J. Mellon, S.D.W. Beck [et al.] // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 177-181.

551. Use of the ureteral access sheath during ureteroscopy: a systematic review and meta-analysis / J. Huang, Z. Zhao, J.K. AlSmadi [et al.] // *PloS One.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. e0193600.

552. Utilization of and barriers to enhanced recovery pathway implementation in pediatric urology / Y.Y. Chan, I. Rosoklija, P. Meade [et al.] // *J. Pediatr. Urol.* – 2021. – Vol. 17, № 3. – P. 294.e1-294.e9.
553. Vacuum physiotherapy after first stage buccal mucosa graft (BMG) urethroplasty in children with proximal hypospadias / M. Bandini, S. Sekulovic, B. Spiridonescu [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1029-1041.
554. Validation of the clavien-dindo grading system in urology by the european association of urology guidelines ad hoc panel / D. Mitropoulos, W. Artibani, C.S. Biyani [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 608-613.
555. Vanhorebeek, I. Diabetes of injury: novel insights / I. Vanhorebeek, G. Van den Berghe // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 859-872.
556. Variability in practice and factors predictive of total crystalloid administration during abdominal surgery: retrospective two-centre analysis / M. Lilot, J.M. Ehrenfeld, C. Lee [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 114, № 5. – P. 767-776.
557. Virtual and augmented reality systems for renal interventions: a systematic review / F.J. Detmer, J. Hettig, D. Schindele [et al.] // *IEEE Rev. Biomed. Eng.* – 2017. – Vol. 10. – P. 78-94.
558. Vorobyev, V. Mini-invasive reconstruction technique of the bulbomembranous urethra / V. Vorobyev, V. Beloborodov // *Acta Biomed. Scientif.* – 2018. – Vol. 3, № 2. P. 91-96.
559. Vukovic, N. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery / N. Vukovic, L. Dinic // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 5. – P. 93.
560. Wareing, M. Piloting day-case surgery for prostate resection / M. Wareing, S. Candler // *Prof. Nurse.* – 1999. – Vol. 14, № 11. – P. 754-758.
561. Warming of intravenous and irrigation fluids for preventing inadvertent perioperative hypothermia / G. Campbell, P. Alderson, A.F. Smith, S. Warttig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 4. – P. CD009891.
562. Warner, D.O. Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences / D.O. Warner // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 2. – P. 356-367.

563. Watt, D.G. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review / D.G. Watt, P.G. Horgan, D.C. McMillan // *Surgery*. – 2015. – Vol. 157, № 2. – P. 362-380.
564. Webster, G.D. Perineal transpubic repair: a technique for treating post-traumatic prostatomembranous urethral strictures. / G.D. Webster, B. Goldwasser // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 135, № 2. – P. 278-9.
565. Weitz, M. Primary non-surgical management of unilateral ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review / M. Weitz, M. Schmidt, G. Laube // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32, № 12. – P. 2203-2213.
566. Wenske, S. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury / S. Wenske, C.A. Olsson, M.C. Benson // *Urology*. – 2013. – Vol. 82, № 1. – P. 231-236.
567. Whole body protein kinetics during hypocaloric and normocaloric feeding in critically ill patients / A. Berg, O. Rooyackers, B.-M. Bellander, J. Wernerman // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. R158.
568. Wiesmann, T. Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies / T. Wiesmann, P. Kranke, L. Eberhart // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 1069-1077.
569. Williams, J.D. Assessment of perioperative nutrition practices and attitudes-A national survey of colorectal and GI surgical oncology programs / J.D. Williams, P.E. Wischmeyer // *Am. J. Surg.* – 2017. – Vol. 213, № 6. – P. 1010-1018.
570. Wilmore, D.W. Management of patients in fast track surgery / D.W. Wilmore, H. Kehlet // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322, № 7284. – P. 473-476.
571. Wong, I. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children / I. Wong, C. St John-Green, S.M. Walker // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 475-495.

572. Wong, Y.S. Hypospadias surgery in children: improved service model of enhanced recovery pathway and dedicated surgical team / Y.S. Wong, K.K. Pang, Y.H. Tam // *Hong Kong Med. J.* – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 238-244.
573. Wood, C. Cyanoacrylate microbial sealants for skin preparation prior to surgery / C. Wood, C. Phillips // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 2016, № 5. – P. CD008062.
574. Woodward, M. Postnatal management of antenatal hydronephrosis / M. Woodward, D. Frank // *BJU Int.* – 2002. – Vol. 89, № 2. – P. 149-156.
575. Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients / B.M. Gillespie, E. Harbeck, M. Rattray [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 95. – P. 106136.
576. Yarmohamadi, A. Surgical results of anderson-hynes dismembered pyeloplasty without internal drainage in adults with ureteropelvic junction obstruction / A. Yarmohamadi, P. Saeedi, A. Hoghabrosadat // *Nephro-urol. Monthly.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. e21800.
577. Young, M.J. Surgical technique for the delayed removal of superglue from the male urethra / M.J. Young, T. Noblet, S.J. Symons // *Cent. European J. Urol.* – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 290-292.