

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Дяченко Гліб Дмитрович

УДК: 616 – 083.98 – 089.5 – 052 – 056.25 (043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У
ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З НАДЛИШКОВОЮ
МАСОЮ ТІЛА**

зі спеціальності 222 «Медицина»,
спеціалізація «Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г. Д. Дяченко

Науковий керівник: Волкова Юлія Вікторівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Дяченко Г.Д. Оптимізація анестезіологічного забезпечення у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» (222 – Медицина). – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення нового вирішення актуального наукового завдання, що пов'язане з підвищенням ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.

Лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла є актуальною проблемою сьогодення.

На підставі сучасних даних надлишкова маса тіла, індекс маси тіла 25,0 - 29,9 розглядається залежно від термінів тривалості збільшеної ваги, що, безпосередньо, є передумовою для виникнення метаболічних порушень, що поєднані з впливом секреторної активності вісцеральної жирової тканини. Особливого значення це питання набуває при виникненні потреби в плановому хірургічному лікуванні при веденні пацієнтів за програмою прискореного одужання (ERAS), коли при визначенні метаболічних розладів організму хворого на етапі скринінгу їх можна скорегувати призначенням додаткової терапії, і тим самим успішно реалізувати ERAS-протокол.

Важливим моментом є розуміння, що програма прискореного одужання після планових операцій суттєво зменшує кількість післяопераційних ускладнень і покращує загальний стан пацієнтів і якість їх життя взагалі.

На цей час на перше місце в цього контингенту хворих виходять проблеми, що поєднані з активністю вісцеральної жирової тканини як самостійного ендокринного органу, що робить начебто суб'єктивно

задовільний стан перед операцією таким, що в більшості випадків унеможливило виконання хворим достатньо суворих вимог до активізації в післяопераційному періоді за ERAS-програмою.

У рамках цього на сьогодні на перший план виходять патогенетично обумовлені зміни в організмі пацієнтів з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі як недостатність/дефіцит вітаміну Д на етапі скринінгу з начебто відсутніми клінічними проявами/скаргами з відповідними порушеннями кальцієво-фосфорного обміну, зокрема за умов саркопенії та зниження якості нервово-м'язових співвідношень.

Унаслідок сучасних тенденцій до мінімізації термінів перебування хворих у стаціонарі, що є запорукою позитивного прогнозу після проведеного планового хірургічного втручання, важлива своєчасна оцінка можливих ключових патогенетично обумовлених метаболічних змін в організмі, та розробка й впровадження в клінічну практику відповідних додатків до стандартного протоколу інтенсивної терапії в періопераційному періоді.

Саме тому питання оптимізації лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою залишається відкритим, актуальним та відповідає потребам сучасної хірургічної служби.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.

В основі цього дослідження міститься аналіз результатів комплексного клініко-інструментального та лабораторного динамічного обстеження й проведена оцінка ефективності запропонованого способу профілактики й лікування в процесі когортного проспективного рандомізованого простого відкритого клінічного дослідження в 122 хворих хірургічного герніологічного профілю терміном від 1-ї доби до 1 місяця з моменту проведення оперативного втручання, що знаходилися на лікуванні на базі

хірургічного відділення №1 НКП «ХМКЛШНМД імені проф. О.І. Мещанінова» в період 2016-2020 рр.

Дослідження проводилося методом випадкової вибірки. Пацієнти всіх груп були обстежені до оперативного втручання згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України, який було адаптовано до ERAS-програми. Ретельно вивчався анамнез, зокрема перенесені оперативні втручання, особливості преморбідного фону, супутні захворювання, застосування ліків. До дослідження були залучені пацієнти з вентральними грижами передньої черевної стінки, які визначалися за класифікацією J. P. Chevrel и A. M. Rath (SWR classification) (1999 р.).

Умовами відбору пацієнтів для проведення дослідження був вік 18-60 років, збільшений ІМТ (25,0-29,9) тривалістю більш ніж 10 років, наявність первинної вентральної грижі, отримання інформованої згоди, відсутність важких метаболічних і соматичних гострих і хронічних захворювань, зокрема хвороб нирок, відсутність в анамнезі хвороб крові, онкозахворювань, обтяженої спадковості, алкоголізму, психічних розладів, алергічних реакцій, гемотрансфузій, застосування імунокоректорів, глюкокортикоїдних препаратів, однотипність обстеження, діагнозу та передопераційної підготовки хворого, виду анестезіологічного забезпечення, періопераційного протоколу знеболення, відповідність фізичного стану хворих за шкалою ASA - II - 100% хворих.

Усі хворі проходили скринінг за 10 діб перед операцією. Умовами для залучення до дослідження за умов відповідності критеріям включення були забір за 10 діб до операції крові на визначення аналізу на концентрацію 25(OH)D.

Критеріями не включення були вік до 18 і більш ніж 60 років, звернення до ендокринолога з приводу гіперлікемії, консультування в дієтолога або сімейного лікаря з приводу збільшеної маси тіла, щоденний прийом лікарських засобів із приводу будь-якої супутньої патології, незгода самого пацієнта на участь у дослідженні. З метою рандомізації хворих

враховували проведену анестезію та оперативне лікування, зокрема розмір грижі й ступінь дегенеративних змін черевної стінки, що може призводити до розвитку ускладнень.

Загальна характеристика хворих була такою: вік $54,2 \pm 5,9$ років, маса тіла $91,6 \pm 8,9$ кг (ІМТ $28,1 \pm 1,7$), середній час тривалості операції був $2,29 \pm 0,19$ годин.

Діагноз первинної вентральної грижі живота виставлявся на підставі анамнезу захворювання, клінічних ознак та інструментального обстеження, що включало: електрокардіографію, рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію, МРТ.

Ураховуючи зацікавленість у реалізації ERAS-програми, усім пацієнтам проводилася ідентична передопераційна підготовка, яка включала проведення оцінки фізичного стану хворих за шкалою ASA, ризику анестезії та прогнозу за індексом коморбідності Charlson, індексом кардіального ризику Lee, що було необхідним для вирішення питання постановки епідурального катетера для інтраопераційної та продовженої анестезії в післяопераційному періоді. Усім хворим за 2 години до операції було запропоновано пероральний прийом харчової суміші з умістом вуглеводів. Профілактику тромбоемболічних ускладнень проводили механічно-компресійним методом. Здійснювали суворий контроль за температурним режимом інфузійних розчинів та в операційній.

Пацієнти були розподілені на 3 групи за принципом застосування в алгоритмі періопераційної ERAS-програми додаткових лікарняних засобів, які мають протективні властивості на випадок наявності у хворих саркопенічного ожиріння.

До групи II увійшли 44 пацієнти, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові <30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10

діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу) щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря. Кратність застосування була зумовлена фармакодинамікою препарату – відомо, що максимальна концентрація 25(OH)D у сироватці спостерігається через 12 годин після прийому однократної дози та повертається до вихідного рівня через 72 години.

До групи III увійшли 46 пацієнтів, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові <30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря.

Також до алгоритму ІТ хворим групи III було призначено розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину в день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення.

Контрольну I групу склали 32 пацієнти, які надійшли в стаціонар для планової операції з приводу первинної вентральної грижі, за всіма критеріями співпадали з пацієнтами груп II і III, але не мали в комплексі ІТ додаткового призначення речовин з метою сприяння повноцінної реалізації ERAS-програми.

Встановлено, що збільшення кількості секреторно активної жирової тканини в організмі супроводжується зниженням біодоступності вітаміну Д, зниження рівня 25(OH)D у крові сприяє підвищенню рівня ПТГ з відповідними порушеннями обміну фосфатів. Визначення в пацієнтів планового хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на етапі скринінгу за 10 діб до операції рівня 25(OH)D у крові є ключовим моментом щодо вирішення можливості ведення періопераційного періоду за ERAS-

програмою. Додаткове призначення до класичного її протоколу колекальциферолу (чинить позитивний вплив на віддалені наслідки і є значущим у процесі прогнозування) та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (безпосередньо впливає на ефект швидкого одужання після планової операції) підвищує якість рухової активності хворих після операції, збільшує в них адаптаційний потенціал завдяки відновленню втрачених функцій м'язової тканини. Оптимізований класичний алгоритм ERAS-програми достовірно ($p < 0,05$) покращував показники якості життя у віддалені терміни (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, шкала життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36) і знижував ІМТ.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, саркопенічне ожиріння, порушення обміну вітаміну Д, рухова активність, ERAS-протокол, якість життя.

SUMMARY

Dyachenko H.D. Optimization of anesthesia in surgical patients with overweight.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 14.01.30 "Anesthesiology and intensive care" (222 - Medicine). Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to an urgent scientific problem related to improving the treatment of overweight patients with surgical development by developing algorithms for perioperative intensive care for the successful implementation of the ERAS protocol.

Treatment of patients with surgical profile with excess body weight is an actually problem today.

Based on current data, excess body weight, body mass index 25.0 - 29.9, is considered depending on the duration of weight gain, which is undoubtedly a prerequisite for the occurrence of metabolic disorders associated with the influence of secretory activity of visceral adipose tissue. This issue is especially important when there is a need for planned surgical treatment in the management of patients under the program of accelerated recovery (ERAS), when in determining metabolic disorders of the patient at the screening stage can be corrected by adjunctive therapy, and thus successfully implement the ERAS protocol.

An important point is to understand that the program of accelerated recovery after elective surgery significantly reduces the number of postoperative complications and improves the general condition of patients and their quality of life in general.

Currently, in the first place in this group of patients are problems associated with the activity of visceral adipose tissue as an independent endocrine organ, which makes the seemingly subjectively satisfactory condition before surgery such that in most cases prevents patients from meeting sufficiently stringent requirements for postoperative activation. ERAS program.

In this context, pathogenic changes in the body of patients with excess body weight lasting more than 10 years in the history of vitamin D deficiency / deficiency at the stage of screening with no clinical manifestations / complaints with relevant disorders of calcium-phosphorus metabolism are currently coming to the fore. , including conditions of sarcopenia and reduced quality of neuromuscular ratios.

Due to current trends to minimize the length of hospital stay, which is the key to a positive prognosis after elective surgery, it is important to timely assess possible key pathogenetically determined metabolic changes in the body, and develop and implement in clinical practice appropriate supplements to the standard intensive care unit protocol. .

That is why the issue of optimizing the treatment of patients with surgical profile with excess weight remains open, relevant and meets the needs of modern surgical services.

The aim of the work was to increase the effectiveness of treatment of patients with surgical profile with overweight by developing algorithms for perioperative intensive care for the successful implementation of the ERAS protocol.

The basis of this study is the analysis of the results of a comprehensive clinical-instrumental and laboratory dynamic examination and evaluated the effectiveness of the proposed method of prevention and treatment in a cohort prospective randomized open clinical study in 122 patients with surgical herniological profile for 1 day to 1 month. carrying out of the operative intervention which were on treatment on the basis of surgical department №1 of the Rhariv Emergency Hospital of a name of prof. O.I. Meshchaninov.in the period 2016-2020.

The study was conducted by random sampling. Patients of all groups were examined before surgery in accordance with the unified clinical protocol approved by the Ministry of Health of Ukraine, which was adapted to the ERAS program. The anamnesis was carefully studied, in particular, the transferred surgical interventions, features of the premorbid background, concomitant diseases, use of

drugs. The study included patients with ventral hernias of the anterior abdominal wall, which were determined by the classification of J. P. Chevrel and A. M. Rath (SWR classification) (1999).

The conditions for selecting patients for the study were age 18-60 years, increased BMI (25.0-29.9) lasting more than 10 years, the presence of primary ventral hernia, obtaining informed consent, the absence of severe metabolic and somatic acute and chronic diseases, including number of kidney diseases, absence in the anamnesis of blood diseases, oncological diseases, aggravated heredity, alcoholism, mental disorders, allergic reactions, blood transfusions, use of immunocorrectors, glucocorticoid drugs, uniformity of examination, diagnosis and preoperative preparation of the patient, condition of patients on the ASA scale - II - 100% of patients.

All patients were screened 10 days before surgery. The conditions for admission to the study under the conditions of compliance with the inclusion criteria were a fence 10 days before the blood test to determine the analysis of the concentration of vitamin D.

Criteria for non-inclusion were age 18 and over 60, treatment by an endocrinologist for hyperglycemia, consultation with a dietitian or family doctor about weight gain, daily medication for any comorbidities, the patient's consent to participate in research. In order to randomize patients, anesthesia and surgical treatment were taken into account, including the size of the hernia and the degree of degenerative changes in the abdominal wall, which can lead to complications.

The general characteristics of patients were as follows: age 54.2 ± 5.9 years, body weight 91.6 ± 8.9 kg (BMI 28.1 ± 1.7), the average duration of the operation was 2.29 ± 0.19 hours .

The diagnosis of primary ventral abdominal hernia was made on the basis of medical history, clinical signs and instrumental examination, which included: ECG, chest radiography, abdominal ultrasound, computed tomography, MRI.

Given the interest in implementing the ERAS program, all patients underwent identical preoperative preparation, which included assessment of patients' physical

condition according to the ASA scale, risk of anesthesia and prognosis according to the Charlson comorbidity index, Lee cardiac risk index, which was necessary to address the issue of epidural intraoperative and prolonged anesthesia in the postoperative period. All patients 2 hours before surgery were offered oral food mixtures containing carbohydrates. Prevention of thromboembolic complications was performed by mechanical compression method. Strict control was exercised over the temperature regime of infusion solutions and in the operating room.

Patients were divided into 2 groups according to the principle of application in the algorithm of perioperative ERAS-program of additional drugs that have protective properties in case of sarcopenic obesity in patients.

Group II included 44 patients who were prescribed 7,000 IU / day of vitamin D (colecalfiferol) (Vigantol 14 drops) 10 days before the planned surgery to determine the insufficiency / deficiency of VD - blood concentration <30 ng / ml day) for therapeutic purposes for 10 days with a subsequent transition to prophylactic doses - 1000 IU ("Vigantol" 2 drops / day) daily for a long period under the control of body weight and vitamin D levels in the blood of a family doctor. The frequency of use was due to the pharmacodynamics of the drug - it is known that the maximum concentration of 25 (OH) D - VD - in serum is observed 12 hours after a single dose and returns to baseline after 72 hours. The threshold for inclusion of the patient in the study, namely the level of 25 (OH) D in the blood <30 ng / ml was determined on the basis of data

Group III included 46 patients who were prescribed 7,000 IU / day of vitamin D (colecalfiferol) for treatment 10 days and then 10 days before the planned surgery in terms of determining the insufficiency / deficiency of VD - blood concentration <30 ng / ml switching to prophylactic doses - 1000 IU daily for a long period under the control of body weight and vitamin D levels in the blood of a family doctor.

Also to the IT algorithm patients of group III were assigned a solution of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt of hydrate intravenously 150 mg / kg of ideal body weight 2 times a day at a rate of 10 ml per minute on the day of surgery at

8:00 am and 20:00 in the evening, as well as the first 3 days of the postoperative period under the same mode of administration.

Control group I consisted of 32 patients who were admitted to the hospital for elective surgery for primary ventral hernia, by all criteria coincided with patients of groups II and III, but did not have additional IT substances in the IT complex to facilitate the full implementation of the ERAS program.

It is established that an increase in the amount of secretory active adipose tissue in the body is accompanied by a decrease in the bioavailability of vitamin D, a decrease in the level of 25 (OH) D in the blood increases the level of PTH with corresponding disorders of phosphate metabolism. Implementation of a planned surgical profile in overweight patients at the screening stage 10 days before surgery to determine the level of 25 (OH) D in the blood is a key point in deciding the possibility of conducting the perioperative period according to the ERAS program. Additional use to its classic protocol of colecalciferol (has a positive effect on long-term effects and is significant in the prediction process) and a solution of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate (directly affects the effect of rapid recovery after elective surgery) increases the quality of motor activity patients after surgery, increases their adaptive potential by restoring lost muscle function. The optimized classical algorithm of the ERAS-program significantly ($p < 0.05$) improved the quality of life in the long term (30th day after surgery), such as physical functioning, general health, viability scale, psychological health (SF-36 scale) and reduced BMI.

Key words: overweight, sarcopenic obesity, vitamin D metabolism disorders, motor activity, ERAS protocol, quality of life.

Список публікацій за темою дисертації

1. Diachenko H, Volkova Y. Dynamics of leptin, insulin resistance, parathyroid hormone, 25(OH)D in the implementation of the eras-protocol in patients of surgical profile. SR:MS. 2020 Sep 30;5(38):15-23. doi:10.15587/2519-4798.2020.213824 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
2. Diachenko H, Volkova Y. Dynamics of phosphate level and adaptation potential in the implementation of the eras-protocol in overweight patients with a surgical profile. RS Global-World Science. 2020 Sep 8;7(59):1-7. doi:10.31435/rsglobal_ws/30092020/7199 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
3. Дяченко ГД, Волкова ЮВ. Особливості рухової активності як провідного показника ефективності реалізації ERAS-програми в пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Медицина сьогодні і завтра. 2020;1(86):78–86. doi: 10.35339/msz.2020.86.01.10 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
4. Дяченко ГД, Волкова ЮВ, Долженко МО. Вплив алгоритму періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на віддалений прогноз за анкетною оцінкою якості життя SF-36. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2019;1(13):100-113. *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Волкова Ю.В., Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Особенности периоперационного периода у пациентов с повышенным индексом массы тела. V Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «BlackSeaPearl», Одесса, 22-24 мая 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
2. Волкова Ю.В., Дьяченко Г.Д. Підвищений індекс маси тіла як фактор періопераційного ризику. «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії, критичних станів та лікування болю», Дніпро, 25-26 жовтня 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
3. Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Особенности периоперационного лечения пациентов с повышенным индексом массы тела. «Медицина третьоготисячоліття», Харків, 22-24 січня 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
4. Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Діагностично значимі маркери визначення прогнозу при травматичній хворобі у пацієнтів з ожирінням. Конгрес анестезіологів України, Київ, 13-15 вересня 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
5. Волкова Ю.В., Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Підвищений індекс маси тіла як фактор періопераційного ризику. «Дніпровські анестезіологічні зустрічі», Дніпро, 20-21 березня 2019; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
6. Волкова Ю.В., Попова В.О., Дьяченко Г.Д., Расенко А.В. Саркопенія як фактор ризику періопераційного періоду. «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології», Харків, 24 квітня 2020; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на ризик виникнення ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла (огляд літератури)	25
1.1 Надлишкова маса тіла. Епідеміологія, особливості метаболізму, фактори ризику	25
1.2 Роль саркопенії у виникненні ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю в післяопераційному періоді. Саркопенічне ожиріння	27
1.3 Гормональні механізми саркопенії. Сироватковий рівень 25-гідроксивітаміну Д як маркер саркопенічного ожиріння при надлишковій масі тіла	35
1.4 Стан проблеми реалізації ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) – протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла	49
1.5 Гіпофосфатемія, що асоційована з порушенням кальцієвого обміну на фоні гіповітамінозу Д і її роль у прогнозуванні ускладнень періопераційного періоду	61
РОЗДІЛ 2. Матеріал і методи	68
2.1 Клінічна характеристика хворих	68
2.2 Методи дослідження	76
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	94
РОЗДІЛ 3. Аналіз періопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на підставі порівняння загальних функціональних показників організму та темпу їх відновлення після операції	

РОЗДІЛ 4. Аналіз динаміки рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла	124
РОЗДІЛ 5. Аналіз динаміки рівня фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла	139
РОЗДІЛ 6. Розробка алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Обговорення та узагальнення результатів власних спостережень	162
ВИСНОВКИ	175
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	179
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	181
ДОДАТКИ	207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

2,3-ДФГ	- 2,3-дифосфогліцерат
25(ОН)D	- вітамін Д
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВАШ	- візуально-аналогова шкала
ВД	- вітамін Д
ЕІ	- ендогенний інсулін
ІТ	- інтенсивна терапія
ІМТ	- індекс маси тіла
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІР	- інсулінорезистентність
ПТГ	- паратиреоїдний гормон
ШВЛ	- штучна вентиляція легень
ТГ	- тригліцериди
ТЗ	- трийодтиронін
IDF	- international Diabetes Federation
ERAS	- Enhanced Recovery After Surgery
FT	- Fast track
HOMA-IR	- Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
PBD	- специфічний рецептор вітаміну D

ВСТУП

Актуальність проблеми. На підставі сучасних даних надлишкова маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ) 25,0-29,9 розглядається залежно від термінів тривалості збільшеної ваги, що, безперечно, є передумовою для виникнення метаболічних порушень, поєднаних із впливом секреторної активності вісцеральної жирової тканини [1,2]. Особливого значення це питання набуває при виникненні потреби в плановому хірургічному лікуванні при веденні пацієнтів за програмою прискореного одужання (ERAS), коли при визначенні метаболічних розладів організму хворого на етапі скринінгу їх можна скорегувати призначенням додаткової терапії, і тим самим успішно реалізувати ERAS-протокол [3,4].

Важливим моментом є розуміння, що програма швидкого відновлення після планових операцій суттєво зменшує кількість післяопераційних ускладнень і покращує загальний стан пацієнтів і якість їх життя взагалі [5,6].

На цей час перше місце в цього контингенту хворих посідають проблеми, що пов'язані з активністю вісцеральної жирової тканини як самостійного ендокринного органу, що робить начебто суб'єктивно задовільний стан перед операцією таким, що в більшості випадків унеможливорює виконання хворим достатньо суворих вимог до активізації в післяопераційному періоді за ERAS-програмою [7,8].

У рамках цього на сьогодні на перший план виходять патогенетично обумовлені зміни в організмі пацієнтів з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі як недостатність/дефіцит вітаміну Д на етапі скринінгу з начебто відсутніми клінічними проявами/скаргами з відповідними порушеннями кальцієво-фосфорного обміну, зокрема за умов саркопенії та зниження якості нервово-м'язових співвідношень [9,10].

Унаслідок сучасних тенденцій до мінімізації термінів перебування хворих у стаціонарі, що є запорукою позитивного прогнозу після проведеного планового хірургічного втручання, важлива своєчасна оцінка можливих ключових патогенетично обумовлених метаболічних змін в організмі, та

розробка і впровадження в клінічну практику відповідних додатків до стандартного протоколу інтенсивної терапії в періопераційному періоді.

Саме тому питання оптимізації лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою залишається відкритим, актуальними та відповідає потребам сучасних вимог в анестезіології та інтенсивній терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету: «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232 (2016-2018), «Підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у хворих з підвищеним індексом маси тіла на підставі вивчення сегментів періопераційного періоду, клініко-діагностичних проявів, розробки нових і оптимізації відомих методів інтенсивної терапії, критеріїв прогнозу й профілактики» № державної реєстрації 0120U102017 (2020-2022).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати періопераційний стан пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на підставі порівняння загальних функціональних показників організму та темпу їх відновлення після операції.
2. Дослідити зміни рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла в післяопераційному періоді.
3. Визначити рівень фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

4. Розробити алгоритми періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.
5. Обґрунтувати ефективність запропонованих алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла за умов реалізації ERAS-протоколу.

Об'єкт дослідження: метаболічні зміни у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла в періопераційному періоді за умов реалізації ERAS-протоколу.

Предмет дослідження: показники оціночних шкал, рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D, фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, анкетування, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного дослідження у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла доповнені наукові дані про особливості метаболізму на фоні зниження вмісту 25(OH)D в організмі, можливий перерозподіл співвідношень жирова/м'язова тканина при цифрах ІМТ 25,0-29,9 клінічних проявів саркопенічного ожиріння й залежності прогнозу після операції і якості життя у віддалені терміни від цих змін.

Отримані нові відомості про можливі етіологічні чинники виникнення первинної вентральної грижі великих та гігантських розмірів на фоні відсутності звичайних даних анамнезу, варіанти ведення періопераційного періоду та визначення прогнозу після операції.

Уперше визначено, що майже в 100% пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі діагностується недостатність/дефіцит вітаміну Д в організмі з відповідними метаболічними

змінами, такими як лептино- та інсулінорезистентність, підвищення рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) у крові, що негативно впливає на енергетичний стан організму.

Уперше було встановлено взаємозв'язок між призначенням колекальциферолу та D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату й покращенням рухових можливостей пацієнтів із саркопенічним ожирінням у післяопераційному періоді в умовах реалізації ERAS-програми: темпу ходи, можливості щодо її тривалості.

Уперше було встановлено взаємозв'язок між призначенням колекальциферолу та D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату й покращенням адаптаційних можливостей організму – у 88% хворих було визначено задовільну адаптацію на проведення операції та перебіг післяопераційного періоду.

Отримані нові відомості, що збільшення кількості секреторно активної жирової тканини в організмі супроводжується зниженням біодоступності вітаміну Д, зниженням рівня 25(OH)D.

Визначення в пацієнтів планового хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на етапі скринінгу за 10 діб до операції рівня 25(OH)D у крові є ключовим моментом у вирішенні можливості ведення періопераційного періоду за ERAS-програмою. Додаткове призначення до класичного її протоколу колекальциферолу (чинить позитивний вплив на віддалені наслідки і є значущим у процесі прогнозування) та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (безпосередньо впливає на ефект швидкого одужання після планової операції) вірогідно підвищує успіх у реалізації ERAS-програми у 96% пацієнтів з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, підвищує якість рухової активності після операції, збільшує у них адаптаційний потенціал завдяки відновленню енергетичних функцій м'язової тканини, достовірно ($p < 0,05$) покращує показники якості життя у віддалені терміни (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний

стан здоров'я, шкала життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36), сприяє зниженню ІМТ.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведеного дослідження були обрані найбільш показові точки контролю функціональних змін, що виникають у періопераційному періоді у хворих хірургічного герніологічного профілю з надлишковою масою тіла більш ніж 10 років в анамнезі, а саме обов'язковий скринінг за 10 діб до планового оперативного втручання, 1-а, 2-а і 3-я доба перебування в стаціонарі, 30-а доба після операції (активний амбулаторний візит), що дало можливість детально проаналізувати та визначити найбільш патогенетично обумовлені фактори, що впливають на рухові адаптаційні можливості в післяопераційному періоді.

Впровадження до основного протоколу інтенсивної терапії у хворих хірургічного герніологічного профілю з надлишковою масою тіла більш ніж 10 років в анамнезі колекальциферолу з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня 25(OH)D у крові в сімейного лікаря та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину на день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення відповідно до визначених змін рівня 25(OH)D у крові та наявності/відсутності лептино- та інсулінорезистентності дозволило реалізувати ERAS-програму у 96% пацієнтів, знизити в них ІМТ і покращити їх фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, показники життєздатності та психологічний стан.

Результати дослідження впроваджено до клінічної практики відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КЗОЗРТМО «Дергачівська ЦРЛ», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ХКЛ ЗТ № 2 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця», відділення

анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено аналіз літератури з обраної теми, проведено інформаційний пошук. Разом з науковим керівником д. мед. н. професоркою Ю. В. Волковою визначені напрямки дослідження, сформульовані мета й завдання, вибрані методики дослідження, обговорені практичні рекомендації. Автором особисто обґрунтований та апробований патогенетично обумовлений додатковий до основного протоколу алгоритм періопераційної інтенсивної терапії.

Автор самостійно проводив залучення хворих до клінічного дослідження, контроль за виконанням протоколу-дизайну дослідження, підготовку досліджуваного матеріалу для постановки необхідних методик, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, опубліковував статті, доповідав за темою дослідження на науково-практичних конференціях і з'їздах, оформляв дисертацію.

Дисертантом не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Конгрес анестезіологів України (Київ, 15.09.2017); засідання Асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області (14.10.2017); фестиваль науки «Медицина III тисячоліття» (Харків, 23.01.2018); IV науково – практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 15.02.2018); V Міжнародний конгрес анестезіологів «Black Sea Pearl» (Одеса, 23.05.2018); II симпозіум з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (Дніпро, 25.10.2018), Науково – практична конференція «Дніпровські анестезіологічні зустрічі» (Дніпро, 21.03.2019); II Міжнародний симпозіум по тромбозу і гемостазу (Одеса, 28.03.2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано опубліковано 4 наукових праці, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях України та 1 стаття у

періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків, які складають 2 сторінки. Список літератури складається з 210 джерел (10 кирилицею, 200 латиницею) та складає 26 сторінок. Робота ілюстрована 25 рисунками та 39 таблицями (61 сторінка).

РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на ризик виникнення ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла (огляд літератури).

1.1 Надлишкова маса тіла. Епідеміологія, особливості метаболізму, фактори ризику.

Ожиріння - це хронічне захворювання, що рецидивує, при якому в схильних до нього людей відбувається надмірне накопичення жирової тканини в умовах хронічного переїдання та недостатньої фізичної активності. Проведені дослідження дали можливість Всесвітній організації охорони здоров'я оголосити ожиріння неінфекційною пандемією XXI століття. У розвинених країнах частка людей з надлишковою масою тіла та ожирінням сягає 50-60% [11].

Ожиріння - це відомий фактор ризику. При збільшенні маси тіла відбуваються трансформаційні зміни, які стають патогенетичною основою для формування багатьох захворювань органів травлення. Черевна порожнина є найбільш значущим за обсягом депо жирової тканини. Збільшення кількості інтраабдомінального жиру сприяє підвищенню внутрішньочеревного тиску та порушення моторики шлунку, кишківника, жовчовивідних шляхів. Стиснення ззовні створює можливість формування рефлюксів на різних рівнях. Зниженню моторної активності травневої трубки сприяє порушення вироблення холецистокініну та інсуліну на тлі ожиріння, а також відкладання жиру в гладких м'язах в результаті спільної гіподинамії, порушення окислення ліпідів у мітохондріях клітин [12].

Враховуючи, що ожиріння є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки його поширеність досягла рівня епідемії та продовжує зростати, на цей час розробляються нові методи й критерії оцінки жирової та м'язової маси, а також критерії діагностики ожиріння й саркопенії [11].

Сьогодні оцінка ступеня ожиріння проводиться відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за індексом маси тіла [13], який ураховує співвідношення ваги й зросту обстежуваного.

Незважаючи на простоту цього методу, у нього є істотний недолік - він не дозволяє оцінити склад тіла. При цьому відомо, що маса тіла - це не тільки жирова тканина, вона включає також м'язову масу, кісткову тканину, масу внутрішніх органів. Виходячи з вищесказаного, для того, щоб оцінити надлишок маси тіла, необхідно знати його склад, зокрема співвідношення жирової та м'язової маси. Крім того, надлишкова маса тіла може супроводжуватися зниженням кількості м'язової маси, тобто може мати місце саркопенічне ожиріння [12-14], при якому відбувається значне відкладення жиру в м'язовій тканині, що призводить до слабкості м'язів. Відповідно, рекомендації для таких пацієнтів повинні включати не тільки корекцію харчових переваг з метою зниження об'єму жирової тканини, але й вплив, спрямований на збільшення кількості худой м'язової маси, оскільки зниження ваги в цьому випадку може привести до посилювання саркопенії.

За даними великої кількості досліджень, збільшення маси тіла асоційоване з ризиком розвитку цукрового діабету II типу, серцево-судинних захворювань, а також підвищення інвалідизації та смертності. Так як оцінка вираженості надлишку маси тіла та ожиріння проводиться на підставі ІМТ відповідно до чинної класифікації ВООЗ, де не враховуються такі чинники, як кількість і розподіл жирової маси, а також кількість м'язової маси, які відіграють істотну роль у підтримці метаболічного здоров'я, саркопенічне ожиріння підвищує ризик серцево-судинної патології, за даними Фрамінгемської шкали, набагато сильніше, ніж тільки саркопенія або тільки ожиріння [15].

Поглиблений аналіз складу тіла та особливостей розподілу жирової маси дає більше можливостей порівняно з оцінкою ІМТ для виявлення груп найвищого ризику ускладнень, пов'язаних з порушеннями метаболізму.

Дуже важливим фактором, що визначає стан метаболізму, визнано кількість і якість м'язової тканини. У рутинній практиці, особливо в хірургічних стаціонарах, цей параметр практично ніколи не оцінюється. Малорухливий спосіб життя й старіння ведуть до зменшення м'язової маси, у

той час, як переїдання та високий уміст глюкози в крові можуть призводити до порушення відновлення міоцитів і збільшення синтезу адипоцитів, тобто до жирової інфільтрації м'язів [16].

До критеріїв саркопенії відноситься не тільки зниження м'язової маси, а й зменшення функціональних здібностей і сили м'язів. У зв'язку із цим можливий варіант наявності саркопенії при збереженій м'язовій масі та позитивних тестах на саркопенію [13,17]. У цьому випадку може мати місце зниження якості м'язів за рахунок їх інфільтрації адипоцитами.

1.2 Роль саркопенії у виникненні ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю в післяопераційному періоді. Саркопенічне ожиріння.

Саркопенія характеризується поступовим зниженням анаболічних процесів і підвищенням катаболічних, поряд зі зниженням здатності до регенерації м'язів. Відбувається падіння показників м'язової сили та потужності швидше, ніж змінюються розміри м'язів: чим старша людина, тим слабкіше м'язи [16].

Саркопенія - термін, запропонований Розенбергом в 1989 році [18] позначає втрату м'язової маси, що пов'язано зі старінням.

Епідеміологічні дослідження показали, що з другої по восьму декади життя загальна м'язова маса тіла зменшується на 18% у чоловіків і на 27% у жінок, і в будь-якому віці дорослого життя жінки мають значно меншу м'язову масу, ніж чоловіки. З другої по восьму декаду різниця між обома статями досить постійна, м'язова маса тіла жінок на 64% менше, ніж у чоловіків. Виявляється як у чоловіків, так і в жінок зменшення м'язової маси тіла стає помітним (виявляється) після 45-річного віку. Однак, так як загальна маса тіла значно збільшується з 18 до 40 років, у той час як скелетно-м'язова маса залишається практично постійною, не дивно, що початок зменшення м'язової маси тіла, вираженою як відсоткове співвідношення від загальної маси тіла, є помітною лише в третій декаді [19].

Динаміка патологічних змін також може розрізнятися: зниження м'язової сили може відбуватися швидше, ніж зменшення м'язової маси, і навпаки. З огляду на цю обставину, а також те, що поняття про функції м'язів включає в себе не тільки здатність до скорочення, а й підтримання гомеостазу глюкози та амінокислот, терморегуляцію, ауто-, пара- й ендокринні взаємодії за допомогою продукції міокінів, останнім часом було запропоновано використовувати альтернативний термін: дефіцит функції скелетної мускулатури (skeletal muscle function deficit, SMFD) [12]. Однак загальноприйнятим терміном залишається саркопенія, підтвердженням цього є включення саркопенії як самостійного синдрому до Міжнародної класифікації хвороб (ICD-10-CM) під кодом M62.84 у 2016 році.

На цей час прийнято визначення саркопенія, розроблене Європейської робочою групою з вивчення саркопенії в літніх людей (EWGSOP). Відповідно до нього під саркопенія розуміють синдром, який характеризується прогресуючою генералізованою втратою маси, сили та працездатності (витривалості) скелетної мускулатури, що призводить до збільшення ризиків несприятливих наслідків, таких як низька якість життя, інвалідизація та смерть [20]. Діагноз саркопенія вимагає обов'язкової наявності першого критерію (зниження маси м'язів), який може поєднуватися з одним з двох наступних - зниженням м'язової сили або працездатності. Дане визначення дозволяє класифікувати саркопенію за ступенем тяжкості: пресаркопенія - є тільки зниження маси м'язів; саркопенія - зниження маси м'язів поєднується з наявністю одного з двох наступних критеріїв; важка саркопенія - присутні всі три критерії [20,21].

Кілька досліджень, заснованих на комп'ютерній томографії [22,23], МРТ [24] і ультразвуковому дослідженні, [25] показали, що саркопенія, тобто втрата м'язової тканини, супроводжується інфільтрацією жиру в сполучну тканину м'язів. Цей стан відомий як міостеатозис [23] - просочування жиру в скелетні м'язи. результати частина скорочувальної м'язової маси насправді менше, ніж виміряна площа поперечного перерізу простих м'язів і веде до

помилку у вимірі або оцінюванні скорочувальної м'язової маси літніх жінок і чоловіків. У літніх жінок і чоловіків відсоток жиру в середньому становить 15% від площі поперечного перерізу м'яза, це приблизно у 2,5 рази більше ніж у молодих, у яких воно дорівнює 6% [24].

Було показано, що накопичення жиру та сполучної тканини знаходиться у зворотній залежності від рівня фізичної активності, подвоєння рівня фізичної активності практично у два рази знижує кількість внутрішньом'язового жиру та сполучної тканини [25].

Просочування жиру в скелетні м'язи викликає особливе занепокоєння в літніх людей, оскільки саркопенія поєднується з ожирінням. Цей стан відомий як саркопенічне ожиріння. Baumgartner [26] визначає саркопенічним ожирінням як відношення анатомічного поперечника скелетних м'язів до зростання в квадраті менш ніж 2 стандартних відхилень щодо молодшої здорової групи людей, і як відсоткове співвідношення жиру в організмі більше, ніж 27% в чоловіків і 38% в жінок. Ураховуючи це визначення, поширеність саркопенічного ожиріння підвищується з 2% у чоловіків і жінок у віці 60 - 69 років, приблизно до 10% у віці 80 років і більше.

Жирова інфільтрація скелетних м'язів є не тільки навантаженням для пересування через додавання інертної маси, яку доводиться переносити людині, але також вважається, що це допомагає саркопенії пройти етап інфільтрації макрофагами та опосередкованого вивільнення запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8) й адипокінів (лептину, адипонектину й резистину) з адипоцитів [27].

З'являється все більше доказів того, що хронічне запалення, яке виникає, може бути механізмом виникнення резистентності до інсуліну [28,29], і ці широко розповсюджені порушення зазвичай описують як метаболічний синдром [30].

Епідеміологічні дані показують, що саркопенічне ожиріння пов'язане з прискореним зниженням функцій організму людини та високим рівнем ризику захворюваності й смертності [22].

Надлишкова маса тіла як «маска» феномену «саркопенічне ожиріння».

Як відомо, саркопенія є атрофічною дегенеративною зміною скелетних м'язів, що призводить до втрати їх сили та обсягу. Цей процес асоційований зі старінням, але зустрічається при деяких захворюваннях і в молодому віці. Саркопенія нечасто діагностується, незважаючи на те, що чинить істотний внесок у підвищення ризику інвалідизації, смертності, особливо в старшій віковій групі. Саркопенія відноситься до 5 факторів ризику смертності в людей похилого віку [11]. Термін «саркопенічне ожиріння», що відображає поєднання ожиріння та саркопенії, став використовуватися порівняно недавно. На сьогодні відзначається підвищення поширеності як саркопенії, так і саркопенічного ожиріння, що обумовлено, з одного боку, збільшенням тривалості життя населення, з іншого боку, це пов'язано з ростом поширеності в популяції осіб з ожирінням. Отже, «саркопенічне ожиріння» - це надлишкове накопичення жирової тканини, що поєднується з втратою м'язової маси та сили.

Відомим є патогенез цього феномену в літніх людей. Таким чином, тривалі дослідження показали, що маса жирової тканини збільшується з віком і сягає піку в 60-75 років [31], при цьому відбувається збільшення обсягу вісцерального жиру та зниження підшкірно-жирового шару [32]. Жирова інфільтрація м'язів асоційована зі зниженням сили та скорочувальної здатності м'язів [22]. Маса й сила м'язів починає поступово знижуватися після 30 років, а після 60 років це зниження прогресивно прискорюється [23]. Якщо в молодих обсяг м'язової маси становить близько 40%, то у віці 75-80 років він відповідає приблизно 25% від загального обсягу тіла. З 20 до 80 років відзначається скорочення м'язової маси на 30%, а зниження площі поперечного перерізу м'язів приблизно на 20% [23]. Ця динаміка обумовлена зменшенням розміру та кількості м'язових волокон [24], переважно швидких волокон 2-го типу [32]. Селективна атрофія волокон 2-го типу, імовірно, асоційована зі зменшенням високоінтенсивної фізичної активності, за яку

відповідають ці волокна, у той час як волокна 1-го типу використовуються в повсякденних рухах низької інтенсивності (наприклад, при ходьбі) [16,27].

Скорочення обсягу скелетних м'язів призводить до зменшення швидкості основного обміну після 20 років на 2-3%, а після 50 років - на 4% і загалом призводить до зниження основного обміну приблизно на 30% за період з 20 до 70 років.

Старіння також пов'язано зі зниженням сприйняття м'язом різних нервових, гормональних і зовнішніх сигналів. Гіподинамія, гормональні зміни, прозапальний стан, погане харчування та експресія ряду поліморфних генів прискорюють втрату маси та сили м'язів. Зменшення сили м'язів зазвичай випереджає зниження їх обсягу [33]. Ця невідповідність між масою та силою м'язів виражається в тому, що навіть при відносному збереженні обсягу м'язової тканини її якість з віком знижується.

При цьому важливо відзначити, що вікова втрата м'язової маси не завжди призводить до зниження ваги та зменшення ІМТ. Саркопенічне ожиріння може приховати зменшення м'язової тканини, оскільки в цьому випадку вага тіла не тільки не зменшиться, але може й збільшитися.

На цей час розглядають кілька різних механізмів, які сприяють розвитку саркопенічного ожиріння. Серед них виділяють запальні процеси, хронічні захворювання, інсулінорезистентність, зниження рівня андрогенів і гормону росту. Зниження фізичної активності та переїдання вносять додатковий внесок у розвиток цього стану.

Саркопенія та гіподинамія. Низка досліджень указують на взаємозв'язок між зниженням фізичної активності та втратою м'язової маси й сили [29,30]. Збільшення маси тіла та ожиріння часто виникають як наслідок негативного балансу між фізичною активністю й харчуванням. У м'язовій тканині процеси репарації забезпечуються за рахунок переродження клітин-попередників (сателітів) у 4 міоцити. Однак під впливом таких чинників, як гіподинамія та високий вміст глюкози, сателіти в м'язовій тканині можуть перетворюватися в адипоцити, сприяючи розвитку жирової інфільтрації

м'язів [34], що, у свою чергу, призводить до зменшення м'язової та збільшення жирової маси й відповідно до зниження функціональної здатності скелетної мускулатури. Старіння погіршує ці процеси. Крім того, вісцеральна жирова тканина продукує прозапальні адіпокіни та надає катаболічний ефект на м'язову масу, а пацієнти, які страждають на ожиріння, більш сприйнятливі до витончення м'язів при дефіциті енергії. При цьому вага тіла та ІМТ можуть залишатися стабільними. Таким чином, зміни, що відбуваються в складі тіла в процесі старіння й при ожирінні, спричиняють розвиток саркопенічного ожиріння. Оскільки жінки, як правило, мають меншу м'язову масу та м'язову силу й більш виражену жирову тканину, ніж чоловіки, то відповідно вони піддаються більшому ризику розвитку як саркопенії, так і саркопенічного ожиріння [1,34].

Саркопенія та запалення. Цитокіни відіграють центральну роль у патогенезі деяких клінічних станів, що характеризуються змінами в білковому обміні, а отже, порушенням синтезу м'язових білків [35]. Підвищення прозапальних цитокінів, зокрема як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-1 β , і ІЛ-6 призводять до зменшення синтезу білка в м'язах і збільшення його міофібрилярної деградації [36].

Саркопенія та зміна рівня гормонів. Старіння асоційоване зі зміною рівня гормонів: гормону росту, андрогенів, естрогенів і кортикостероїдів. Ці гормони регулюють анаболічні та катаболічні процеси й відповідно впливають на метаболізм білка в м'язах [37]. Зниження рівня гормону росту супроводжується зміною складу тіла [38], а зниження рівня тестостерону та естрогену може бути причиною зменшення м'язової маси. При цьому помітне з віком підвищення інсулінорезистентності, що асоціюється зі збільшенням інтраміоцелюлярної жирової маси та втратою м'язової функції.

Унаслідок окисного метаболізму генеруються активні форми кисню, які ушкоджують клітинні компоненти, зокрема мітохондрії [39]. Іншим важливим фактором, який бере участь у регуляції маси скелетних м'язів, є білок GDF-8 (міостатин), який пригнічує диференціювання та проліферацію

міоцитів [40], впливаючи на сателітні клітини. За структурою міостатин належить до білків типу TGF- β (Transforming Growth Factor-beta), які беруть участь у процесі тканинного гомеостазу. В експерименті на мишах з делецією міостатинового гена було виявлено значне підвищення маси скелетних м'язів без розвитку гіпертрофічних процесів в інших органах, зокрема в серці [41]. При цьому відзначалося збільшення як кількості, так і товщини м'язових волокон, тобто процесів гіпертрофії та гіперплазії скелетних м'язів. Збільшення секреції міостатину відзначається в пацієнтів з морбідним ожирінням, а також в осіб старшого віку, що корелює з вираженістю саркопенії.

Поширеність саркопенічного ожиріння в старшій віковій групі. Однозначні діагностичні критерії саркопенічного ожиріння в цей час остаточно не встановлені, у зв'язку із цим його поширеність коливається залежно від використаних критеріїв і методів оцінки складу тіла [42,43]. Крім того, має значення регіон, у якому збиралися статистичні дані, а також стать і вік пацієнтів, що входять в групи обстеження [44].

Згідно різних епідеміологічних досліджень поширеність саркопенічного ожиріння в старшій віковій групі коливається в чоловіків від 4 до 84%, у жінок від 4 до 94% [2]. У дослідженнях, де основним критерієм саркопенії було зниження м'язової маси, поширеність саркопенічного ожиріння серед літніх пацієнтів коливалася від 4 до 12%.

Ризик несприятливих наслідків у осіб із саркопенічним ожирінням. За даними деяких досліджень, розвиток саркопенії пов'язаний з ризиком таких несприятливих наслідків, як зниження якості життя, підвищення інвалідизації та смертності, артеріальної гіпертензії [45], а також інших серцево-судинних захворювань. Так, у дослідженні Баумгартнера та співавт. саркопенія була асоційована зі збільшенням ризику інвалідності в 3-4 рази як у чоловіків, так і в жінок [26]. У дослідженні, яке включало 1396 чоловіків і жінок старше 70 років, низька м'язова маса руки асоціювалася з підвищенням смертності протягом 8-річного періоду (ОР 1,95; 95% ДІ: 1,25 - 2,00) [46].

У свою чергу, абдомінальне ожиріння, що є основним маркером метаболічного синдрому, багаторазово підвищує ризик серцево-судинних захворювань. Тому саркопенічне ожиріння потенційно може більш значно збільшувати ризик смерті порівняно із саркопенією та ожирінням окремо. У популяційному дослідженні, проведеному в Кореї, найбільш високий ризик серцево-судинної патології, розрахований за фраменгемською шкалою, відзначений саме при саркопенічному ожирінні порівняно з таким тільки при саркопенії або тільки при ожирінні [47].

Саркопенічне ожиріння асоційоване з ризиком розвитку метаболічного синдрому, причому цей ризик виражений більшою мірою, ніж при наявності тільки саркопенії або тільки ожиріння [48]. Можливою причиною є те, що зниження маси скелетних м'язів, які є інсулінозалежною тканиною, сприяє розвитку інсулінорезистентності та відповідно розвитку серцево-судинних захворювань, а також порушень обміну речовин [49,50]. Крім того, збільшення вісцерального жиру призводить до підвищеної секреції прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, здійснюють катаболічний вплив на м'язи та відповідно посилюють інсулінорезистентність.

У свою чергу, у цілій низці досліджень показано, що низька м'язова маса асоціюється з підвищеною смертністю при самій різній терапевтичній патології (гострі й хронічні форми ІХС, пневмонія, ХОЗЛ, цукровий діабет). Проблема достатньої м'язової маси явно переросла теорію вікової саркопенії та потребує самостійних досліджень.

Отже, саркопенічне ожиріння - найбільш несприятливе складне метаболічне порушення, розвиток якого асоціюється з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного ризику та смертності - підвищується на 23% ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань і на 42% ризик застійної серцевої недостатності порівняно з особами, які не страждають на ожиріння та саркопенію [46]. В одному з досліджень було продемонстровано 8-кратне підвищення ризику метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії в осіб, що мають саркопенічне ожиріння [50].

Таким чином, можна визначити, що ожиріння при саркопенії (віковому або з інших причин зменшення м'язової маси та сили) характеризується диспропорцією між кількістю м'язової та жирової тканини. При цьому формується негативний синергетичний ефект неспецифічного запалення скелетних м'язів і жирової тканини, який має серйозні кардіометаболічні наслідки. Показник ІМТ, який є рутинним у визначенні ожиріння при первинному контакті з хворим, насамперед в ургентному стаціонарі, не завжди відтворює дійсну кількість жирової тканини в організмі. Тому при ІМТ 25,0 – 29,9 що визначається як надлишкова маса тіла, з урахуванням знань про можливі наслідки саркопенії, кількість жирової тканини в організмі може відповідати такій, що за умов нормальної кількості м'язової тканини може відповідати ожирінню I, II ступеня з відповідними ризиками в періопераційному періоді у хворих хірургічного стаціонару.

1.3 Гормональні механізми саркопенії. Сироватковий рівень 25-гідроксивітаміну D як маркера саркопенічного ожиріння при надлишковій масі тіла.

Старіння м'язової тканини в людини, особливо в сучасних умовах гіподинамії, починається дуже рано. Це пов'язано з відсутністю адекватного біогенезу мітохондрій міоцитів. При посиленні впливу окисного стресу неухильно наростає мітохондріальна дисфункція м'язової тканини, яка з функціональної перетворюється в морфологічну. Це, у свою чергу, сприяє подальшому погіршенню метаболізму та призводить до клінічних проявів дефіциту кількості та якості м'язової тканини [10,38,43]. У поперечно-смугастих м'язах при мітохондріальній дисфункції накопичуються аномально збільшені мітохондрії, це супроводжується ішемією або аноксією м'язів. При фарбуванні трихромом за Гоморі вони виявляються в біоптатах м'язової тканини у вигляді характерних «розірваних червоних ниток» [48,51]. Рецептори до багатьох гормонів (глюкокортикостероїдів, естрогенів, андрогенів, гормонів щитовидної залози, гормону D) виявлені в мітохондріях

різних типів клітин. Гормони не тільки впливають на клітини за допомогою геномних механізмів, активуючи ті чи інші гени ДНК ядра, але й впливають негеномно на мітохондрії клітин - головних виробників клітинної енергії та найпотужніших внутрішньоклітинних антиоксидантів [52-55]. Наприклад, віковий дефіцит тиреоїдних гормонів має низку негативних наслідків. Послаблюються швидкі (негеномні) ефекти стимулювання дихального ланцюга та повільні геномні ефекти мітохондріального біогенезу, а також збільшується маса мітохондрій за рахунок прямого впливу Т3 на ядерні білки транскрипції та мітохондрії. При цьому підвищений рівень кортизолу, властивий старіючому організму, відображає наростання вікового окисного стресу, потенціює негативний вплив вікового гіпотиреозу на функцію мітохондрій міоцитів [56].

Одним з потужних гормонів, що має виражений анаболічний ефект щодо м'язової маси, є гормон росту - соматотропін, роль якого в патогенезі багатьох захворювань у дорослих продовжує активно вивчатися. У літературі досить широко обговорюється проблема вікового зниження секреції соматотропіну, яка до цього часу не знайшла належного клінічного застосування. Відомо, що зниження синтезу гормону росту призвело до ослаблення секреції та рівня соматомедину С, лабораторне визначення якого сьогодні є і використовується для діагностики дефіциту гормону зростання.

Низький рівень статевих гормонів достовірно пов'язаний з ожирінням та інсулінорезистентністю за допомогою механізмів саркопенії (дефіцит кількості та якості скелетних м'язів), оскільки утилізація глюкози відбувається в основному в м'язовій тканині [50].

Говорячи про гормональні механізми саркопенії, не можна не згадати ще один дуже важливий, але незаслужено забутий потужний анаболічний гормон з антиоксидантними властивостями та унікальними системними метаболічними ефектами – вітамін (гормон) D. На цей час добре відомо, що дефіцит вітаміну (гормону) D (визнаний неінфекційною епідемією XXI століття) має пряме відношення як до тестостерону, так і до саркопенії

[54,57]. Із саркопенією достовірно асоціюються ожиріння, цукровий діабет, інсулінорезистентність і дефіцит гормону D. Порушення енергетичного обміну, мітохондріальна дисфункція, зниження фізичної активності, субклінічне запалення, інсулінорезистентність і порушення гормонального статусу достовірно призводять до саркопенії та саркопенічного ожиріння [58-67].

Відомо, що дефіцит вітаміну D часто асоціюється з різними патологічними станами - цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок [22,23]. Сучасні знання про патогенез цих станів не дозволяють однозначно судити, чи є дефіцит вітаміну D наслідком або причиною цих захворювань. Більш того, у цей час активно обговорюється внесок вітаміну D у патогенез алергічних захворювань [68].

Вітамін D є жиророзчинним вітаміном, який природним чином присутній лише в дуже обмеженій кількості продуктів харчування. В організмі людини він виробляється тільки в певних умовах, коли ультрафіолетові промені сонячного світла потрапляють на шкіру. Вітамін D, що утворюється при перебуванні на сонці, з продуктів харчування й у вигляді добавок до їжі біологічно інертний та для активації в організмі повинен пройти два процеси гідроксилювання. Перший відбувається в печінці та перетворює вітамін D у форму 25-гідроксивітаміну D [25 (ОН) D], також відомий як кальцидіол. Друге гідроксилювання відбувається переважно в нирках, і його результатом є синтез фізіологічно активного 1,25-дигідроксивітаміну D [1,25 (ОН) 2D], або кальцитріолу [69]. Вітамін D сприяє абсорбції кальцію в кишківнику та підтримує необхідні рівні кальцію й фосфатів у крові.

Функції вітаміну D не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає й на інші фізіологічні процеси в організмі, що включають модуляцію клітинного зростання, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [69-71]. Експресія багатьох генів, що кодують білки, які беруть участь у проліферації, диференціюванні та апоптозі, регулюються

вітаміном D. Багато клітин мають рецептори до вітаміну D, а деякі клітини навіть можуть перетворювати 25 (ОН) D в 1,25 (ОН) 2D [72].

Сироваткова концентрація 25 (ОН) D є найкращим показником забезпеченості вітаміном D організму, оскільки відображає сумарну кількість вітаміну D, що виробляється в шкірі та одержується з харчових продуктів і харчових добавок, і має досить тривалий період напіврозпаду в крові - близько 15 днів [72,73]. На відміну від 25 (ОН) D, активна форма вітаміну D (1,25 (ОН) 2D), як правило, не є індикатором запасів вітаміну D, оскільки має короткий період напіврозпаду (менше 15 годин) і жорстко регулюється рівнями паратгормону, кальцію та фосфатів [74]. Концентрація 1,25 (ОН) 2D у сироватці крові зазвичай не знижується до того часу, доки дефіцит вітаміну D не сягне критичних значень [72,74-75].

Дуже багато суперечок викликають оптимальні рівні 25 (ОН) D у сироватці крові для забезпечення здоров'я кісток та оптимального загального стану здоров'я. На цей час вважається, що особи піддаються ризику дефіциту вітаміну D при концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові <30 нмоль / л (<12 нг / мл). Рівні 25 (ОН) D 30-50 нмоль / л (12-20 нг / мл) розцінюються як недостатність вітаміну D, при якій прояви дефіциту вітаміну спостерігаються в меншій кількості пацієнтів. Достатність вітаміну D визначена на рівні ≥ 50 нмоль / л (≥ 20 нг / мл). Вважається, що рівень 25 (ОН) D більше 50 нмоль / л покриває потребу у вітаміні D 97,5% населення [73].

У дорослих дефіцит вітаміну D може приводити до остеомалаяції [76]. Наявність болі в кістках і м'язової слабкості може вказувати на недостатність рівнів вітаміну D, але такі симптоми можуть бути слабо вираженими та часто залишаються непоміченими в початковій стадії захворювання.

Індекс маси тіла ≥ 30 пов'язаний зі зниженням сироваткового рівня 25 (ОН) D порівняно з особами, які не страждають на ожиріння. Можливо, людям, які страждають на ожиріння, потрібно більше споживати вітаміну D для досягнення цільових рівнів 25 (ОН) D, ніж людям з нормальною вагою [75]. Ожиріння не впливає на здатність шкіри синтезувати вітамін D, але

надмірна кількість підшкірного жиру може поглинати більше вітаміну D і змінювати його доступність для кровообігу.

Усе більше досліджень показують, що вітамін D може відігравати певну роль у профілактиці і лікуванні цукрового діабету 1 і 2 типу [58,73,74], гіпертензії [77], порушення толерантності до глюкози [78], розсіяного склерозу [79] та інших захворювань [80]. Однак велика частина доказів цієї ролі вітаміну D отримана в дослідженнях *in vitro*, на тваринних моделях і в епідеміологічних дослідженнях, а не в рандомізованих клінічних випробуваннях, які визнані найбільш доказовими [81-84].

Дефіцит вітаміну D є патологічним станом, який вносить порушення не тільки в метаболізм кісткової тканини, але й у багатьох інших фізіологічних процесах через наявність у вітаміні D безліч неякісних ефектів. У той же час поширеність цього стану дуже висока. Підтримка адекватного рівня вітаміну D є важливим для функціонування більшості тканин і систем організму й підтримання оптимального стану здоров'я в людей будь-якого віку. Отже, широка експресія рецептора вітаміну D у тканинах організму й екстраренальна конверсія вітаміну D 25-гідроксикальциферола - 25 (ОН) D в активну форму - 1, 25 (ОН) 2D забезпечують вплив вітаміну D на транскрипцію генів, що мають вітамін D-чутливі елементи та складові до 10% загальної кількості генів. У зв'язку із цим адекватні рівні вітаміну D життєво важливі для правильної роботи ендокринної системи не тільки в кістковій тканині, але й у всьому організмі. Традиційні ефекти вітаміну D пов'язані з попередженням розвитку вторинного гіперпаратиреозу та включають перш за все регуляцію всмоктування кальцію в кишківнику шляхом активації синтезу в кишковому епітелії білків, що беруть участь у транспорті кальцію. При впливі вітаміну D на остеоцити підвищується продукція фосфатуричного гормону FGF23 [85-86]. Таким чином, вітамін D забезпечує підтримку оптимальних для мінералізації кісткової тканини концентрацій кальцію та фосфору в крові. У кістковій тканині вітамін D регулює синтез найважливіших білків матриксу: так, наприклад, він

пригнічує синтез колагену I типу та збільшує синтез остеокальцину. При дефіциті вітаміну D розвивається вторинний гіперпаратиреоз, який в умовах зниженої абсорбції в кишківнику форм кальцію та фосфору, що надходять з їжею, підтримує нормальну концентрацію кальцію сироватки крові за рахунок мобілізації його з кісткової тканини та підвищеного виведення фосфору нирками. Підвищений рівень паратропного гормону сприяє активації остеокластів і генералізованому зниженню мінеральної щільності кісткової тканини, а на тлі підвищення фосфатурії порушується кальцій-фосфорне співвідношення сироватки крові.

Останніми роками були проведені численні популяційні дослідження з оцінки поширеності дефіциту вітаміну D у різних етнічних і вікових групах, у ході цих досліджень був виявлений взаємозв'язок між ожирінням і дефіцитом вітаміну D [58,87-89]. На цей час ожиріння розглядається як один з факторів ризику дефіциту вітаміну D і розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Очевидно, що найбільш виражений дефіцит вітаміну D відчують особи, які страждають на морбідне ожиріння.

Оскільки під час відсутності кісткової патології дефіцит вітаміну D перебігає практично безсимптомно, то єдиним способом встановити діагноз є визначення сироваткового рівня 25-гідроксивітаміну D (25 (ОН) D). Концентрація 25 (ОН) D у сироватці, основного циркулюючого метаболіту вітаміну D, є первинним показником забезпеченості вітаміном D. Сироватковий 1,25 (ОН) 2D не відображає статусу вітаміну D, оскільки 85% його кількості пов'язане з протеїном, що зв'язує вітамін D. Унаслідок його низької придатності 1,25 (ОН) 2D не слід вимірювати рутинно [90].

Оптимальним та адекватним вважається сироватковий рівень 25 (ОН) D ≥ 30 нг / мл (≥ 75 нмоль / л) [38,69,72,], хоча є суперечності щодо визначення дефіциту 25 (ОН) D і його недостатності. Більшість авторів визначають сироватковий рівень 25 (ОН) D таким чином: < 9 нг / мл - дефіцит, діапазон між 10 і 30 нг / мл - недостатність, а термін «неадекватна забезпеченість» застосовують при рівні 25 (ОН) D < 30 нг / мл [79,91].

За даними інших авторів, рівень сироваткового 25 (ОН) D нижче 20 нг / мл (50 нмоль / л) розцінюється як дефіцит вітаміну D, рівень 25 (ОН) D від 20 до 30 нг / мл (50-75 нмоль / л) - як недостатня забезпеченість вітаміном D [92,93]. Низка експертів вважають, що мінімальний нормальний рівень 25 (ОН) D становить 40 нг / мл (100 нмоль / л) [70,86,94].

Ожиріння та дефіцит вітаміну D. Патогенетичний взаємозв'язок ожиріння та дефіциту вітаміну D, мабуть, обумовлений декількома механізмами. По-перше, при ожирінні вітамін D, який є жиророзчинним, розподіляється в великому обсязі жирової тканини, що призводить до зниження його концентрації в плазмі крові. По-друге, можна припускати, що при ожирінні знижується природна продукція вітаміну D у шкірі під впливом сонячного світла, оскільки при збільшеній масі тіла люди носять більш закритий одяг і менше часу проводять на сонці.

Щоб уточнити механізми, що приводять до дефіциту вітаміну D при ожирінні, Worstman J. і співавт. вивчили сироваткову концентрацію D2, D3 і 25 (ОН) D в осіб з ожирінням і нормальною масою тіла у відповідь на ультрафіолетове опромінення та пероральний прийом ергокальциферолу [95]. У дослідженні взяли участь 19 здорових осіб (ІМТ \leq 25) і 19 осіб з ожирінням (ІМТ $>$ 30). Усі пацієнти були європеїдами та мали однаковий тип шкіри.

У нормі пік сироваткової концентрації вітаміну D3 спостерігається через 24 години після впливу ультрафіолетового випромінювання, тому проби крові брали за годину до ультрафіолетового опромінення та через добу. Зміни концентрації вітаміну D3 протягом цього періоду характеризують синтез вітаміну в шкірі та транспортування його зі шкіри в кровотік. Базальні концентрації вітаміну D3 при ожирінні та в групі контролю значимо не розрізнялися. Однак при ожирінні приріст концентрації вітаміну D3 після ультрафіолетового опромінення був істотно нижче, ніж у групі контролю ($6,7 \pm 1,4$ нг / мл проти $15,3 \pm 2,1$ нг / мл, $p = 0,0029$). Тобто, незважаючи на те, що при ожирінні площа поверхні тіла більше, збільшення концентрації вітаміну

D3 після УФ-опромінення при ожирінні виявилось на 57% нижче, ніж в осіб без ожиріння. Оскільки площа поверхні тіла при ожирінні більше, можна було б очікувати вищої продукції вітаміну D3 і, відповідно, більш вираженого підвищення його концентрації в крові після УФ-опромінення порівняно з контрольною групою.

У низці досліджень, проведених в 80-90-і роки, було показано, що вміст у шкірі попередника вітаміну D3 7-дегідрохолестеролу при ожирінні не змінюється, так само як не страждає сам процес утворення вітаміну [96-98]. Тобто знижується транспортування зі шкіри в кров. Можна припустити, що при ожирінні підшкірний жир розчиняє в собі більшу кількість вітаміну, що виділяється в шкірі.

Оцінка біодоступності вітаміну D2 при пероральному прийомі проводилася в такий спосіб: після забору крові натще пацієнти отримували 50 000 МО ергокальциферолу та не приймали їжу протягом наступної години. Забір крові проводився через 6, 10 і 24 години після прийому ергокальциферолу. Відмінностей у базальному рівні D2 і D3 між групами не відзначалося. Однак вихідний рівень 25 (ОН) D на тлі ожиріння був знижений, а рівень паратгормону - підвищений.

Пікові концентрації вітаміну D2 були практично однаковими, тоді як кінетика 25 (ОН) D мала суттєві відмінності: його пікова концентрація після перорального призначення ергокальциферолу була значимо нижче, ніж у контрольній групі.

При статистичній обробці були виявлені 2 найбільш виражені кореляції між масою тіла та піковою концентрацією вітаміну D2 після прийому per os, і між масою тіла та концентрацією вітаміну D3 після ультрафіолетового опромінення. Очевидно, що подібний механізм (тобто депонування вітаміну у великому обсязі жирової тканини) відповідає і за зниження біодоступності вітаміну D2, що надходить з їжею.

Підтвердженням гіпотези про те, що зниження сироваткової концентрації 25 (ОН) D при ожирінні є наслідком тканинного перерозподілу

у великому обсязі жирової тканини, є результатом роботи, проведеної Arunabh S. і співавт. [70]. У цій роботі був вивчений взаємозв'язок між рівнем 25 (ОН) D і масовою часткою жирової тканини в здорових жінок. У результаті обстеження 410 жінкам з ІМТ від 17 до 30 була встановлена зворотна кореляція між відсотком жирової тканини та рівнем 25 (ОН) D.

У 2006 р. були опубліковані результати обстеження когорти пацієнтів, які народилися в Англії, Шотландії та Уельсі протягом 1 тижня в березні 1958 р. (The 1958 British Birth Cohort) [99]. У віці 45 років учасники цього дослідження - 12 069 осіб, які постійно проживають у Великобританії, пройшли обстеження. У 81% (7591 осіб) був досліджений рівень 25 (ОН) D у сироватці крові. Надалі з аналізу були виключені пацієнти неєвропеїдної раси та пацієнти, які страждають на цукровий діабет 1 і 2 типу. Остаточний аналіз результатів визначення 25 (ОН) D був проведений серед 7189 пацієнтів з урахуванням ІМТ і рівня HbA1c.

За даними цього масштабного дослідження, рівень сироваткового 25 (ОН) D знижувався зі збільшенням ІМТ, тоді як рівень HbA1c - підвищувався. Рівень 25 (ОН) D був нижче 75 нмоль / л у 80% осіб, мають ожиріння, і тільки в 68% осіб без ожиріння ($P < 0,0001$). Пацієнти з діагностованим раніше на цукровий діабет 2 типу та пацієнти з рівнем HbA1c $> 7\%$ мали більш низький рівень сироваткового 25 (ОН) D порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну (36,9 нмоль / л і 52,7 нмоль / л відповідно).

2126 пацієнтів, зареєстрованих у Клініці метаболізму та медичного управління способом життя м. Осло, були обстежені для оцінки метаболізму вітаміну D, зокрема визначався рівень у сироватці крові 25 (ОН) D₃. Сезонні коливання рівня 25 (ОН) D₃ були зіставлені з ІМТ, статтю та віком обстежених [100]. Виявилось, що серед осіб обох статей, незалежно від віку, простежується одна й та ж тенденція: за мірою збільшення ІМТ спостерігається зниження рівня 25 (ОН) D₃. Зворотна кореляція з ІМТ була відзначена не тільки для 25 (ОН) D₃, але й для утримання 1,25 (ОН) 2D₃ у

сироватці крові. Сезонні відмінності концентрації 25 (ОН) D3 у сироватці крові були найбільшою мірою виражені в групі чоловіків молодше 50 років з нормальною масою тіла. Зниження вмісту вітаміну D до рівня, коли можна говорити про його дефіцит, найчастіше відзначалося серед пацієнтів з $IMT \geq 40$: у 32% жінок і 46% чоловіків. Результати цього дослідження підтверджують, що рівень 25 (ОН) D3 у сироватці крові та його сезонні коливання залежать від IMT . Згідно цих даних, кожна третя жінка й кожен другий чоловік з $IMT \geq 40$ мають дефіцит вітаміну D.

Оскільки окружність талії розглядається IDF в якості найважливішого діагностичного критерію метаболічного синдрому і є сурогатним показником абдомінального ожиріння, то одним із завдань дослідження, проведеного в Новій Зеландії, була оцінка взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і різними типами ожиріння [71]. Учасниками проекту стали 250 амбулаторних пацієнтів з IMT від 28 до 50. Усі ці пацієнти були відібрані для подальшої участі в дослідженні щодо зниженню маси тіла й на момент обстеження не отримували препаратів для лікування ожиріння. Серед цих пацієнтів були виділені етнічні підгрупи (європеоїди, азіати, корінне населення Нової Зеландії та островів Тихого океану). Антропометричні вимірювання включали визначення об'єму талії, також проводилося визначення відсоткового вмісту жиру в організмі на основі багаточастотного біоелектричного імпедансу. В обстеженій вибірці пацієнтів на надмірну масу тіла та ожирінням за результатами обстеження 40% мали метаболічний синдром і 5% - цукровий діабет 2 типу. У всіх пацієнтів уранці натще була взята кров для визначення 25 (ОН) D3, глюкози, ліпідів і глікозильованого гемоглобіну. Узаємини між антропометричними показниками, лабораторними показниками, демографічними даними та рівнем вітаміну D3 були досліджені за допомогою методу множинної лінійної регресії. Зворотній кореляційний взаємозв'язок був виявлений між рівнем вітаміну D3 і масою тіла ($R = -0,21$; $p = 0,0009$), рівнем вітаміну D3 і IMT ($R = -0,18$; $p = 0,005$), рівнем вітаміну D3 і окружністю талії ($r = -0,14$; $p = 0,03$). Не було виявлено

значущого взаємозв'язку з відсотковим умістом жиру в організмі. Рівень вітаміну D3 у сироватці крові також не залежав від статі, віку та вираженості компонентів метаболічного синдрому, крім окружності талії.

Множинний регресійний аналіз показав, що при збільшенні значення ІМТ на 1 кг / м² відбувається зниження сироваткової концентрації вітаміну D3 на 0,74 нмоль / л, при збільшенні об'єму талії на 1 см рівень вітаміну D3 у сироватці знижується на 0,29 нмоль / л.

Таким чином, ступінь ожиріння, що визначається за ІМТ, і окружність талії виявилися параметрами, асоційованими з недостатністю вітаміну D3.

Є інші дані про взаємозв'язок ожиріння та низького рівня вітаміну D [76,93,101]. Інсулінорезистентність і рівень 25 (ОН) D незалежно асоціюються із саркопенічним ожирінням у чоловіків, у той час як інсулінорезистентність і підвищення рівня високочутливого С-реактивного білка є значимими факторами, що призводять до розвитку саркопенічного ожиріння в жінок [102]. Отже, збільшення кількості осіб на надлишкову масу тіла приводить до підвищення поширеності дефіциту вітаміну D, що пов'язується з його депонуванням у підшкірно-жирову клітковину й недоступністю для центрального кровотоку.

Дефіцит D-гормону призводить до зниження абсорбції Ca²⁺ у кишківнику та підвищення його вимивання з кісток для підтримки стабільності концентрації в плазмі крові, що реалізується за рахунок розвитку вторинного гіперпаратиреозу, посилення синтезу паратгормону та обумовленої цим активації процесу резорбції й розвитку остеопорозу. Необхідно відзначити й те, що порушення нормального функціонування нервово-м'язового апарату може бути обумовлено зниженням рівня D-гормону, оскільки проведення нервових імпульсів з рухових нервів на поперечно-смугасті м'язи та скоротність останніх є Ca-залежними процесами.

Також процеси всмоктування кальцію та необхідний рівень фізичної активності вимагають адекватного рівня вітаміну D у крові. Низький рівень

вітаміну D у сироватці крові асоціюється з м'язовою слабкістю, підвищеною крихкістю кісткової тканини, а також падіннями та переломами [10,59,103].

Вітамін D надає широкий спектр ефектів щодо м'язової тканини. Зокрема активна форма вітаміну - $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може продукуватися локально клітинами м'язової тканини, оскільки на експериментальній моделі регенеруючих клітин скелетних м'язів мишей було продемонстровано наявність біоактивності ферменту CYP 27B1 - 25-гідроксивітаміну D- 1α -гідроксилази, зазвичай визначається в клітинах нирок і відповідальний за синтез $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [104]. Імовірно, $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ модулює м'язові функції за допомогою взаємодії з PBD, які експресуються на поверхні клітин скелетних м'язів, за допомогою регуляції генної транскрипції та стимуляції синтезу білка *de novo* [105]. Також $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може бути задіяний у регуляції кальцієвого обміну на клітинному рівні шляхом задіяння більш швидких негеномних механізмів сигналізації за участю PBD, саркоплазматичного ретикулуму і Ca-залежних процесів у м'язових клітинах [106].

Дефіцит вітаміну D пов'язаний з розвитком дифузного м'язового болю, м'язової слабкості, які в основному відзначають в проксимальній групі м'язів, а також зі зниженням швидкості виконання рухів. Ця симптоматика обумовлена розвитком м'язової атрофії, в основному м'язових волокон II типу.

Проксимальний варіант м'язової слабкості при важкому дефіциті вітаміну D може бути також обумовлений розвитком вторинного гіперпаратиреозу та відповідно, гіпофосфатемією [107].

Більшість епідеміологічних і проспективних досліджень також, як і результати метааналізу, свідчать про наявність зворотного зв'язку між рівнем $25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці крові та кардіоваскулярним ризиком. Зокрема результати проспективного дослідження, у якому брали участь > 40 тис. пацієнтів, свідчить про те, що при рівні $25(\text{OH})_2\text{D} < 15$ нг / мл значно

підвищується ризик розвитку гіпертензії, інфаркту міокарда та інсульту порівняно з 25 (ОН) D > 30 нг / мл [108].

Рецептори до вітаміну D присутні в ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів і кардіоміоцитах та можуть бути задіяні в активації процесів, що попереджають розвиток атеросклерозу шляхом пригнічення поглинання холестерину макрофагами, зниженням активності проліферації м'язових клітин гладких м'язів судин та зниженням експресії молекул адгезії в ендотеліальних клітинах [109] і шляхом пригнічення вивільнення цитокінів з лімфоцитів [110]. Кілька метааналізів показують наявність зворотного зв'язку між рівнем вітаміну D і розвитком гіпертонії [111-114]. Результати дослідження свідчать, що наявність антигіпертензивного ефекту пов'язана з підвищенням рівня 25 (ОН) D при прийомі дієтичних добавок, що містять вітамін D [115-117], або впливом ультрафіолетового опромінення [118]. Імовірно, механізм цього впливу ґрунтується на здатності вітаміну D опосередковано призводити до зниження рівня ПТГ, підвищення якого може призводити до розвитку аритмії, гіпертрофії міокарда та гіпертензії [119,120]. При цьому, як відомо, важливе місце серед причин падінь у людей похилого віку значне місце посідають і різні серцево-судинні порушення, що супроводжуються синкопальними явищами (непритомний стан). Зокрема, швидкий розвиток втрати свідомості з подальшим відновленням, що характерний для аритмій [122].

Таким чином, ожиріння супроводжується зниженням біодоступності вітаміну D, причому за мірою збільшення ІМТ у пацієнтів спостерігається зниження сироваткової концентрації 25 (ОН) D і підвищення рівня паратгормону в крові. При призначенні профілактики та лікування дефіциту вітаміну D особам, які страждають на ожиріння, потрібні більш високі дози препаратів. Патогенетично ця підвищена потреба у вітаміні D обумовлена розподілом вітаміну в більшому обсязі жирової тканини.

Ураховуючи, що низький рівень вітаміну D асоціюється з великими фінансовими витратами, тривалістю перебування в стаціонарі та підвищеним

ризиком смерті реанімаційних хворих L. Mathews et al. [121], у дослідженні, де взаємозв'язок між рівнем вітаміну D, з одного боку, тривалістю та загальною вартістю перебування в стаціонарі - з іншого, серед хворих відділення реанімації, було показано, що хворі з рівнем 25 (ОН) D нижче 18 нг / мл знаходилися у відділенні інтенсивної терапії довше порівняно з хворими, у яких рівень 25 (ОН) D був вище 18 нг / мл ($11,4 \pm 0,95$ проти $8,11 \pm 1,1$ дня, $p = 0,03$). При цьому спостерігалось збільшення фінансових витрат у відділенні інтенсивної терапії.

Важливим є той факт, що ведуться дискусії про призначення вітаміну D при лікуванні саркопенії. Так, низький рівень вітаміну D у крові був пов'язаний зі зменшенням м'язової маси та фізичною працездатністю в літніх людей з ХСН і без неї [122]. Отже, призначення вітаміну D розглядається як перспективна стратегія для управління саркопенією. Дослідження показало, що 13-тижневе призначення вітаміну D і збагаченого лейцином сироваткового білка поліпшило м'язову масу та функцію нижніх кінцівок серед людей похилого віку на саркопенію [123]. Інше дослідження - у жінок у постменопаузі - показало, що вітамін D збільшує м'язову силу та запобігає втраті м'язової маси протягом дев'яти місяців спостереження [60]. Мета-аналіз із семи рандомізованих, контрольованих досліджень підтвердив, що призначення вітаміну D може знижувати рівень ПТГ і запальних цитокінів у пацієнтів з ХСН, тоді як ніяких позитивних ефектів для функції лівого шлуночка й толерантності до фізичних навантажень не було виявлено [124]. Ці результати вимагають подальших досліджень, для оцінки можливостей застосування вітаміну D, який міг би відіграти важливу роль у лікуванні саркопенії в пацієнтів, зокрема хірургічного профілю.

1.4 Стан проблеми реалізації ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) – протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

У публікаціях «родоначальника» нового підходу датського анестезіолога Kehlet Н. зустрічається термін «Fast track surgery» - прискорена хірургія [125], який з плином часу в англійській літературі все частіше став заміщатися терміном «Enhanced Recovery After Surgery» - прискорене відновлення після операції (ERAS). Ми спробували знайти альтернативний варіант перекладу ERAS, і найбільш вдалим виявилось поняття «оптимізованого протоколу ведення хворих». Під цим більшість авторів розуміє адаптацію елементів, властивих програмі з ідеологією ERAS, до умов конкретних стаціонарів.

Незважаючи на високе технічне забезпечення оперативних втручань, успіхи в анестезіології та фармакології, одна з найбільш значущих цілей хірургії - виконання операції без стресу, болю й ризику - ще не досягнута. Опитування пацієнтів, які перенесли оперативні втручання, показують, що навіть при відсутності ускладнень, протягом 3 місяців після операції в більшості з них залишається стан астенії, що істотно сповільнює одужання [126].

Багато факторів впливають на швидкість одужання пацієнта, який переніс операцію, наприклад, з приводу вентральної грижі. Облік наявності та ступеня вираженості супутніх захворювань, організація медичного процесу, спрямована на зниження психоемоційного напруження пацієнта в перед- і післяопераційному періоді, мінімізація операційної травми, оптимізація ведення пацієнта в післяопераційному періоді, - усе це в англійській медичній літературі прийнято об'єднувати терміном «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS) - прискорене одужання після операції.

Історія питання сягає до 1929 року, коли Cuthbertson D.P. описав системну метаболічну реакцію організму на ушкодження, що виявляється гіперкатаболізмом білків, основна маса яких береться з м'язової тканини

[127]. У 1936 році Studley Н.О. зазначив, що у хворих, оперованих на шлунку, у групі пацієнтів з дефіцитом маси тіла смертність сягала 20%, у той час, як при відсутності дефіциту маси тіла - 3% [128]. Завдяки цим спостереженням в поєднанні з власним досвідом, датський анестезіолог Kehlet Н. в 1990-х -2000-х роках розробив програму «Fast track surgery» (FT) - хірургія швидкого відновлення [129-133]. В її основі міститься новий комбінований підхід до лікування, що включає в себе як передопераційну підготовку та особливості операційної техніки, так і, головним чином, ведення післяопераційного періоду [129]. Відмінністю між первинними цілями протоколів FT і ERAS є у варіанті FT скорочення термінів госпіталізації пацієнта, а при ERAS - зниження відсотка післяопераційних ускладнень, яке обумовлює скорочення термінів перебування пацієнта в стаціонарі. Можна сказати, що FT еволюціонувала в ERAS завдяки аналізу результатів, обліку причин негативних моментів і більш фундаментального підходу до клінічної складової протоколу. Висока частота повторних госпіталізацій і збільшення кількості ускладнень при дотриманні принципів «Fast track surgery» змусила дослідників шукати шляхи оптимізації періопераційного ведення пацієнтів [134].

Програма ERAS заснована на патофізіологічних принципах і покликана знизити реакцію організму на стрес від хірургічної травми, скоротити термін одужання за рахунок ранньої активізації та харчування, мінімізувати перебування пацієнта в стаціонарі. У подальшому для вирішення цих завдань було проведено безліч досліджень, спрямованих на вивчення нейрогормональних реакцій, що виникають в організмі у відповідь на операційну травму, а також виявлення факторів, що визначають стан пацієнта в післяопераційному періоді. Було встановлено, що застосування стандартних хірургічних принципів, таких, як передопераційна підготовка кишківника, використання зонду, дренажу черевної порожнини, вимушене тривале перебування в ліжку та обмежений режим харчування не чинять

істотного впливу на результати лікування, а часом навіть шкідливі для хворого [135-137].

Існує різна кількість компонентів програми, однак можна чітко виділити

групи пунктів, що відносяться до трьох періодів протоколу: передопераційний, інтраопераційний, післяопераційний період.

На поліклінічному етапі, і в протоколі ERAS, і при традиційному веденні, анестезіологом проводиться оцінка ризику анестезії та вирішується питання про можливість постановки епідурального катетера для інтраопераційної та продовженої анестезії в післяопераційному періоді, можливості застосування комбінації спинальної анестезії зі знеболенням «на вимогу». Однак в ERAS протоколі принциповим є рівень постановки катетера - грудний відділ - ThVI - ThX, що забезпечить більш адекватне знеболювання інтраопераційно і в післяопераційному періоді [138]. До моменту огляду анестезіолога пацієнт повинен бути повністю обстежений, проконсультований суміжними спеціалістами, проведена корекція його супутніх захворювань. Також на цьому етапі пацієнт, включений до програми ERAS, отримує повну інформацію про особливості методики, необхідність раннього харчування, активну післяопераційну мобілізацію, знайомиться та спілкується з хірургом, лікарем, медсестрами відділення, дає інформовану згоду [139]. Інформування хворого про всі етапи майбутнього лікування допомагає знизити страх перед анестезією та хірургічним втручанням.

Запропонований індивідуальний підхід і короткий термін перебування в стаціонарі мотивують зацікавленість пацієнта в участі в програмі та співробітництві з персоналом під час лікування [140].

У день госпіталізації пацієнта немає необхідності голодувати, виключена механічна підготовка товстої кишки до оперативного втручання [141]. Патогенетичне обґрунтування відмови від передопераційного голодування знаходимо в трактуванні синдрому системної відповідної

реакції на травму Cuthbertson D. (1932) [142]. Також докази взаємозв'язку рівня катехоламінів й інтенсивності системної метаболічної реакції, що були отримані Wilmore D., систематизовані й опубліковані ще в 1974 році [143]. Унаслідок впливу стресового чинника виділяються ті, що перевищують норму: глюкагон, кортизол, катехоламіни, прозапальні цитокіни, що призводить до розвитку стану, подібного цукровому діабету II типу з відносним надлишком інсуліну [4,144,145]. Відомо, що голод щодо підготовки до операції зменшує резерви глікогену та викликає післяопераційну резистентність до інсуліну, що також є однією з характеристик діабету II типу та негативно впливає на процес одужання.

Внутрішньовенне або пероральне застосування глюкози за 2 години до операції збільшує резерви глікогену, зменшує поріг стресової реакції, знижує почуття голоду, дискомфорту та втоми [135,137,146]. Для максимального запобігання інсулінорезистентності рекомендується призначення харчових сумішей з умістом вуглеводів. Прийом щільної їжі дозволений, однак не пізніше, ніж за 6 годин до операції. Споживання вуглеводів у вигляді рідини дає додаткові переваги - знижує відчуття голоду та спраги, сприяє зняттю стресу, зменшує тривожність пацієнта шляхом стимуляції вироблення серотоніну [137,147]. Також слід зазначити, що використання перед операцією різних адаптованих поживних сумішей показало позитивну імунотропну, протизапальну, анаболічну складову передопераційного харчування порівняно з традиційною схемою. Під такою мається на увазі останній прийом їжі ввечері напередодні операції, відсутність їжі та пиття в день операції [135-137,148].

Раніше при планових операціях на ободовій кишці стандартом була її механічна підготовка. Однак сама підготовка товстої кишки до операції може привести до низки ускладнень. В експерименті на тваринах було доведено, що прийом лактулози збільшує ризик бактеріальної транслокації, а використання сольових проносних може привести до дефіциту магнію, сприяючи, тим самим, післяопераційному дисбалансу електролітів [149].

Деякі автори в передопераційному періоді рекомендують вводити симбіотики, що в комплексі з насиченим глюкозою розчином покращує склад мікрофлори товстої кишки [139,140,145,150]. Однак результати досліджень суперечливі за рахунок їх відмінностей у дизайні.

Більшість авторів наполягає на відсутності в протоколі ERAS премедикації з використанням опіоїдних анальгетиків і транквілізаторів унаслідок їх негативного впливу на перистальтику [135-140,151]. З введенням у практику сучасних методів анестезії та нових лікарських засобів необхідність премедикації з використанням опіатів не настільки очевидна [152].

Антибіотикову профілактику й шляхи введення препаратів також неоднозначно розглядають різні автори: одні вважають за необхідне її включення в протокол ERAS, інші не вбачають у ній необхідності. Наприклад, аналіз доцільності перорального передопераційного прийому антибіотика показав, що ефективність подальшої терапії при цьому не підвищується, а ризик клінічно значущої активації *Clostridium difficile* зростає [153].

Інтраопераційний період також має низку істотних відмінностей у пацієнтів, що йдуть за ERAS протоколу та пацієнтів із традиційним підходом. Анестезіологічне забезпечення із застосуванням анестетиків зі швидким початком дії, коротко діючих опіатів і релаксантів дозволило значно полегшити період відновлення після операційного знеболення. Принциповою відмінністю тактики анестезіолога в пацієнтів, що йдуть за ERAS протоколу, є постановка епідурального катетера на рівні ThVI – ThX [154]. У традиційному варіанті також передбачається постановка епідурального катетера, однак на рівні ThX - LI, що технічно дещо простіше, але не забезпечує достатньої анестезії та вимагає додаткового введення опіоїдів, які згубно впливають на швидкість післяопераційного відновлення перистальтики [155]. Також на користь безперервної епідуральної аналгезії говорять результати мета-аналізу, у якому порівнювалася ефективність

післяопераційної знеболювальної терапії [156]. Було відзначено також достовірне скорочення респіраторних ускладнень [157]. Регіональна анестезія продемонструвала ще одну перевагу - зниження ендокринної та метаболічної відповіді на хірургічне втручання [158].

Наступним пунктом анестезіологічного забезпечення пацієнта шляхом ERAS на відміну від стандартного підходу є обмеження обсягу рідини, що вводиться інтраопераційно [159]. Це продиктовано результатами досліджень, у яких виявлено понад високий відсоток набряку легень, збільшення термінів появи перистальтики кишківника, достовірно вищі рівні маркерів запальної відповіді, зокрема інтерлейкіну-6 у плазмі крові в групі стандартного навантаження рідиною порівняно з групою «обмеженого інтраопераційного водного об'єму» [160]. Для підтримки тиску на належному рівні в протоколі ERAS віддається перевага вазопресорам на відміну від збільшення рідинного навантаження при стандартному підході [146,150, 61].

Обов'язковим елементом програми ERAS є запобігання інтраопераційної гіпотермії пацієнта та забезпечення зігрівання його в ранньому післяопераційному періоді [138-141]. Доведено, що під час операції, яка триває 2 години і більше, базальна температура знижується на 1-3° С, тим самим, у 2-3 рази підвищується ризик післяопераційних інфекційних ускладнень. Запобігання інтраопераційної гіпотермії дозволяє скоротити рівень інфекційних ускладнень як з боку рани, так і з боку дихальної системи, тим самим скоротити тривалість госпіталізації.

Наступним пунктом протоколу ERAS є відмова від рутинної постановки назогастрального зонду [156-158,162]. Також дуже важливим пунктом ERAS протоколу є попередження післяопераційної нудоти та блювоти. Одні автори із цією метою рекомендують застосовувати ондансетрон, або поєднання його з дексаметазоном, які вводяться парентерально за 1,5 години до операції. Інші - використовують метоклопрамід або поєднання його з дексаметазоном [163,164].

Відомо, що зв'язок між больовою імпульсацією й моторикою кишківника встановлений в експерименті. Стимуляція аферентних чутливих нервів викликає пригнічення кишкової перистальтики. Кишківник отримує симпатичну іннервацію від волокон симпатичного стовбура (ThV - LI), а парасимпатичну - від блукаючого нерва та від гілок крижового сплетення (SII - SIV). Шкіра передньої черевної стінки отримує чутливу іннервацію від 5-12 пари міжреберних грудних нервів, чутливі ядра яких знаходяться в сегментах ThV – ThXII спинного мозку. При надмірній больовій аферентації можлива іррадіація нервових імпульсів до відповідного ядра симпатичного стовбура та надмірна симпатична стимуляція кишківника, що буде викликати його тривалий парез. Із цих міркувань блокада аферентації від симпатичних волокон зі збереженням парасимпатичної іннервації дозволить ефективно поліпшити моторику кишківника [165]. За даними Lindgren P.G. (2001), існує кореляція між напрямком розрізу передньої черевної стінки, тривалістю післяопераційного парезу та іншими ускладненнями. У цьому аспекті поперечна лапаротомія має перевагу над серединною, оскільки при останній больова імпульсація поширюється по більшій кількості чутливих нервів, ніж при поперечному доступі, адже даний перетин проходить у рамках одного дерматома [166].

Післяопераційний період. Адекватне знеболювання в протоколі ERAS після операції має пріоритетне значення та досягається, в основному, постійним введенням анестетика у високо встановлений епідуральний катетер у поєднанні з прийомом парацетамолу або іншими нестероїдними протизапальними засобами парентерально з переходом на ентеральні форми [41,154,167]. Для попередження гіперінсулінемії та запуску катаболізму в тканинах рекомендовано раннє годування пацієнтів. Через 2 години після операції допустимо прийом глюкозо-насиченою суміші в невеликій кількості - до 200 мл, оскільки гіперглюкоземія також погано позначається на метаболізмі. Перший прийом напіврідкої їжі дозволений уже до вечора дня

операції [163-165,167]. Зберігається тенденція до невеликого обсягу внутрішньовенних інфузій - 1,5 літри на день операції [8,168].

Мобілізація пацієнта до вечора дня операції також є одним з ключових моментів протоколу ERAS [165,169]. Тривале перебування в ліжку в післяопераційному періоді призводить до зниження м'язового тону, порушує функцію легень і зменшує оксигенацію тканин, викликає венозний стаз, тим самим, підвищуючи ризик тромбоемболічних ускладнень. Гіподинамія сприяє післяопераційному парезу кишківника та розвитку респіраторних запальних ускладнень [165,167,170].

Подальший післяопераційний період зручно розглядати в днях з розрахунком, що першим днем буде вважатися наступний день після операції. У перший післяопераційний день для ERAS протоколу типові: збільшення обсягу випитої рідини, зокрема й вуглеводних сумішей - 4 дози з розрахунку 1 доза - 200 мл, прийом щільної їжі в малій кількості, видалення сечового катетера [163,164,171,172]. Також припиняється внутрішньовенна інфузія на фоні збереженого венозного доступу. Деякі автори рекомендують прийом проносних у невеликих дозах, наприклад, магnezії для м'якої стимуляції перистальтики, профілактики післяопераційного парезу [173].

Дуже важливим компонентом протоколу є інтенсифікація фізичної активності пацієнта - не менше 6 годин поза ліжка на тлі адекватної продовженої анальгезії з пероральним прийомом парацетамолу [41,154,167,173].

Другий післяопераційний день – споживання рідини без обмежень, харчування щільною їжею в помірній кількості, продовження інтенсифікації рухової активності, рекомендовано проводити не менше 8 годин поза ліжка, на тлі адекватної продовженої анальгезії з додаванням парацетамолу, планування виписки пацієнта [167,174,175].

Третій день після операції - видалення епідурального, внутрішньовенного катетера. З метою знеболювання рекомендовані ін'єкції та неспецифічні протизапальні препарати з вираженою анальгетичною

активністю "на вимогу". Дотримується руховий режим - також не менше 8 годин поза ліжком, бажано виконання всіх необхідних дій щодо самообслуговування. Проводиться оцінка критеріїв виписки: адекватного контролю больового синдрому за допомогою пероральних анальгетиків, позитивний водний баланс, відсутність блювоти, хороша переносимість продуктів, що відносяться до загального столу, здатність впевнено самотійно пересуватися, згода хворого на виписку. Якщо всі вимоги виконані, стан пацієнта стабільний, можлива виписка пацієнта, якщо ні – лікування триває до досягнення бажаного ефекту [172,175,176]. Четвертий день після операції - остаточна стабілізація стану, виписка зі стаціонару.

За даними Rawlinson A. і співавторів, які проаналізували шість рандомізованих контрольованих досліджень і сім клінічних контрольованих досліджень, використання ERAS протоколу достовірно знижує терміни перебування в стаціонарі, при цьому не підвищується частота повторних госпіталізацій і рівень летальності [177]. Українці цікавими є дані LAFA-дослідження (Laparoscopy and / or Fast track multimodal management versus standard care – LAFA trial, 2011), проведеного на базі дев'яти центрів у Нідерландах, де порівнювалися групи лапароскопічного доступу в поєднанні з FT і з традиційним веденням, і групи лапаротомного доступу з FT і зі стандартним веденням. Було отримано статистично значущі відмінності в групах: медіана загального ліжко-дня в групі лапароскопії з FT склала 5 днів (4-8), у групі відкритої хірургії + FT – 7 днів [167].

З іншого боку, в одноцентровому проспективному дослідженні, представленому Rossi G. і Vaccarezza H. (2013), проводився аналіз даних «від протилежного» в пацієнтів, оперованих лапароскопічно з приводу захворювань товстої кишки, а саме порівнюється група пацієнтів з терміном перебування в стаціонарі 2 дні та група з тривалістю післяопераційного періоду 3 і більше днів. Аналіз отриманих у цьому дослідженні даних показав, що саме розвиток післяопераційних ускладнень обумовлює подовження терміну перебування в стаціонарі [151].

Більшість досліджень щодо застосування протоколів FT і ERAS роблять акцент на достовірно кращих короткострокових результатах (протягом 30-ти днів після виконаного оперативного втручання) порівняно з традиційним веденням [134,138,140-142,146]. Результати метааналізу, представленого групою дослідників Королівського Університету Кінгстона (Канада) дозволяють говорити, що скорочення термінів між операцією та можливістю безпечного початку ад'ювантної хіміотерапії достовірно покращує загальне та безрецидивне виживання в пацієнтів з низьким операційним ризиком (низький ASA), що опосередковано дозволяє висловитися за реалізацію протоколів ERAS у зв'язку зі швидким відновленням пацієнта після операції [178].

Щодо фінансових витрат, то дані ще більш суперечливі, ніж при аналізі клінічних показників. У 2011 р. у Нідерландах опубліковані результати проспективного когортного дослідження TAPAS (A prospective cohort study to investigate costminimisation of Traditional open, open fast track recovery and laparoscopic fast track multimodal management for surgical patients with colon carcinomas): 1 група - відкрита хірургія, стандартне ведення, середні витрати на одного пацієнта становили 4300 євро; 2 група - відкрита хірургія, дотримання протоколу FT, де також на одного пацієнта доводилося близько 4300 євро; 3 група – лапароскопічна хірургія, дотримання протоколу FT, але при такому поєднанні фінансове забезпечення одного пацієнта становило в середньому 7256 євро [154]. У тому ж 2011 році проводилося багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження, у якому не було знайдено суттєвої різниці у витратах на пацієнтів у групах: лапароскопічна хірургія, дотримання FT протоколу; відкрита хірургія, дотримання FT протоколу; лапароскопічна хірургія, стандартне ведення та відкрита хірургія зі стандартним веденням пацієнтів [167].

Якщо повернутися до зазначеної на початку огляду різниці між FT і ERAS, то і за таким важливим показником як повторна госпіталізація пацієнта протягом 30 днів з дня операції є принципові відмінності. Так, при

аналізі результатів лікування в медичних центрах Данії, що використовують програму «Fast-track surgery», було виявлено, що відсоток повторної госпіталізації в центральному госпіталі Копенгагена сягав 20%, у той час як в інших установах він залишався на рівні 10%. Зміна часу виписки хірургічних пацієнтів центрального госпіталю Копенгагена з 48 до 72 годин після операції знизила відсоток повторної госпіталізації з 20 до 10% [44]. В іншому дослідженні, де порівнювалися результати лікування в різних центрах Данії (ведення хворих здійснювалося за протоколом FT), Швейцарії, Великобританії, Нідерландів і Норвегії (ведення пацієнтів із традиційною методикою, при середній тривалості перебування в стаціонарах Данії в 2 дні, рівень повторної госпіталізації склав 22%). У той же час у клініках інших країн, що беруть участь у дослідженні, де хірургічні пацієнти велися традиційно, середні цифри тривалості перебування в стаціонарі склали від 7 до 9 днів залежно від рівня стаціонару, при відсотку повторної госпіталізації від 2 до 16% відповідно [179].

Наведені приклади демонструють, що, незважаючи на прагнення до ранньої виписки, частина пацієнтів потребує більш тривалого лікування та спостереження в умовах стаціонару. Таким чином, оптимізація періопераційного процесу в пацієнтів не повинна спиратися на адміністративний показник «швидкого шляху - «fast track», а базуватися на забезпеченні «швидкого відновлення - «Enhanced recovery». Тут і має значення дотримання критеріїв виписки, без відповідності яким пацієнт не може бути переведений зі стаціонарного на амбулаторне лікування.

Саме тому контингент хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла, у яких нібито за цифрами ІМТ є лише передожиріння, є тим, що потребує більш детального спостереження за умов можливих у них дефіциту гормону D, саркопенії та саркопенічного ожиріння з відповідними клінічними проявами, що можуть передбачити виникнення ускладнень у післяопераційному періоді.

Отже, протокол ERAS це, за суттю, мозаїка «основних», безперечних елементів, що зустрічаються в усіх дослідженнях, присвячених цій проблемі та «додатково» - поліпшують або підсилюють, на думку кожного окремого учасника, той або інший «основний» елемент [134,138,140-142,146,174-176]. Таким чином, «основними» елементами є: ретельне і докладне роз'яснення пацієнтові всього, що буде відбуватися з ним заздалегідь, на догоспітальному етапі; зведення до мінімуму часу перебування пацієнта в стаціонарі до операції; відсутність передопераційного голодування та спеціальної підготовки товстої кишки; профілактика нудоти та блювоти; мінімізація операційної травми; підтримання оптимального температурного режиму пацієнта інтраопераційно; обмеження показань до постановки назогастрального зонду; адекватна післяопераційна анальгезія; рання мобілізація; раннє ентеральне харчування.

До «додаткових» елементів, іноді суперечливих через різні дизайни досліджень, малу кількість спостережень, можна віднести: використання максимальних концентрацій кисню інтраопераційно; застосування транквілізаторів за показаннями в передопераційному періоді; введення до раціону імуномодулюючих поживних сумішей; відмова від рутинного дренивання черевної порожнини.

Також важливим є той факт, що два з очікуваних результатів застосування програми прискореного одужання пацієнтів мають доказову базу, а саме: зниження кількості ускладнень, прискорення термінів одужання зі зменшенням термінів госпіталізації [5,157]. У результаті отримання нових даних про застосування протоколів на основі ERAS, упровадженням їх не тільки в плановій, але і в ургентній хірургії, у пацієнтів старших вікових груп ми маємо можливість переосмислити як роль окремих його елементів, так і розглядати різні їх поєднання. Отже, вивчення різних комбінацій елементів у протоколі ERAS, і можливості поліпшення результатів лікування пацієнтів при реалізації лише частини з них, вимагає уточнення. З огляду на малу кількість вітчизняних повідомлень про реалізацію програми FT і ERAS [174,

175], а також неоднозначний дизайн досліджень та складність в оцінці наданих даних [141,158,175], динаміку розвитку самого поняття «хірургії швидкого відновлення» з переглядом ролі окремих його елементів і розширенням сфер застосування даних програм, назріла ідея вивчення цієї проблеми в умовах вітчизняних спеціалізованих стаціонарів, що й зініціювало проведення цього дослідження.

1.5 Гіпофосфатемія, що асоційована з порушенням кальцієвого обміну на фоні гіповітамінозу Д, і її роль у прогнозуванні ускладнень періопераційного періоду.

Відомо, що в організмі ссавців і людини основним депо фосфату є скелет (85%), а в клітинах органів фосфат (14%) присутній у вигляді орто- і пірофосфорної кислот, що входить до складу нуклеотидів, коферментів та інших органічних сполук. Позаклітинна рідина містить усього 1% неорганічного фосфору.

Завдяки особливостям хімічної будови атоми фосфору, подібно до атомів сірки, здатні до утворення макроергічних сполук - АТФ і креатинфосфату, що забезпечують енергією різні процеси від скорочення м'язів до транспортування іонів у ниркових каналцях. Саме з'єднання фосфору в процесі біологічної еволюції стали основними універсальними зберігачами генетичної інформації, переносниками енергії у всіх живих системах, а фосфорилювання та дефосфорилювання білків і ферментів є ключовою ланкою внутрішньоклітинного сигналу.

За даними багатьох видань, гіпофосфатемія - це зниження концентрації неорганічних фосфатів в плазмі $<0,9$ ммоль / л. Причини: недостатнє надходження Р з їжею - хронічна білкова недостатність; порушення всмоктування Р з травного тракту - з'єднання, що зв'язують неорганічний фосфор (найбільш часто препарати, нейтралізують дію соляної кислоти шлункового соку), дефіцит вітаміну D, синдроми мальабсорбції; надмірна втрата неорганічного фосфору нирками - гіперпаратиреоз, надлишок

фосфатонів (синтезованих деякими пухлинами), вроджені та набуті тубулопатії; переміщення неорганічного фосфору з позаклітинного простору у внутрішньоклітинний - дихальний алкалоз, синдром відновленого годування, фаза нормалізації глікемії під час лікування кетоацидозу, синдром «голодних кісток» після резекції паращитовидних залоз, анаболічна фаза після важких травм [180-184].

Клінічні прояви включають м'язову слабкість, дихальну та серцеву недостатність; можуть розвиватися судоми й кома. Діагноз встановлюють за результатами вимірювання рівня сироваткового фосфату. Лікування зводиться до корекції рівня фосфатів. Дефіцит фосфору в організмі є причиною зниження синтезу АТФ та інших високоенергетичних фосфатних сполук, що істотно порушує клітинні функції всіх клітин організму.

Цей стан відзначається у 2% госпіталізованих хворих, але серед деяких груп її поширеність вище (наприклад, серед госпіталізованих хворих, які страждають на алкоголізм, її частота сягає 10%) .

Хронічна гіпофосфатемія може бути обумовлена гормональними порушеннями, хронічним прийомом діуретиків або іншими причинами. Клінічна картина залежить від часу, протягом якого відбулося виснаження фосфору в організмі, а також інтенсивності його дефіциту. Хронічна легка й помірна гіпофосфатемія може довго перебігати безсимптомно або проявлятися кістковим болем і м'язовою слабкістю. У разі тяжкої гострої гіпофосфатемії може виникнути слабкість або параліч скелетних м'язів, та навіть їх розпад (рабдоміоліз), тремор, судоми, і навіть кома, гемоліз, тромбоцитопенічна пурпура, ознаки ушкодження печінки й важкі інфекції [185].

Для визначення ролі вмісту фосфатів у крові хворих з надлишковою масою тіла, необхідним є розуміння механізмів фізіології та патофізіології транспортування фосфату. Будь-який з наступних трьох патогенетичних механізмів - недостатнє споживання; збільшення екскреції, або перехід з

позаклітинного до внутрішньоклітинного простору, може викликати гіпофосфатемію.

Отже, причинами помірної гіпофосфатемії, що пов'язана з підвищеними втратами фосфату із сечею, є первинний гіперпаратиреоз, що виник після трансплантації нирки, алкоголізму, діабету, що не контролюється, метаболічний або респіраторний ацидоз, збільшення об'єму позаклітинної рідини, деякі лікарські засоби (кальцитонін, діуретики, глюкокортикоїди, бікарбонат). У свою чергу, порушення всмоктування фосфату в шлунково-кишковому тракті часто є наслідком зловживання антацидами та алкоголізму, голодування, зменшення в раціоні вітаміну Д. Посилене надходження фосфатів з позаклітинного простору в клітини спостерігається при виході з голодування, при корекції гіпонатріємії та ацидозу, у хворих на сепсис, гостру подагру, при отруєнні саліцилатами, під час бластного кризу при лейкемії, при внутрішньовенному введенні інсуліну, глюкози, фруктози. Так, за даними М. Вйго і Я. Рат [186], більш ніж у половини стаціонарних хворих з рівнем Р менше 0,7 ммоль / л причиною гіпофосфатемії було внутрішньовенне введення глюкози, у той час як пероральне споживання цукрів робить менш виражений ефект.

Конверсія Р в органічні фосфати можлива в процесі гліколізу при взаємодії гліцеральдегід-3-фосфату із цитоплазматичним неорганічним фосфором з утворенням 1,3-дифосфогліцерату та переходу АДФ в АТФ, при окислювальному фосфорилуванні, під час якого мітохондріальний Р використовується для формування АТФ з АДФ, при розщепленні глікогену з послідовним утворенням глюкозо-1-фосфату та глюкозо-6-фосфату. Ці процеси викликають зниження Р у сироватці в середньому на 25% [187].

У хворих з вираженою гіпофосфатемією спостерігаються зниження швидкості клубочкової фільтрації та метаболічні порушення (зниження внутрішньоклітинного Р, АТФ, попередників фосфоліпідів, глюконеогенезу, чутливості до інсуліну, зменшення продукції 1,25 (ОН) D3).

Помірна гіпофосфатемія ($> 2,0$ мг / дл) зазвичай не викликає клінічних проявів і не потребує лікування. Хоча, як правило, достатня кількість вітаміну Д не є необхідною умовою для адекватного поглинання фосфатів, його дефіцит може сприяти гіпофосфатемії, якщо він не стимулює поглинання фосфатів у разі поганого прийому їжі. При цьому дефіцит вітаміну D не тільки погіршує поглинання фосфату кишківником, але також зменшує його ниркову абсорбцію.

Гіпофосфатемія може виникати в осіб будь-якого віку. З віком гіпофосфатемія часто пов'язана з алкоголізмом, пухлинами, мальабсорбцією, недоїданням або нестачею вітаміну Д. Повідомляється про випадки гіпофосфатемії в 15% геріатричних пацієнтів, а також у 35% дорослих пацієнтів, які перенесли відкриту операцію на серці, пов'язаних з тривалою механічною вентиляцією, збільшенням використання серцево судинних - препаратів і тривалою госпіталізацією [188]. Більшість пацієнтів з гіпофосфатемією безсимптомні, і лише в анамнезі нечасто трапляються дані, які сигналізують про можливість цього стану.

У відділеннях інтенсивної терапії (ІТ) загального профілю австралійської університетської клінічної лікарні S. Suzuki і співавт. (2013) вивчили 2730 дорослих критичних пацієнтів. Було досліджено 10 504 вимірювання фосфату із середнім значенням $1,17$ ммоль / л (вимірювання проводилося кожні 28,8 години в середньому). Гіперфосфатемія (концентрація неорганічного фосфату $> 1,4$ ммоль / л) становила 45%, а гіпофосфатемія $iP \leq 0,6$ ммоль / л) - 20%. Серед пацієнтів принаймні з одним епізодом гіперфосфатемії була більш висока смертність у відділенні ІТ, ніж у пацієнтів без цього стану ($p = 0,004$). Крім того, у хворих, які померли, зафіксовані нижчі мінімальні концентрації фосфатів, ніж у тих, що вижили ($p = 0,009$). Аналогічні результати спостерігалися при госпітальній смертності [180]. Багатофакторний аналіз показав, що гіпофосфатемія може бути загальним показником тяжкості захворювання в критичних пацієнтів під час перебування у ВІТ або в стаціонарі взагалі.

Симптоми гіпофосфатемії неспецифічні й залежать від її причини, тривалості та тяжкості. Слабка гіпофосфатемія (тобто 2-2,5 мг / дл) зазвичай перебігає безсимптомно. Пацієнти з важкою і / або хронічною формою частіше виявляють клінічні симптоми. Слабкість, біль у кістках, рабдоміоліз і змінений психічний статус є найбільш часто зустрічними ознаками осіб із симптоматичною гіпофосфатемією. Іноді пацієнти з легкою гіпофосфатемією можуть скаржитися на слабкість. У цьому випадку залишається незрозумілим, чи є слабкість вторинною щодо цього стану, або викликається основним розладом, що є провідним до цього захворювання.

Гіпофосфатемія й відстрочене відлучення від респіратора. Були вивчені медичні записи 67 хворих, які перебували на механічній вентиляції з приводу загострення ХОЗЛ, з метою визначення, чи впливає рівень фосфору в плазмі на час відлучення від респіратора. Граничним рівнем гіпофосфатемії був прийнятий 0,87 ммоль / л. Зазначалося, що серед усіх хворих гіпофосфатемія мала місце в 56,72% випадків. Рівень невдач при відлученні від респіратора був значно вище при наявності супутньої гіпофосфатемії (34,21 проти 10,34%; $p < 0,05$). Більш того, гіпофосфатемія була пов'язана з м'язовою слабкістю дихальної мускулатури, що проявлялося зменшенням дихального об'єму при спонтанному диханні, зниженням статичного легеневого комплаєнсу та порушенням функції легень. Усе це призводило до невдач при відлученні від респіратора. У результаті було зроблено висновок про значний вплив гіпофосфатемії на терміни відлучення від респіратора хворих, які перебувають на механічній вентиляції з приводу загострення ХОЗЛ, а також запропоновано вважати рівень плазматичного фосфору референтним індексом для визначення ймовірності успіху при відлученні хворого від респіратора після штучної вентиляції легень [181].

Отже, гіпофосфатемія асоціюється з дисфункцією дихальних м'язів, що може призвести до гострого ушкодження легень та невдач при відлученні від респіратора [189]. Вважається, що механізм цих явищ пов'язаний зі зменшенням доступності фосфат-вмісних енергетичних джерел. Зниження

вмісту 2,3-дифосфогліцерату зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво та зменшує транспортування кисню до периферичних тканин [190]. Це могло б бути особливо важливим для пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, оскільки ці пацієнти можуть мати більш високі рівні 2,3-ДФГ, які компенсують гіпоксемію. Крім того, гіпофосфатемія також асоціюється зі зниженням оксигенації тканин після корекції рівня 2,3-ДФГ [191].

Кардіоваскулярні ефекти. Гіпофосфатемія може призводити до міокардіальної дисфункції та аритмій. Зниження фосфату викликає порушення енергетичного метаболізму в міокарді, що призводить до зменшення скорочувальної здатності [192]. При корекції гіпофосфатемії відбувалося покращення (збільшення) хвилинного об'єму серця (серцевого викиду) [193]. Під час корекції гіпофосфатемії, фосфат може осаджувати кальцій та викликати гіпокальціємію. Важливо мати на увазі, що гіпокальціємія також може мати негативний вплив на серцеві функції.

Варіанти корекції гіпофосфатемії. Зазвичай рекомендується корегувати гіпофосфатемію в гіпофосфатемічних пацієнтів при наявності специфічної симптоматики [194]. Тим не менше, немає жодних рандомізованих контрольованих досліджень, щоб указували на той факт, що незалежна корекція гіпофосфатемії в безсимптомних пацієнтів покращує наслідки лікування. Беручи це до уваги, рекомендації за частотою лабораторного моніторингу, а також показання та рекомендації з лікування гіпофосфатемій до цього часу не з'ясовані.

Корекція гіпофосфатемії можлива оральним та внутрішньовенним шляхами. Але внутрішньовенне призначення фосфату все ж таки може призводити до ускладнень. Фосфат може взаємодіяти з кальцієм. Великі дози фосфату можуть приводити до розвитку гіперфосфатемії, гіпомагnezіємії, гіпокальціємії та гіпотензії. Відповідно, необхідно знати про те, коли показана внутрішньовенна терапія фосфатом, скільки потрібно вводити фосфату, як швидко фосфат повинен бути введений.

Внутрішньовенна терапія, зазвичай, рекомендована при симптоматичній гіпофосфатемії та рівні фосфату <0.32 ммоль / л. Слід мати на увазі, що активний гормон D є необхідним для інтестинального поглинання фосфату. Зазвичай призначають три рази по денній дозі, яка коливається в межах 2.5-3.5 g (80-110 ммоль) на добу, розподіленої на 2-3 прийоми.

Отже, потрібні додаткові дослідження для того, щоб сформувані сучасні погляди на гіпофосфатемію в пацієнтів, зокрема хірургічного профілю з надлишковою масою тіла з клінічними проявами саркопенічного ожиріння.

РОЗДІЛ 2. Матеріал і методи

2.1 Клінічна характеристика хворих

В основі цього дослідження міститься аналіз результатів комплексного клініко-інструментального та лабораторного динамічного обстеження й проведена оцінка ефективності запропонованого способу профілактики й лікування в процесі когортного проспективного рандомізованого простого відкритого клінічного дослідження в 122 хворих хірургічного герніологічного профілю терміном від 1-ї доби до 1 місяця з моменту проведення оперативного втручання, що знаходилися на лікуванні на базі хірургічного відділення №1 НКП «ХМКЛШНМД імені проф. О.І. Мещанінова ХМР» у період 2016-2020 рр. Лабораторні дослідження виконані на базі клініко-діагностичної лабораторії ТОВ «Амбулаторія «АПК-МЕД», клінічної лабораторії НКП «ХМКЛШНМД імені проф. О.І. Мещанінова ХМР». Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол №8 від 10.12.2019 року).

Дослідження проводилося методом випадкової вибірки. Пацієнти всіх груп були обстежені до оперативного втручання згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України, який було адаптовано до ERAS-програми. Ретельно вивчався анамнез, зокрема перенесені оперативні втручання, особливості преморбідного фону, супутні захворювання, застосування ліків. До дослідження були залучені пацієнти з вентральними грижами передньої черевної стінки, які визначалися за класифікацією J. P. Chevrel и A. M. Rath (SWR classification) (1999 р.).

Умовами відбору пацієнтів до дослідження був вік 18-60 років, збільшений ІМТ (25,0-29,9) тривалістю більш ніж 10 років, наявність первинної вентральної грижі, отримання інформованої згоди, відсутність важких метаболічних і соматичних гострих і хронічних захворювань, зокрема хвороб нирок, відсутність в анамнезі хвороб крові,

онкозахворювань, обтяженої спадковості, алкоголізму, психічних розладів, алергічних реакцій, гемотрансфузій, застосування імунокоректорів, глюкокортикоїдних препаратів, однотипність обстеження, діагнозу та передопераційної підготовки хворого, виду анестезіологічного забезпечення, періопераційного протоколу знеболення, відповідність фізичного стану хворих за шкалою ASA - II - 100% хворих.

Усі хворі проходили скринінг за 10 діб перед операцією. Умовами для потрапляння до дослідження за умов відповідності критеріям включення були забір за 10 діб до операції крові на визначення аналізу на концентрації ВД.

Критеріями не включення були вік до 18 і більш ніж 60 років, звернення до ендокринолога з приводу гіперглікемії, консультування в дієтолога або сімейного лікаря з приводу збільшеної маси тіла, щоденний прийом лікарських засобів із приводу будь-якої супутньої патології, незгода самого пацієнта на участь у дослідженні. З метою рандомізації хворих урахували проведену анестезію та оперативне лікування, зокрема розмір грижі та ступінь дегенеративних змін черевної стінки, що може призводити до розвитку ускладнень.

Загальна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Таблиця 2.1.1

Загальна характеристика хворих, n=122, M±σ

Показник	Значення
Вік, роки	54,2±5,9
Маса тіла, кг	91,6±8,9
Зріст	175,2±12,1
ІМТ	28,1±1,7
Тривалість анестезії, год.	2,06±0,04
Тривалість операції, год	2,29±0,19

Діагноз первинної вентральної грижі живота виставлявся на підставі анамнезу захворювання, клінічних ознак та інструментального обстеження, що включало: ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію, МРТ.

Відбір хворих проводили щодо поставленої мети та завдань. Розподіл хворих за вихідними показниками надано в таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2

Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Група I, n = 32	Група II, n = 44	Група III, n = 46
Чоловіки	18 (56%)	26 (60%)	26 (56%)
Жінки	14 (44%)	18 (40%)	20 (44%)
Вік, роки, $M \pm \sigma$	54,7 \pm 5,8	53,9 \pm 6,1	54,2 \pm 5,9
Зріст, м, $M \pm \sigma$	174,7 \pm 11,9	176,1 \pm 12,4	174,9 \pm 12,1
Маса тіла, кг, $M \pm \sigma$	92,6 \pm 9,1	90,7 \pm 8,9	91,6 \pm 8,7
ІМТ, $M \pm \sigma$	28,4 \pm 1,4	28,1 \pm 1,7	27,9 \pm 1,9
Тривалість анестезії, год.	2,03 \pm 0,04	2,08 \pm 0,03	2,06 \pm 0,04
Тривалість операції, год.	2,26 \pm 0,17	2,32 \pm 0,19	2,29 \pm 0,22

Розподіл хворих за показниками анатомічної локалізації та ширини грижових воріт за класифікацією SWR (J. P. Chevrel, A. M. Rath, 1999) надано в таблиці 2.1.3.

Умови перебування в стаціонарі у всіх хворих були рандомізовані у відповідності з локальним протоколом, який використовується в НКП «ХМКЛШНМД імені проф. О.І. Мещанінова» ХМР для лікування планових пацієнтів з вентральними грижами, який сформований на підставі діючих протоколів МОЗ України.

Таблиця 2.1.3

Розподіл хворих за типом вентральних гриж
(за J. P. Chevrel та A. M. Rath (1999, SWR classification))

Показник	Група I, n = 32	Група II, n = 44	Група III, n = 46
<i>Анатомічна локалізація на черевній стінці - середина (M)</i>			
M1 – надпупкова	15 (47%)	19 (44%)	21 (46%)
M2 – біля пупкова	12 (38%)	15 (34%)	18 (39%)
M3 – підпупкова	3 (9%)	7 (15%)	5 (11%)
M4 – в області мечоподібного відростка або лона	-	-	-
<i>Анатомічна локалізація на черевній стінці – бічна (L)</i>			
L1 – підреберна	1 (3%)	2 (5%)	1 (2%)
L2 - поперечна	1 (3%)	1 (2%)	-
L3 - клубова	-	-	-
L4 - поперекова	-	-	1 (2%)
<i>Ширина грижових воріт – (W)</i>			
W1 – 5 см (грижа малих розмірів)	-	-	-
W2 – 5 – 10 см (грижа середніх розмірів)	6 (19%)	9 (20%)	8 (17%)
W3 – 10 – 15 см (грижа великих розмірів)	21 (66%)	27 (62%)	32 (70%)
W4 – більш ніж 15 см (гігантська грижа)	5 (15%)	8 (18%)	6 (15%)
<i>Наявність і кількість рецидивів (R) після герніопластики</i>			
R0	32	44	46

Враховуючи зацікавленість у реалізації ERAS-програми, усім пацієнтам проводилася ідентична передопераційна підготовка, яка включала проведення оцінки фізичного стану хворих за шкалою ASA [194], ризику анестезії та прогнозу за індексом коморбідності Charlson [195], індексом кардіального ризику Lee [196], що було необхідним для вирішення питання постановки епідурального катетера для інтраопераційної та продовженої епідуральної анестезії в післяопераційному періоді. Нормалізацію психоемоційного стану проводили лише прийомом гідазепама 50 мг на ніч

напередодні операції. Усім хворим за 2 години до операції було запропоновано пероральний прийом харчових сумішей із вмістом вуглеводів. Профілактику тромбоемболічних ускладнень проводили механічно-компресійним методом. Здійснювали суворий контроль за температурним режимом інфузійних розчинів та в самій операційній.

Пацієнти були розподілені на 3 групи за принципом застосування в алгоритмі періопераційної ERAS-програми додаткових лікарняних засобів, які мають протективні властивості на випадок наявності у хворих саркопенічного ожиріння.

До групи II залучили 44 пацієнти, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу) щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря. Кратність застосування була зумовлена фармакодинамікою препарату – відомо, що максимальна концентрація 25(OH)D – ВД - у сироватці спостерігається через 12 годин після прийому одноразової дози та повертається до вихідного рівня через 72 години. Порогове значення для включення пацієнта до дослідження, а саме рівень 25(OH)D у крові < 30 нг/мл був визначений на підставі даних з таблиці 2.1.4.

Таблиця 2.1.4

Класифікація дефіциту, недостатності та оптимальних рівнів вітаміну D на думку різних міжнародних професійних організацій

Найменування професійної організації	Дефіцит вітаміну D	Недостатній уміст вітаміну D	Достатній уміст вітаміну D
Міжнародне ендокринологічне товариство (клінічні рекомендації) 2018 р. [14]	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л)

Федеральна комісія з харчування Швейцарії [71]	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Іспанське товариство дослідження кісток і мінерального обміну 2019 р. [57]	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л)

До групи ІІІ залучили 46 пацієнтів, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря.

Також до алгоритму ІТ хворим групи ІІІ було призначено розчин Д-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину в день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення.

Призначення цієї речовини було обумовлене даними багатьох авторів, що в переважній більшості випадків неможливості реалізації ERAS-протоколу є зниження енергетичного потенціалу клітин, а відповідно до цього, і адаптаційного потенціалу організму хворих, що спричиняє відносна гіпофосфатемія, спровокована саркопенією та зниженням рівня вітаміну Д.

Контрольну І групу склали 32 пацієнти, які надійшли в стаціонар для планової операції з приводу первинної вентральної грижі, за всіма критеріями співпадали з пацієнтами груп ІІ і ІІІ, але не мали в комплексі ІТ додаткового призначення речовин з метою сприяння повноцінної реалізації ERAS-програми.

При надходженні в операційну всім пацієнтам виконували катетеризацію периферичної вени, весь час здійснювали моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, сатурації. З метою зниження ендокринної та метаболічної відповіді на хірургічне втручання

кожному пацієнту було встановлено епідуральний катетер, рівень пункції епідурального простору був ThIX- ThX. Пункцію епідурального простору виконували голкою для епідуральної анестезії зі зрізом типу Tuohy діаметром 18G в асептичних умовах, з дотриманням принципів сегментарності, після інфільтрації шкіри, підшкірної клітковини і міжостистої зв'язки 1% розчином лідокаїну. Після встановлення системи для епідурального введення розчинів місцевого анестетика, в епідуральний простір вводили розчин бупівакаїну в концентрації 2,5 мг/мл 20 мл (50 мг), після операції як компонент мультимодального знеболювання за схемою – кожні 4 години по 10 мл розчину в концентрації 2,5 мг/мл (25 мг). Загалом за добу вводилося 150 мг препарату. Перед операцією кожному пацієнту була здійснена внутрішньовенна інфузія розчину парацетамолу 1000 мг. З метою попередження післяопераційної нудоти й блювоти вводили метоклопрамід.

Усі оперативні втручання були виконані в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ): гіпнотичний компонент індукції здійснювали тіопентал-натрієм 4 мг/кг, медикаментозний сон підтримували пропофолом 5 мг/кг/год. з використанням шприцевого насосу MP-30 (MedCaptain, Китай). Анальгезію на етапі вступного наркозу забезпечували болісним введенням фентанілу у дозі 100 мкг в\в та у тій же дозі перед початком операції. Міорелаксацію забезпечували ардуаном у загальноприйнятих дозах. Рівень седативного ефекту тотальної внутрішньовенної анестезії оцінювали за тестом Bidway та шкалою Cook and Palma [197]. ШВЛ проводилася апаратом «Servo8» у загальноприйнятому режимі.

Для визначення способу найбільш оптимального варіанту пластики вентральної грижі використовували методику, яка була запропонована Хітарьяном А.Г. та співавт. (2003) [198]. Відповідно до неї, усім хворим була проведена операція – м'язово-апоневротична пластика за Сапезко К.М. Інфузійну терапію під час операції проводили збалансованими кристалоїдними розчинами в індивідуальному режимі з середньою

швидкістю $1,6 \pm 0,3$ мл/кг/год. Після завершення операції пацієнтів переводили до палати ІТ. Критерії готовності до переводу визначали за тестом Bidway (1977), шкалою Cook and Palma (1989), модифікованою шкалою Aldrete [199].

Післяопераційне знеболювання здійснювалося за мультимодальним принципом, який складався з таких модулів: регіонарний – перидуральне введення розчину місцевого анестетика за відповідним графіком, внутрішньовенне введення парацетамолу в кількості 1000 мг на добу, за вимогою вводили розчин декскетопрофену.

У післяопераційному періоді велику увагу приділяли адекватності знеболення, що оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Пріоритет контролю болю надавали, щоб уникнути можливих спричинених ним негативних наслідків (вимушена поза, гіподинамія, виникнення запалення тощо).

З метою попередження запуску катаболізму через 2 години після операції пацієнтам призначали глюкозо-насичену суміш *per os*. Профілактична антибіотикотерапія проводилася в першу добу та включала цефалоспорини 2 покоління.

Велику увагу приділяли, за можливості, максимально ранній мобілізації пацієнтів. Важливим вважалася активізація кожного хворого до вечора дня операції та не менш 6 годин поза ліжком у перший післяопераційний день, на другий день – не менш 8 годин, на 3 день післяопераційного періоду - не менше 8 годин поза ліжком з виконанням усіх необхідних дій щодо самообслуговування на тлі видалених епідурального й внутрішньовенного катетерів з обов'язковим контролем критеріїв виписки: адекватного контролю больового синдрому за допомогою пероральних анальгетиків, позитивного водного балансу, відсутності блювоти, можливість засвоєння продуктів загального столу, здатність впевнено самостійно пересуватися. Критерієм ефективності лікування була можливість виписки хворого на 4 день післяопераційного періоду.

Таким чином, пацієнти в групах порівняння вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$) за загальними характеристиками, вихідним станом, об'ємом і характером оперативних втручань, часом операції, протоколом періопераційного спостереження та лікування.

2.2 Методи дослідження

У всіх пацієнтів під час надходження проводився збір анамнестичних даних, визначення антропометричних параметрів.

Перед включенням до дослідження в кожного пацієнта була отримана інформована згода, у якій крапками контролю обстеження були день за 10 діб перед операцією, 1-а, 2-а, 3-я доба перебування в стаціонарі, а також можливість здійснення активного амбулаторного візиту (контакт по телефону) на 30 добу після операції. На цих етапах проводилося оцінювання перед операцією – оцінювання коморбідності фону пацієнтів за індексом коморбідності Charlson, кардіального ризику за індексом Lee і шкалою Goldman, шкалою EGRI (індекс ризику Ель-Ганзурі) [200] – система оцінки ризику важкої інтубації), діагностичною Женевською шкалою ймовірності виникнення ТЕЛА, після операції – шкалою якості відновлення після анестезії за тестом Bidway та шкалою Cook and Palma, готовність до переводу у відділення ІТ за шкалою Aldrete, якості знеболення – за шкалою ВАШ, оцінювання якості ходи пацієнтів, кількості днів, проведених у стаціонарі після операції, а також фіксувалися показники, які, за даними багатьох дослідників, можуть чинити перепони щодо своєчасного виконання ERAS-програми.

Через 30 днів після проведення оперативного лікування первинної вентральної грижі всім досліджуваним було здійснено активний амбулаторний візит (телефонний дзвінок) з метою оцінювання якості їх життя за шкалою-анкетною SF-36.

Кров для дослідження у хворих брали натще о 8.00 ранку у відповідну добу. Схема обстеження включала дослідження клінічного аналізу крові,

розгорнутого біохімічного аналізу крові, проведення інструментального дослідження.

Крім абсолютних результатів досліджуваних маркерів, фіксували їх відношення до показників у контрольній групі до середніх стартових цифр у кожній із груп окремо.

Досліджувалися зв'язки зазначених показників із впливом речовин, що були запропоновані як додаткові в групах II і III з метою профілактики ускладнень у післяопераційному періоді.

2.2.1 Методи періопераційної оцінки стану пацієнтів

Для підтвердження адекватності рандомізації хворих, що складала контрольну групу, групи II і III, ми застосовували оціночні шкали та інструментальні методи.

Ураховуючи, що всі пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали надлишкову масу тіла, тобто ІМТ знаходився в межах 25,0-29,9 важливим було визначення у них типу розподілу жирової тканини, що здійснювалося за індексом об'єм талії (ОТ)/ об'єм стегон (ОС): глутеофеморальний тип розподілу відповідав індексу менш ніж 0,85; абдомінальний тип розподілу – більш ніж 0,85 (ВООЗ, 1997): вимірювали ОТ у положенні лежачі на середині відстані між вершиною гребеня клубової кістки та нижнім боковим краєм ребер. ІМТ розраховували за формулою, запропонованою А.Ж. Quetelet у 1835 році та затвердженою ВООЗ у якості індексу Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (1)$$

Ураховуючи, що всі пацієнти, які мали за цифрами ІМТ лише надлишкову масу тіла, надходили до стаціонару з приводу первинної вентральної грижі, тому як провідний механізм її виникнення можна передбачити наявність у хворих саркопенічного ожиріння, при якому на тлі зменшення сили й маси м'язів, зокрема, передньої стінки живота, є збільшення вісцеральної жирової тканини. Отже для визначення саме цього

факту визначали індекс вісцерального ожиріння (ІВО) – показник функції вісцеральної жирової тканини та чутливості до інсуліну [155]:

$$\text{Чоловіки: } \text{ІВО} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \cdot \text{ІМТ})) \cdot (\text{ТГ}/1,03) \cdot (1,31/\text{ЛПВЩ}) \quad (2)$$

$$\text{Жінки: } \text{ІВО} = (\text{ОТ}/39,58 + (1,89 \cdot \text{ІМТ})) \cdot (\text{ТГ}/0,81) \cdot (1,52/\text{ЛПВЩ}) \quad (3)$$

ІВО = 1 для здорових пацієнтів з нормальним ІМТ, розподілом жирової тканини, рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ);

Норми за віком: ІВО: < 30 років – 2,52; 30-42 роки – 2,23; 42-52 роки – 1,92; 52-66 років – 1,93; >66 років – 2,0.

2.2.2 Методи визначення основних функціональних показників

Для визначення рівня маркерів у сироватці, кров для дослідження забирали з периферичних вен під час рутинного забору для щоденних аналізів. При необхідності, кров центрифугували впродовж 10 хвилин. За потреби, сироватку крові обсягом 2,0 мл заморожували за температури -20 °С та зберігали до проведення дослідження. Усього для дослідження було підготовлено 488 проб сироватки крові пацієнтів з надлишковою масою тіла з первинними вентральними грижами. Для виконання дослідження сироватку крові одноразово розморожували при кімнатній температурі.

Для визначення реакції організму пацієнтів на операційний стрес, що є важливим у передбаченні можливостей реалізації ERAS-програми, і враховуючи, що одним із провідних моментів реалізації операційного стресу на фоні нейроендокринної відповіді та системної запальної реакції є зміни енергетичного обміну, у пацієнтів оцінювали стан адаптації організму на підставі гемодинамічних показників – середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Рівень адаптації (АП) визначався за формулою Баєвського Р.М. у модифікації Берсеневої А.П. (1987, 1997):

$$\text{АП (бали)} = 0,011 \cdot \text{ЧСС} + 0,014 \cdot \text{САТ} + 0,008 \cdot \text{ДАТ} + 0,014 \cdot \text{вік (роки)} + 0,009 \cdot \text{маса тіла (кг)} - 0,009 \cdot \text{зріст (см)} - 0,27 \quad (4)$$

де: ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину;
САТ – систолічний артеріальний тиск (мм.рт.ст);
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм.рт.ст).

АП \leq 2,1 – задовільна адаптація, АП = 2,11 – 3,2 – напруга адаптації,
АП = 3,21 – 4,3 – незадовільна адаптація, АП $>$ 4,3 – зрив адаптації.

2.2.3 Методи дослідження метаболічних маркерів

Для визначення змін в організмі, які супроводжують збільшену кількість вісцеральної жирової тканини, визначали рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, лептину, глюкози натще, ендogenous інсуліну (ЕІ), розраховували індекс НОМА-ІР (показник інсулінорезистентності (ІР)).

Дослідження концентрації ТГ та ЛПВЩ проводилося колориметричним фотометричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі COBAS INTEGRA 400/700/800 (Німеччина).

Референтний інтервал:

ТГ 0,55 – 1,85 ммоль/л, ЛПВЩ 1,03 – 1,55 ммоль/л.

Рівень лептину визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «Leptin ELISA» Diagnostics Biochem, Канада.

Референтний інтервал:

жінки 3,7 – 11,1 нг/мл, чоловіки 2,0 – 5,6 нг/мл.

Концентрацію ендogenous інсуліну (ЕІ) визначали за методом ІФА за допомогою тест-систем «EIA-2935 ELISA», DRG, Німеччина.

Референтний інтервал: 11 - 15 мкМЕ/мл.

Рівень глюкози натще (ГН) визначали за гексокіназним методом.

Референтний інтервал: 4,1 – 6,1 ммоль/л.

Оцінку рівня інсулінорезистентності (ІР) проводили за допомогою моделі оцінки гомеостазу (homeostasis model assessment) (Matthews D.R. et al., 1985):

$$\text{НОМА-IP} = \text{EI (мкМЕ/мл)} \times \text{ГН (ммоль/л)} / 22,5 \quad (5)$$

Референтний інтервал: більш ніж 2,86 – IP.

2.2.4 Методи дослідження гормонального стану

Відомо, що в умовах збільшення маси тіла спостерігається депонування ВД у жировій тканині та зменшення його концентрації в крові, що циркулює, а також, що в жировій тканині здійснюється катаболізм ВД з утворенням його неактивної форми – 24,25 – дигідроксिवітаміну Д. При цьому, ураховуючи, що ВД відіграє важливу роль у метаболічних процесах м'язової тканини, і що, за даними деяких дослідників [50, 51], зниження його рівня на 10 нг/мл призводить до збільшення частоти розвитку саркопенії в 1,5 раза протягом наступних 5 років, важливим є визначення його вмісту в крові з метою прогнозування перебігу періопераційного періоду в умовах ERAS-програми.

Отже, оцінка вмісту ВД – 25(OH)D – у сироватці крові проводилася імунохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Abbott Architect 8000, США.

Референтний інтервал:

норма – більш ніж 30 нг/мл (більш ніж 75 нмоль/л)

недостатність – 20 – 30 нг/мл (50 – 75 нмоль/л)

дефіцит – менш ніж 20 нг/мл (менш ніж 50 нмоль/л).

Недостатність/ дефіцит ВД його рівня вважали критерієм наявності збільшення співвідношення жирова/ м'язова тканина в досліджуваних пацієнтів.

Ураховуючи наявність балансу між ВД і паратиреоїдним гормоном (ПТГ), що є ключовим регулятором м'язової сили (ПТГ здатен модулювати роботу м'язової тканини через збільшення внутрішньоклітинного кальцію) [201], ми оцінювали рівень ПТГ у крові з метою визначення наявності в пацієнтів проявів саркопенії. При цьому ми враховували той факт, що деякими дослідниками [202,203] було підтверджено, що рівень ВД є

обернено пропорційним концентрації ПТГ, що дозволяє вважати вторинний гіперпаратиреоз прямим наслідком дефіциту ВД при ожирінні. Також важливим є той факт, що саме рівень ПТГ у крові корелює з тривалістю ожиріння внаслідок хронічного дефіциту ВД на відміну від ІМТ, ПТГ і ВД, де кореляція відсутня [203].

Отже, рівень ПТГ у крові ми визначали імунохемилюмінесцентним методом за допомогою аналізатора Liaison (DiaSorin, Італія).

Референтний інтервал: 15,0 – 65,0 пг/мл.

Рівень неорганічного фосфору (фосфатів) вимірювали фотоколориметричним методом на аналізаторі КФК-2МП.

Референтний інтервал: 0,87 – 1,45 ммоль/л.

2.2.5 Методи дослідження провідних показників можливості реалізації ERAS-програми.

Для визначення реакції організму на хірургічний стрес вивчали динаміку показника середнього артеріального тиску (САТ) за формулою Хікема, що є інтегративним показником тканинної перфузії в пацієнтів при планових оперативних втручаннях:

$$\text{САТ} = \text{АТД} + (\text{АТС} - \text{АТД})/3, \quad (6)$$

де: АТД – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.,

АТС – систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Артеріальний тиск визначався за допомогою „Мембранного вимірника артеріального тиску загального користування модернізованого” ІАДМ-ОПММ №80897.

Для оцінки виразності седативного ефекту після операції використовували шкалу Cook and Palma (табл. 2.2.5.1):

Градація седативного ефекту (у балах): **17 – 19** – бадьорість, **15 – 16** – легкий седативний ефект, **12 – 14** – помірний седативний ефект, **8 – 11** – глибокий седативний ефект, **5 -7** – сон, **4** – анестезія.

Таблиця 2.2.5.1

Шкала оцінки седативного ефекту Cook and Palma (1989)

Показник	Критерії	Бали
Очі відкриті	Спонтанно	4
	При розмові	3
	У відповідь на біль	2
	Закриті	1
Реакція на маніпуляції	Виконує команди	4
	Доцільні рухи	3
	Недоцільні рухи	2
	Немає реакції	1
Кашель	Спонтанний сильний	4
	Спонтанний слабкий	3
	Тільки при відсмоктуванні	2
	Немає	1
Дихання	Спонтанне через інтубаційну трубку	4
	Допоміжна вентиляція легень	3
	Опір вентилятору	2
	Немає дихальних зусиль	1

Рівень відновлення психомоторних функцій визначали за допомогою тесту Bidway (табл. 2.2.5.2):

Таблиця 2.2.5.2

Тест Bidway

Критерії	Бали
Пацієнт не відповідає на словесну команду й больову стимуляцію	4
Пацієнт реагує на больову стимуляцію, але не вступає в контакт	3
Пацієнт відповідає на словесну команду й больову стимуляцію, але не орієнтується в просторі та часі	2
Пацієнт відповідає на всі форми стимуляції, добре орієнтується в просторі й часі, але відчуває сонливість	1
Пацієнт добре орієнтується в просторі й часі, сонливість відсутня	0

Для оцінки готовності пацієнта до переведення в палату після анестезіологічного забезпечення використовували модифіковану шкалу пробудження Aldrete (табл. 2.2.5.3):

Таблиця 2.2.5.3

Модифікована шкала пробудження Aldrete

Показник	Критерії	Бали
Активність	Рухи всіма кінцівками самостійно або за командою	2
	Рухи двома кінцівками самостійно або за командою	1
	Рухи кінцівками відсутні	0
Дихання	Здатний дихати глибоко та ефективно кашляти	2
	Диспное або поверхневе дихання	1
	Апное	0
Кровообіг	АТ у межах ± 20 % від рівня до анестезії	2
	АТ у межах $\pm 20-49$ % від рівня до анестезії	1
	АТ у межах ± 50 % від рівня до анестезії	0
Свідомість	Свідомість ясна	2
	Пробудження у відповідь на звертання	1
	На звертання не відповідає	0
Насичення крові киснем	> 92 % при диханні атмосферним повітрям	2
	> 90 % при диханні киснем	1
	< 90 % при диханні киснем	0

Критеріями адекватного своєчасного відновлення свідомості, захисних рефлексів та рухової активності в пацієнтів було визначення 0 - 1 бали за тестом Bidway та 8 - 9 балів за шкалою Aldrete.

Для оцінки рівня виразності больового синдрому та адекватності знеболювальних заходів, що були запропоновані у всіх досліджуваних хворих у вигляді мультимодальної схеми, використовували 10-бальну візуально-аналогову шкалу (ВАШ) в модифікації Stone A. [204] (табл. 2.2.5.4):

Таблиця 2.2.5.4

Візуально-аналогова шкала болю в модифікації Stone A.

Бали	Інтерпретація
0	Болю немає
1	Відсутність болю в спокої, слабкий біль при кашлі та рухах, що не обмежує активність пацієнта
2-3	Слабкий біль у спокої, помірний біль при кашлі та рухах, що обмежує активність пацієнта
4-5	Помірний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах (пальпації), що обмежує активність пацієнта та можливість ефективного відкашлювання
6-7	Сильний біль у спокої, при кашлі та рухах, що істотно обмежує активність пацієнта та можливість ефективного відкашлювання
8-9	Дуже сильний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах, що різко обмежує активність пацієнта та виключає можливість ефективного відкашлювання
10	Нестерпний, неперебійний біль

Для визначення якості ходи пацієнтів використовували методику оцінювання за темпом [205]:

Таблиця 2.2.5.4.1

Характеристика ходи здорових людей у різному темпі

Параметри	Темп ходи повільний	Темп ходи уповільнений	Темп ходи довільний	Темп ходи прискорений	Темп ходи швидкий
Середня швидкість, м/с	0,61	0,91	1,43	1,90	2,28
Темп, крок/хв.	67,8	84,5	109,1	125,0	137,9
Довжина кроку, м	0,51	0,6	0,74	0,84	0,88
Відношення темпу до довжини кроку, м•с ⁻¹	2,22	2,35	2,46	2,48	2,61

Ураховуючи умови оцінювання – перебування пацієнтів в умовах стаціонару, для визначення параметрів рухової активності використовували

лише показник середньої швидкості та темп. Також вимірювали загальну довжину треку, яку долали хворі під час перебування в лікарні. Для цього кожному із хворих на лівій щиколотці було зафіксовано трекер активності (кромометр) фірми Jouzy (Китай).

Для визначення рівня тривожності у хворих у післяопераційному періоді використовували шкалу Дж. Тейлора в адаптації Т. А. Немчина [206] (таблиця 2.2.5.5).

Опитувальник складається з 50 стверджень, на які слід дати відповідь «так» або «ні». Оцінка результатів дослідження за опитувальником проводиться шляхом підрахунку кількості відповідей обстежуваного, які свідчать про тривожність.

Кожна відповідь «так» на висловлювання 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 і відповідь «ні» на висловлювання 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 оцінюється в 1 бал.

Сумарна оцінка: 40-50 балів розглядається як показник дуже високого рівня тривоги; 20-40 балів свідчать про високий рівень тривоги; 15-25 балів – про середній (з тенденцією до високого) рівень; 5-15 балів – про середній (з тенденцією до низького) рівень; 0-5 балів – про низький рівень тривоги.

Таблиця 2.2.5.5

Особистісна шкала проявів тривоги (Дж. Тейлор, адаптація Т. А. Немчина)

№	Питання	Відповідь
1	Зазвичай я спокійний і вивести мене з себе нелегко.	Так/Ні
2	Мої нерви засмучені не більше, ніж у інших людей.	Так/Ні
3	У мене рідко бувають запори.	Так/Ні
4	У мене рідко бувають головні болі.	Так/Ні
5	Я рідко втомлююся.	Так/Ні
6	Я майже завжди відчуваю себе цілком щасливим.	Так/Ні
7	Я впевнений в собі.	Так/Ні
8	Практично я ніколи не червонію.	Так/Ні
9	У порівнянні зі своїми друзями я вважаю себе цілком сміливою людиною.	Так/Ні
10	Я червонію не частіше, ніж інші.	Так/Ні

11	У мене рідко буває серцебиття.	Так/Ні
12	Зазвичай мої руки досить теплі.	Так/Ні
13	Я сором'язливий не більше ніж інші.	Так/Ні
14	Мені не вистачає впевненості в собі.	Так/Ні
15	Часом мені здається, що я ні на що не здатний.	Так/Ні
16	У мене бувають періоди такого занепокоєння, що я не можу всидіти на місці.	Так/Ні
17	Мій шлунок сильно турбує мене.	Так/Ні
18	У мене вистачає духу подолати всі майбутні труднощі.	Так/Ні
19	Я хотів би бути таким же щасливим, як інші.	Так/Ні
20	Мені часом здається, що переді мною нагромаджені такі труднощі, які мені не подолати.	Так/Ні
21	Мені нерідко сняться жахливі сни.	Так/Ні
22	Я помічаю, що мої руки починають тремтіти, коли я намагаюся щось зробити.	Так/Ні
23	У мене надзвичайно неспокійний і переривчастий сон.	Так/Ні
24	Мене вельми турбують можливі невдачі.	Так/Ні
25	Мені доводилося відчувати страх в тих випадках, коли я точно знаю, що мені ніщо не загрожує.	Так/Ні
26	Мені важко зосередитися на роботі або на якомусь завданні.	Так/Ні
27	Я працюю з великим напруженням.	Так/Ні
28	Я легко приходжу в замішання.	Так/Ні
29	Майже весь час відчуваю тривогу через когось або із-за будь-чогось.	Так/Ні
30	Я схильний приймати все занадто серйозно.	Так/Ні
31	Я часто плачу.	Так/Ні
32	Мене нерідко мучать напади блювоти та нудоти.	Так/Ні
33	Раз на місяць або частіше в мене буває розлад шлунка.	Так/Ні
34	Я часто боюся, що ось-ось почервонію.	Так/Ні
35	Мені дуже важко зосередитися на будь-чому.	Так/Ні
36	Моє матеріальне становище дуже турбує мене.	Так/Ні
37	Нерідко я думаю про такі речі, про які ні з ким не хотілося б говорити.	Так/Ні
38	У мене бували періоди, коли тривога позбавляла мене сну.	Так/Ні
39	Часом, коли я перебуваю в замішанні, у мене з'являється сильна пітливість, що дуже бентежить мене.	Так/Ні
40	Навіть у прохолоду я легко пітнію.	Так/Ні
41	Часом я стаю таким збудженим, що мені важко заснути.	Так/Ні
42	Я - людина легко збудлива.	Так/Ні
43	Часом я відчуваю себе абсолютно марним.	Так/Ні
44	Часом мені здається, що мої нерви сильно розхитані, і я ось - ось вийду з себе.	Так/Ні
45	Я часто ловлю себе на тому, що мене щось тривожить.	Так/Ні
46	Я набагато чутливіший, ніж більшість інших людей.	Так/Ні
47	Я майже весь час відчуваю почуття голоду.	Так/Ні
48	Очікування мене нервує.	Так/Ні
49	Життя для мене пов'язане з незвичайною напругою.	Так/Ні
50	Очікування завжди нервує мене.	Так/Ні

Тривалість фізичної активності пацієнтів оцінювали щодня, урахувавши той факт, що для адекватної реалізації ERAS-протоколу

мінімальною її тривалістю було не менш 6 годин поза ліжком у 1-й післяопераційний день, не менш 8 годин – 2-й, 3-й дні лікування, при цьому з 3-ї доби з обов'язковим виконанням усіх необхідних дій щодо самообслуговування.

З метою оцінки реалізації ERAS-протоколу також у всіх досліджуваних хворих визначали кількість днів, проведених у стаціонарі, а також відновлення тих показників, які мали зміни безпосередньо перед оперативним втручанням.

За 10 днів до операції (на первинному візиті до лікарні) і на 30-у добу після її проведення (активний амбулаторний візит – телефонний дзвінок) кожному із пацієнтів за попередньою згодою (обов'язкова умова інформованої згоди для участі в дослідженні) було проведено анкетування з використанням анкети SF-36 – анкета оцінки якості життя (табл. 2.2.5.6), яка містить питання, що стосуються поглядів пацієнта на своє здоров'я. Надана пацієнтом інформація допомагає відстежити його самопочуття та можливість долати свої звичайні навантаження. Кожен з опитуваних повинен надати відповідь на задане питання, позначаючи обрану відповідь, як зазначено в анкеті. Якщо пацієнт не впевнений у відповіді, він повинен обрати таку відповідь, яка найточніше відображає його думку.

Таблиця 2.2.5.6

Medical Outcomes Study – Short Form – 36

Українська версія - SF-36. Анкета оцінки якості життя

1. У цілому Ви б оцінили стан Вашого здоров'я як (обведіть одну цифру):

Відмінне	1
Дуже гарне	2
Гарне	3
Посереднє	4
Погане	5

2. Як би ви оцінили своє здоров'я зараз порівняно з тим, що було рік тому? (обведіть одну цифру):

Значно краще, ніж рік тому	1
Трохи краще, ніж рік тому	2
Приблизно так само, як рік тому	3
Деяко гірше, ніж рік тому	4
Набагато гірше, ніж рік тому	5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтеся протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в цей час при виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якою мірою? (обведіть одну цифру в кожному рядку):

	Вид фізичної активності	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А	Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття тягарів, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б	Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби або ягоди	1	2	3
В	Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
Г	Піднятися пішки по сходах на кілька прольотів	1	2	3
Д	Піднятися пішки по сходах на один проліт	1	2	3
У	Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки	1	2	3
Ж	Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
З	Пройти відстань у кілька кварталів	1	2	3
И	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
К	Самостійно вимитися, одягнутися	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, унаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші	1	2

	справи		
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Ви були обмежені у виконанні якогось певного виду роботи або іншої діяльності	1	2
Г	Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, унаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Виконували свою роботу або інші справи не так охайно, як зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час із сім'єю, друзями, сусідами або в колективі? (обведіть одну цифру):

Зовсім не заважав	1
Трохи	2
Помірно	3
Сильно	4
Дуже сильно	5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні? (обведіть одну цифру):

Зовсім не відчував (а)	1
Дуже слабкий	2
Слабкий	3
Помірний	4
Сильний	5
Дуже сильний	6

8. Якою мірою біль протягом останніх 4 тижнів заважала Вам займатися Вашою нормальною роботою, включаючи роботу поза домом і по дому? (обведіть одну цифру):

Зовсім не заважав	1
Трохи	2
Помірно	3
Сильно	4
Дуже сильно	5

9. Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували і яким був Ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, що найбільше відповідає Вашим відчуттям. Як часто протягом останніх 4 тижнів (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Весь час	Велику частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Жодного разу
А	Ви відчували себе бадьорим (ою)?	1	2	3	4	5	6
Б	Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В	Ви відчували себе таким (ою) пригніченим (ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г	Ви відчували себе спокійним (ою) і умиротвореним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Д	Ви відчували себе повним (ою) сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
У	Ви відчували себе впавшим (ою) духом і сумним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Ви відчували себе змученим (ою)?	1	2	3	4	5	6
З	Ви відчували себе щасливим (ою)?	1	2	3	4	5	6
И	Ви відчували себе втомленим (ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто в останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми? Наприклад, відвідувати родичів, друзів і тощо (обведіть одну цифру):

Весь час	1
Велику частину часу	2
Іноді	3
Рідко	4
Жодного разу	5

11. Наскільки ВІРНО чи НЕ ТАК стосується Вас кожне з нижче перерахованих тверджень? (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Безперечно вірно	Переважає вірно	Не знаю	В основному не вірно	Безумовно невірно
А	Мені здається, що я більш схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б	Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В	Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г	У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я [207]. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 представляє повне здоров'я, всі шкали формують два показника: душевне та фізичне благополуччя, результати надаються у вигляді оцінок за балами по 8 шкалам, у яких найбільша оцінка критерію вказує на більш високий рівень якості життя. Кількісно оцінюються такі показники:

1. Фізичне функціонування (PF – Physical Functioning) – відображає можливість людини виконувати фізичне навантаження впродовж свого звичайного дня;
2. Рольове функціонування (RP – Role-Physical Functioning) – відображає фізичну здатність людини виконувати свою професійну або домашню роботу;
3. Інтенсивність болю (BP – Bodily Pain) – відображає виразність фізичного болю і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю;

4. Загальний стан здоров'я (GH – General Health) – суб'єктивна оцінка хворим свого здоров'я;
5. Життєва активність (VT – Vitality) – суб'єктивна оцінка настрою, енергійності, життєвих сил;
6. Соціальне функціонування (SF – Social Functioning) – емоційна й фізична здатність спілкуватися з іншими;
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE – Role-Emotional) – емоційна здатність хворого займатися професійною діяльністю або роботою вдома;
8. Психічне здоров'я (MN – Mental Health) – загальний показник позитивних емоцій, що характеризує настрій, наявність депресії.

Для стандартизації значень кожної шкали був обраний 50%-вий рівень від «ідеального» здоров'я та однакове стандартне відхилення, що дорівнює 10.

2.2.6 Методи статистичної обробки результатів

Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики (Гланц С., 1999). Була проведена статистична обробка даних, які були внесені в електронні таблиці Excel. Кількісні характеристики основних функціональних показників піддали статистичній обробці, а саме визначали середні арифметичні значення за формулою:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_n X_1 \quad (18)$$

де: X_1 - окреме значення ознаки;
 n – кількість спостережень.

Середнє квадратичне відхилення середнього арифметичного значення підраховували за формулою:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n(n-1)}} \quad (19)$$

Перевірку значущості отриманих даних здійснювали за допомогою t-критерія Стьюдента (для $n < 100$) при заданому рівні надійності $p = 0,95$:

$$T_n = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{(n_1 - 1)n_1\sigma_1^2 + (n_2 - 1)n_2\sigma_2^2}} \times \sqrt{\frac{n_1n_2(n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}} \quad (20)$$

де: $\bar{X}_1\bar{X}_2$ - середнє арифметичне значення серій порівнювальних даних;

n_1n_2 – відповідна кількість вимірювань у кожній серії;

$\sigma_1\sigma_2$ – середнє квадратичне відхилення відповідних середніх арифметичних значень;

$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ - абсолютне (без врахування знаку) значення різниці середніх арифметичних значень.

Для можливості використання критерія Стьюдента обчислювали критерій Фішера-Снедекора – відношення більшої дисперсії до меншої.

Усі математичні операції та графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів «Microsoft Office XP»: «Microsoft XP Home» і «Microsoft Excel XP» на персональному комп'ютері (номери ліцензій: 00049 153 409 442 та 74017 640 0000106 57664 відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3. Аналіз передопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на підставі порівняння загальних функціональних показників організму та темпу їх відновлення після операції

Ураховуючи, що передня черевна стінка є м'язово-сполучнотканинним комплексом, який своїм тонусом і напругою забезпечує сталість положення органів черевної порожнини та заочеревинного простору, протистоїть підвищенню внутрішньочеревного тиску, що пов'язане з кашлем, напруженням та іншими фізичними зусиллями, вона, безперечно, є у функціональному відношенні важливою частиною тіла. Унаслідок близького анатомічного взаєморозташування та функціональної взаємодії з внутрішніми органами, передня черевна стінка бере участь у забезпеченні всіх життєво важливих функцій організму та в русі тулуба, плечового, тазового пояса й в утриманні поз. Однак зміни, що виникають в її стані, зокрема ослаблення функцій, обумовлені наслідком інволютивних процесів – атрофією епідермісу, редукцією і зниженням щільності лімфатичних капілярів, зниженням еластичності тканин, колагенопатіями, редукцією мікроциркуляторного русла, периферичною полінейропатією на рівні закінчень дрібних нервових гілок з наступним заміщенням м'язово-апоневротичних структур передньої черевної стінки жировою та рихлою сполучною тканиною – описані в літературі лише в людей похилого й старечого віку [22]. У таких пацієнтів за мірою прогресуючого накопичення жирової тканини як у міжфасціальних проміжках, так й інтрафасціальних, відбувається розшарування та витончення фасцій, зникає властива їм тришарова конструкція. Підшкірна пухка сполучна тканина бідна клітинними елементами та представлена в основному фіброцитами, осілими макрофагами та видозміненими клітинними формами, що дегенерують [9].

Унаслідок усіх цих вікових, інволютивних змін передньої черевної стінки, особливо фасціальних і м'язових структур, відбувається незворотне послаблення її механічної міцності та біологічної активності. Недостатність тканин передньої черевної стінки старіючого організму призводить до зміни форми живота та конфігурації його передньої стінки.

Також відомо, що в пацієнтів з надлишковою масою тіла, які не мають в анамнезі значущих супутніх соматичних захворювань та оперативних втручань на органах черевної порожнини та малого таза, наявність хірургічної патології, насамперед первинної вентральної грижі, примушує до пошуку можливих її причин, які не визначаються при рутинному обстеженні хворого. Класичними умовами для виникнення грижі, які досліджені багатьма авторами, є млявість живота, куполоподібний живіт з вираженим діастазом прямих м'язів і щільним прошарком підшкірно-жирової клітковини, птоз живота з наявністю надлобкового-пахової складки у вигляді фартуха різної величини або поєднаність цих факторів [2].

У 1999 році Адамян А.А. і співавт. розробили систему оцінки деформацій передньої черевної стінки «ШЖМП»: «Ш» - стан шкіри, «Ж» - стан жирової тканини, «М» - стан м'язово-апоневротичної структури, «П» - ступінь птозу ПЧС [156]. Ураховуючи контингент досліджуваних, а саме наявність у пацієнтів первинних вентральних гриж передньої черевної стінки за умов відсутності важких метаболічних та соматичних гострих і хронічних захворювань, відповідність фізичного стану за шкалою ASA – II (наявність надлишкової маси тіла) – у 100% хворих, відсутність в анамнезі факту звернення до ендокринолога з приводу гіперглікемії та до дієтолога з приводу збільшеної маси тіла, важливим для реалізації дослідження було визначення провідної причини виникнення грижі, а також можливих причин, що унеможливають реалізацію ERAS-програми.

При обстеженні хворих усіх 3-х груп на фоні того факту, що в близько 80% з них розміри первинної грижі передньої черевної стінки були великих і

гігантських розмірів, єдиним відхиленням було збільшення ІМТ до 30 в переважній кількості пацієнтів.

Ураховуючи, що необхідними умовами для успішної реалізації ERAS-протоколу, при проведенні проспективного клінічного дослідження, є дотримання певних умов протоколу анестезії та алгоритму періопераційного лікування, вплив на провідні функціональні показники організму був мінімізований, що сприяло знаходженню пацієнтів у однакових умовах та мінімізувало вплив на рандомізацію.

Так як метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки методів профілактики післяопераційних ускладнень при проведенні анестезії та інтенсивної терапії в періопераційному періоді, важливим було визначення будь-яких можливих відхилень від норми показників функціонального стану організму, які б могли бути обумовлені саме наявністю надлишкової маси тіла.

Отже, першою, що звернула на себе увагу, була тривалість надлишкової маси тіла – у всіх пацієнтів, які увійшли до дослідження, вона становила не менше 10 років при середньому ІМТ $28,1 \pm 1,7$ та на фоні відсутності звернень хворих до ендокринолога або дієтолога. Ураховуючи контингент пацієнтів, який було обрано для дослідження, а саме: такий хірургічний профіль, який би мінімізував вплив на передопераційний стан та фоновий метаболізм, для пошуку додаткових значущих у дослідженні маркерів, ми розширили коло стандартних діагностичних тестів, що запропоновані локальним протоколом.

Однією з найважливіших умов успішної реалізації модифікованого ERAS-протоколу, що був розроблений в НКП «МКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР для хворих, яким планується проведення оперативного втручання із приводу первинної вентральної грижі передньої черевної стінки було: знаходження в стаціонарі 3 доби після операції з подальшою випискою на 4-й день лікування з адекватною можливістю пацієнтів дотримуватися

рухового режиму не менш 8 годин поза ліжком з виконанням усіх необхідних дій щодо самообслуговування. Ураховуючи підвищений ІМТ, який може бути спричинений гіподинамією або викликаний вторинно, призначення додаткових діагностичних тестів було спрямовано на визначення типу розподілу жирової тканини та індексу вісцерального ожиріння, за умов підвищення якого можна запідозрити саркопенічне ожиріння, коли кількість жирової тканини збільшена за рахунок зменшення кількості м'язів, зокрема передньої черевної стінки, що й могло викликати зміни, які призвели до виникнення первинної вентральної грижі.

Лабораторним підтвердженням тривалого накопичення жирової тканини за рахунок зменшення кількості м'язів і гіподинамії у хворих було втілення в діагностичну програму визначення в крові рівня ВД, недостатність якого підтверджує наявність тривалого ожиріння, у випадку з ІМТ до 30 – саркопенічного ожиріння.

Так, як дефіцит ВД пов'язаний, зокрема, з розвитком дифузного м'язового болю, м'язової слабкості зі зниженням швидкості виконання рухів [31], важливим є також визначення рівня фосфору в крові на наявність гіпофосфатемії, що спричинена вторинним збільшенням рівня ПТГ за рахунок вірогідного зниження абсорбції кальцію в кишківнику.

Ураховуючи можливість наявності змін у метаболізмі, що відбуваються при саркопенії, додатково вивчали енергетичний потенціал клітин та рівень адаптації хворих до операційного стресу, які залежать від рівня фосфатемії, оскільки саме фосфор є структурним елементом універсальних джерел енергії – АДФ, АТФ, 2,3 ДФГ. При цьому враховували, що активний ВД є необхідним для інтестинального поглинання фосфату.

Також стандартний діагностичний протокол було доповнено визначенням рівня лептину – з урахуванням вірогідного його негативного впливу на ферменти кінцевого етапу синтезу ВД у нирках і жировій тканині [32], і для підтвердження типу й виразності ожиріння; а також показниками, що відображають метаболічний стан організму – індексом НОМА-ІР.

Додатково вивчали рівень паратгормону, оскільки відомо, що він вірогідно корелює з тривалістю ожиріння внаслідок хронічної недостатності ВД [31]. Ураховуючи вірогідно доведені дані, що вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з підвищеним ІМТ при відсутності хронічної ниркової недостатності є наслідком тривалої недостатності ВД [31] при наявності доведеного зворотно пропорційного зв'язку між рівнем 25(ОН) D і концентрацією ПТГ, ми вважаємо визначення цифр ПТГ важливим у прогнозуванні післяопераційного періоду. Важливим також є урахування факту, що дефіцит вітаміну D не тільки погіршує поглинання фосфату кишківником, але й також зменшує його ниркову абсорбцію, що вторинно призводить до зменшення енергоресурсів організму, у тому числі чинить негативну дію на реалізацію ERAS-програми.

Приймаючи до уваги, що всім досліджуваним пацієнтам був застосований ідентичний протокол анестезії, оперативного втручання, вплив на провідні функціональні показники організму був мінімізований, що сприяло знаходженню пацієнтів у однакових умовах і мінімізувало вплив на рандомізацію.

Ураховуючи, що метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки методів профілактики післяопераційних ускладнень під час проведення анестезії та інтенсивної терапії у періопераційному періоді, єдиною відмінністю між групами було призначення додатково до комплексу інтенсивної терапії речовин, що спряють кращому відновленню організму після операції та вдалій реалізації ERAS-протоколу в пацієнтів, що були залучені до дослідження.

Вибір саме цих речовин – колекальциферолу та D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату - було здійснено з урахуванням їх патогенетичних можливостей у відновленні активності пацієнта з надлишковою масою тіла після планової операції з приводу первинної вентральної грижі.

3.1 Аналіз показників провідних функціональних маркерів передопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Ураховуючи той факт, що ERAS-протокол або програма прискореного одужання являє собою комплекс заходів, що проводять у перед-, інтра- та післяопераційному періоді з метою скорочення термінів перебування пацієнтів у стаціонарі, зниження частоти розвитку післяопераційних ускладнень і покращення відновлення нормальної їх активності, важливим є визначення тих з них, які безпосередньо роблять виконання такої програми неможливою за умов якісної рандомізації хворих перед оперативним втручанням.

Одним із найвпливовіших факторів, що зменшують шанс пацієнта на включення до ERAS-програми, є загальний соматичний стан перед операцією, який визначається за допомогою оцінювання коморбідності фону пацієнтів за індексом коморбідності Charlson (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Індекс коморбідності Charlson
у пацієнтів I (control), II і III груп**

Індекс коморбідності	Група I (control) n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
до 1,9 (виживання) >90%	29 (90%)	39 (89%)	40 (87%)
2 - 3,9 (виживання 60-89%)	3 (10%)	5 (11%)	6 (13%)
понад 4 (виживання <59%)	-	-	-

З даних, що наведені в таблиці 3.1.1, можна відзначити, що цифри індексу коморбідності, який підсумовує бали за вік і соматичні захворювання, у переважної більшості пацієнтів, що були залучені до

дослідження, знаходився в діапазоні 0-1,9, що відповідає майже 100% виживанню і є запорукою стабільного стану. У групах I, II та III цифри індексу Charlson становили 2 - 3,9 у 3%, 5% і 6% хворих відповідно, що було обумовлене віком хворих - 40-55 років.

Важливим у передопераційній оцінці стану пацієнтів є визначення ризику інтраопераційних серцево-судинних ускладнень (Revised Cardiac Risk Index) Lee та ризику кардіальних ускладнень при позасерцевих операціях за шкалою Goldman з метою визначення можливих захворювань з боку кардіогемодинаміки, які вже вчинили патоморфологічні зміни, але ще не проявилися клінічно, і які можуть маніфестувати під час оперативного втручання. Отже, для запобігання факторів, що можуть вплинути на реалізацію ERAS-протоколу, ми визначали індекс кардіального ризику в пацієнтів груп I, II і III (табл. 3.1.2, 3.1.3).

Таблиця 3.1.2

**Індекс кардіального ризику Lee
в пацієнтів I (control), II і III груп**

Індекс кардіального ризику	Група I (control) n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
0 балів (0,4% ускладнень)	30 (97%)	42 (96%)	43 (96%)
1 бал (0,9% ускладнень)	1 (3%)	2 (4%)	2 (4%)
2 бали (7% ускладнень)	-	-	-
≥3 балів (11% ускладнень)	-	-	-

З даних, наведених в таблицях 3.1.2, 3.1.3, можна відзначити, що в пацієнтів, які були залучені до дослідження, у передопераційному періоді стан серцево-судинної системи визначався як компенсований з мінімальною ймовірністю виникнення будь-яких ускладнень у періопераційному періоді, що давало можливість використання ERAS-програми.

Таблиця 3.1.3

Ризик кардіальних ускладнень при позасерцевих операціях за шкалою Goldman у пацієнтів I (control), II і III груп

Інтерпретація балів	Група I (control) n = 32 середній бал	Група II n = 44 середній бал	Група III n = 46 середній бал
Немає ризику кардіальних ускладнень – 0-5	3,2	3,4	3,4
Малий ризик кардіальних ускладнень – 6-12	-	-	-
Високий ризик кардіальних ускладнень – 13-25	-	-	-
Оперативне втручання повинно бути виконано лише за життєвими показаннями - ≥ 26	-	-	-

Ураховуючи наявність надлишкової маси тіла хворих більш ніж 10 років, відповідну до цього гіподинамію, на що всі вони вказували при опитуванні, доцільним є визначення ймовірності виникнення ТЕЛА, що ми здійснювали за діагностичною Женевською шкалою (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.4

Імовірність виникнення ТЕЛА за Женевською діагностичною шкалою в пацієнтів I (control), II і III груп

Імовірність виникнення ТЕЛА	Група I (control) n = 32 середній бал	Група II n = 44 середній бал	Група III n = 46 середній бал
Низька – 0-3 балів	1,4	1,3	1,4
Помірна – 4-10 балів	-	-	-
Висока \geq балів	-	-	-

Відповідно до даних з таблиці 3.1.4 можна стверджувати, що ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у хворих груп I, II і III був мінімальним, що сприяє застосування програми прискореного одужання після оперативного втручання.

За умов наявності в пацієнтів надлишкової маси тіла важливим є момент оцінювання можливості виникнення труднощів інтубації під час проведення анестезіологічного забезпечення.

Ураховуючи, що методом вибору анестезії при проведенні операцій із приводу первинних великих та гігантських вентральних гриж є комбінований – поєднання ендотрахеального наркозу з епідуральною анестезією – важливим у досягненні мети реалізації ERAS-програми є переконання у відсутності будь-яких перешкод на етапі інтубації трахеї.

Для визначення можливих ризиків у пацієнтів на цьому етапі ми застосовували шкалу Ель-Ганзурі, (індекс EGRI) – систему оцінки ризику важкої інтубації (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Ризик важкої інтубації за індексом EGRI в пацієнтів I (control), II і III груп

Індекс EGRI	Група I (control) n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
0-3 балів – мінімальний ризик важкої інтубації	19 (60%)	23 (52%)	24 (52%)
4-6 балів – можна очікувати важку інтубацію	13 (40%)	21 (48%)	22 (48%)
7-12 балів – гарантований ризик важкої інтубації	-	-	-

З даних, наведених в таблиці 3.1.5, можна відзначити, що серед пацієнтів в усіх трьох групах очікування важкої інтубації відбувалося майже в кожного другого, тобто в приблизно 50% досліджуваних. Це дало змогу врахувати можливість застосування під час інтубації допоміжних приладів і здійснити цю маніпуляцію з першої спроби в 100% хворих.

3.2 Аналіз показників провідних функціональних маркерів післяопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Відомо, що важливими показниками, які безпосередньо впливають на можливість реалізації ERAS-протоколу, є: відновлення після анестезії, швидкість готовності до переведення до відділення, загальний стан пацієнта після операції, якість знеболення, кількість днів, які пацієнт вимушено проводить у стаціонарі після операції, та ускладнення, які унеможливають проведення запланованої програми швидкого одужання.

Отже, зникнення післяопераційної сонливості та відновлення орієнтованості визначали за тестом Bidway: *4 бали* – пацієнт не відповідає на словесну команду і больову стимуляцію, *3 бали* – пацієнт реагує на больову стимуляцію, але не вступає в контакт, *2 бали* – пацієнт відповідає на словесну команду й больову стимуляцію, але не орієнтується в просторі та часі, *1 бал* – пацієнт відповідає на всі форми стимуляції, добре орієнтується в просторі й у часі, але відчуває сонливість, *0 балів* – пацієнт добре орієнтується в просторі й у часі, сонливість відсутня (табл. 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3).

Таблиця 3.2.1

**Якість відновлення організму після анестезії за тестом Bidway
в пацієнтів I (control) групи**

Час після анестезії, хвилини	Група I (control), n = 32				
	Бали				
	0	1	2	3	4
5	0	1(3%)	2(6%)	5(16%)	24(75%)
10	1(3%)	1(3%)	4(12%)	9(28%)	17(54%)
15	1(3%)	2(6%)	8(25%)	12(38%)	9(28%)
20	4(12%)	7(22%)	7(22%)	9(28%)	5(16%)
25	12(38%)	14(44%)	4(12%)	2(6%)	0

30	26(82%)	3(9%)	3(9%)	0	0
35	29(91%)	3(9%)	0	0	0
40	30(94%)	2(6%)	0	0	0
45	31(97%)	1(3%)	0	0	0
50	32(100%)	0	0	0	0

Таблиця 3.2.2

**Якість відновлення організму після анестезії за тестом Bidway
в пацієнтів II групи**

Час після анестезії, хвилини	Група II, n = 44				
	Бали				
	0	1	2	3	4
5	2(5%)	8(18%)	9(28%)	12(27%)	14(32%)
10	4(9%)	5(11%)	17(39%)	10(23%)	8(18%)
15	7(16%)	18(41%)	12(27%)	7(16%)	0
20	38(86%)	6(14%)	0	0	0
25	44(100%)	0	0	0	0

Таблиця 3.2.3

**Якість відновлення організму після анестезії за тестом Bidway
в пацієнтів III групи**

Час після анестезії, хвилини	Група III, n = 46				
	Бали				
	0	1	2	3	4
5	6(13%)	12(26%)	12(26%)	10(22%)	6(13%)
10	14(30%)	20(43%)	10(22%)	2	0
15	33(72%)	13(28%)	0	0	0
20	46(100%)	0	0	0	0

При проведенні аналізу стану хворих, безпосередньо після анестезії, були отримані дані, які суттєво відрізнялися в кожній із груп. Так, при порівнянні післянаркозного відновлення через 5 хвилин після закінчення операції (табл. 3.2.4) у групі I – 75% пацієнтів не відповідали на словесну команду та больову стимуляцію, у групі II – їх кількість була вдвічі меншою – 32%, у групі III лише 13% хворих мали 4 бали за тестом Bidway.

Таблиця 3.2.4

Якість відновлення організму через 5 хвилин після анестезії за тестом Bidway в пацієнтів I (control), II і III груп

Групи хворих	Час після анестезії 5 хвилини				
	Бали				
	0	1	2	3	4
Група I, n = 32	0	1(3%)	2(6%)	5(16%)	24(75%)
Група II, n = 44	2(5%)	8(18%)	9(28%)	12(27%)	14(32%)
Група III, n = 46	6(13%)	12(26%)	12(26%)	10(22%)	6(13%)

На 10 хвилині післяопераційного періоду (табл. 3.2.5) у групі I 4 бали за тестом Bidway мали 54% пацієнтів, майже кожен другий, у групі II – 18%, у групі III жоден хворий. Також мав місце перерозподіл за бальною оцінкою. Так, 3 бали (реакція на больову стимуляцію, але без вербального контакту) мали 16%, 27% і 22% пацієнтів, 2 бали (відповідь на словесну команду та больову стимуляцію без орієнтиру в просторі й часі) мали 6%, 28% і 26%, 1 бал (відповідь на всі форми стимуляції з добрим орієнтиром у просторі й часі, але з відчуттям сонливості) 3%, 18% і 26% пацієнтів у групах I, II і III відповідно. Повне відновлювання свідомості в групі I на 10 хвилину післяопераційного періоду спостерігалось лише в 1 хворого, у групі II – у 4% і в групі III – у 30% досліджуваних.

Таблиця 3.2.5

Якість відновлення організму через 10 хвилин після анестезії за тестом Bidway в пацієнтів I (control), II і III груп

Групи хворих	Час після анестезії 10 хвилини				
	Бали				
	0	1	2	3	4
Група I, n = 32	1(3%)	1(3%)	4(12%)	9(28%)	17(54%)
Група II, n = 44	4(9%)	5(11%)	17(39%)	10(23%)	8(18%)
Група III, n = 46	14(30%)	20(43%)	10(22%)	2	0

Важливим моментом післяопераційного періоду виявилася 15 хвилина після наркозу (табл. 3.2.6), адже свідомість у групи III відновилася майже у всіх пацієнтів – 1 бал за тестом Bidway було нараховано у 28%, 0 балів – у 72% з них.

Таблиця 3.2.6

Якість відновлення організму через 15 хвилин після анестезії за тестом Bidway в пацієнтів I (control), II і III груп

Групи хворих	Час після анестезії 15 хвилини				
	Бали				
	0	1	2	3	4
Група I, n = 32	1(3%)	2(6%)	8(25%)	12(38%)	9(28%)
Група II, n = 44	7(16%)	18(41%)	12(27%)	7(16%)	0
Група III, n = 46	33(72%)	13(28%)	0	0	0

Повне відновлення вербальних функцій було визначено в групі III на 20 хвилині (табл. 3.2.7) після закінчення операції було визначено в 100% хворих, у групі II – у 86%, у групі I – у 12% з них, що є підставою вважати комплекс періопераційної терапії в пацієнтів групи III найбільш патогенетично спрямований на реалізацію ERAS-програми.

Якість відновлення організму через 20 хвилин після анестезії за тестом Bidway в пацієнтів I (control), II і III груп

Групи хворих	Час після анестезії 15 хвилини				
	Бали				
	0	1	2	3	4
Група I, n = 32	4(12%)	7(22%)	7(22%)	9(28%)	5(16%)
Група II, n = 44	38(86%)	6(14%)	0	0	0
Група III, n = 46	46(100%)	0	0	0	0

Аналогічні дані були отримані при оцінці седативного ефекту анестезії після оперативного втручання за шкалою Cook and Palma (1989) (табл. 3.2.8).

Таблиця 3.2.8

Якість відновлення організму після анестезії за шкалою Cook and Palma в пацієнтів I (control), II і III груп

Час п/о, хв.	Бали*				
	5-7	8-11	12-14	15-16	17-19
Час після анестезії 5 хвилин					
Група I, n = 32	23(72%)	7(22%)	1(3%)	1(3%)	0
Група II, n = 44	13(30%)	13(30%)	10(23%)	6(13%)	2(4%)
Група III, n = 46	5(11%)	11(24%)	11(24%)	13(28%)	6(13%)
Час після анестезії 10 хвилин					
Група I, n = 32	18(56%)	10(32%)	2(6%)	1(3%)	1(3%)
Група II, n = 44	9(20%)	10(23%)	18(41%)	4(9%)	3(7%)
Група III, n = 46	0	1(2%)	12(26%)	17(37%)	16(35%)
Час після анестезії 15 хвилин					
Група I, n = 32	7(22%)	11(34%)	9(28%)	3(10%)	2(6%)

Група II, n = 44	0	6(14%)	12(27%)	16(36%)	10(23%)
Група III, n = 46	0	0	0	11(24%)	35(76%)
Час після анестезії 20 хвилин					
Група I, n = 32	4(13%)	8(25%)	9(28%)	7(22%)	4(12%)
Група II, n = 44	0	0	0	5(11%)	39(89%)
Група III, n = 46	0	0	0	0	46(100%)

* - градація седативного ефекту: 4 бали – анестезія, 5-7 балів – сон, 8-11 балів - глибокий седативний ефект, 12-14 – помірний седативний ефект, 15-16 – легкий седативний ефект, 17-19 – бадьорість.

При визначенні критеріїв готовності до переводу з операційної до хірургічного відділення із застосуванням модифікованої шкали пробудження Aldrete (табл. 3.2.9) урахували необхідність транзитного перебування в палаті післянаркозного спостереження, тривалість вимушеної ШВЛ після закінчення операції, де за показниками активності, свідомості, дихання, кровообігу, насичення крові киснем вирішували питання подальшого перебування кожного окремого хворого.

Таблиця 3.2.9

**Готовність до переводу до відділення за шкалою Aldrete в пацієнтів
I (control), II і III груп**

Показник	Критерії	Бал и	Група I n = 32		Група II n = 44		Група III n = 46	
			Час після закінчення операції, хв.		Час після закінчення операції, хв.		Час після закінчення операції, хв.	
			10	20	10	20	10	20
Активність	Рухи всіма кінцівками самостійно або за командою	2	2 (6%)	13 (41%)	7 (16%)	40 (91%)	22 (48%)	46 (100%)
	Рухи двома кінцівками самостійно або за командою	1	2 (6%)	11 (34%)	17 (37%)	4 (9%)	23 (50%)	0

	Руки кінцівками відсутні	0	28 (88%)	8 (25%)	20 (45%)	0	1 (2%)	0
Дихання	Здатний дихати глибоко та ефективно кашляти	2	1 (3%)	13 (41%)	7 (16%)	43 (98%)	45 (98%)	46 (100%)
	Диспное або поверхнєве дихання	1	5 (16%)	11 (34%)	22 (50%)	1 (2%)	1 (2%)	0
	Апноє	0	26 (81%)	8 (25%)	15 (34%)	0	0	0
Кровообіг	АТ в межах $\pm 20\%$ від рівня до анестезії	2	0	0	0	0	0	0
	АТ у межах $\pm 20-49\%$ від рівня до анестезії	1	0	0	0	0	0	0
	АТ у межах $\pm 50\%$ від рівня до анестезії	0	32 (100%)	32 (100%)	44 (100%)	44 (100%)	46 (100%)	46 (100%)
Свідомість	Свідомість ясна	2	-	13 (41%)	6 (14%)	39 (89%)	43 (93%)	46 (100%)
	Пробудження у відповідь на звернення	1	3 (9%)	11 (34%)	20 (45%)	5 (11%)	3 (7%)	0
	На звернення не відповідає	0	29 (91%)	8 (25%)	18 (41%)	0	0	0
Насичення киснем	> 92% при диханні атмосферним повітрям	2	-	15 (47%)	2 (57%)	43 (98%)	45 (98%)	46 (100%)
	> 92% при диханні киснем	1	-	10 (31%)	8 (18%)	1 (2%)	1 (2%)	0
	< 90% при диханні киснем	0	-	7 (22%)	11 (25%)	0	0	0

При проведенні аналізу даних таблиці 3.2.9, незважаючи на рандомізацію пацієнтів перед залученням до дослідження, за методом конвертів та на однорідність протоколу проведення анестезії були визначені

важливі відмінності щодо перебігу раннього післяопераційного періоду. Так, у групі I на 10 хвилині після закінчення операції рухати всіма кінцівками самостійно або за командою могли лише 6% хворих, лише двома кінцівками також 6% хворих, при цьому відсутніми були рухи кінцівками у 88% досліджуваних. Через 20 хвилин – усіма кінцівками могли керувати вже 41% пацієнтів I групи, лише двома – 34% і у 25% з них рухи кінцівок взагалі були відсутні, що унеможливило переведення до профільного відділення та потребувало залучення ліжка-місця в палаті післянаркозного спостереження.

У свою чергу в групі II на 10 хвилині після закінчення операції рухати всіма кінцівками самостійно або за командою могли 16% хворих, лише двома кінцівками - 37% хворих, при цьому відсутніми були рухи кінцівками в 45% досліджуваних. Через 20 хвилин – усіма кінцівками могли керувати вже 91% пацієнтів II групи, лише двома – 9% і не спостерігалось жодного пацієнта, у якого рухи кінцівок узагалі були відсутніми.

У групі III на 10 хвилині після закінчення операції рухати всіма кінцівками самостійно або за командою могли майже 48% хворих, лише двома кінцівками - 50% хворих, при цьому відсутніми були рухи кінцівками у 2% досліджуваних. Через 20 хвилин - усіма кінцівками могли керувати 100% пацієнтів III групи (рис. 3.2.1, 3.2.2).

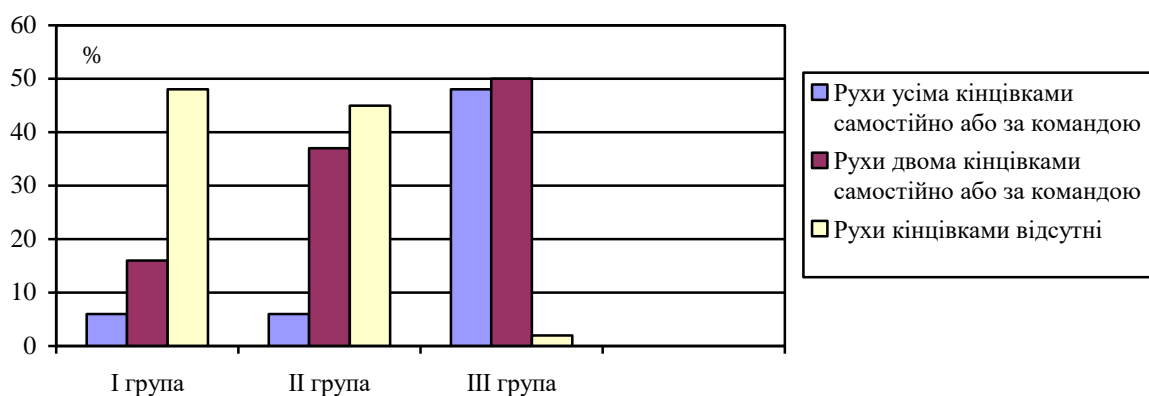


Рис. 3.2.1. Показник активності пацієнтів (%) груп I, II і III через 10 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

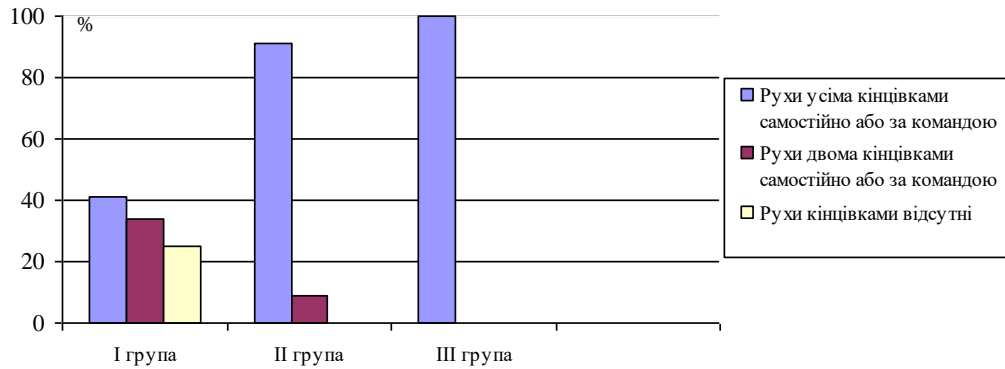


Рис. 3.2.2. Показник активності пацієнтів (%) груп I, II і III через 20 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

Показник дихання у хворих групи I також змінювався досить повільно. Отже, на 10-й хвилині післяопераційного періоду глибоко дихати та ефективно кашляти могли лише 3% хворих, на 20-й хвилині – їх кількість збільшилась та складала 41% від загальної кількості пацієнтів контрольної групи.

На відміну від групи I, показник дихання в групі II на 10-й хвилині був більш прогресивним. Так, глибоко дихати та ефективно кашляти могли вже не 3% хворих, а 16%, на 20-й хвилині цей показник був у 98% досліджуваних.

На відміну від групи I і II, показник дихання в групі III на 10-й хвилині був найпрогресивнішим. Так, глибоко дихати та ефективно кашляти могли вже не 3% і 16% відповідно, а 98%. На 20-й хвилині 100% пацієнтів групи III дихали самостійно.

Диспное або поверхнєве дихання на 10-й хвилині після припинення анестезії відзначали в 16%, на 20-й хвилині – у 34% досліджуваних групи I. При цьому апное мало місце у 81% і 25% хворих відповідно.

Диспное або поверхнєве дихання на 10-й хвилині після припинення анестезії відзначали в 50%, на 20-й хвилині – у 2% пацієнтів групи II. При цьому апное мало місце в 34% і 0% хворих відповідно.

У хворих групи III диспное або поверхнєве дихання на 10-й хвилині після припинення анестезії відзначали лише у 2% досліджуваних, на 20-й хвилині всі без винятку пацієнти дихали самостійно (рис. 3.2.3, 3.2.4).

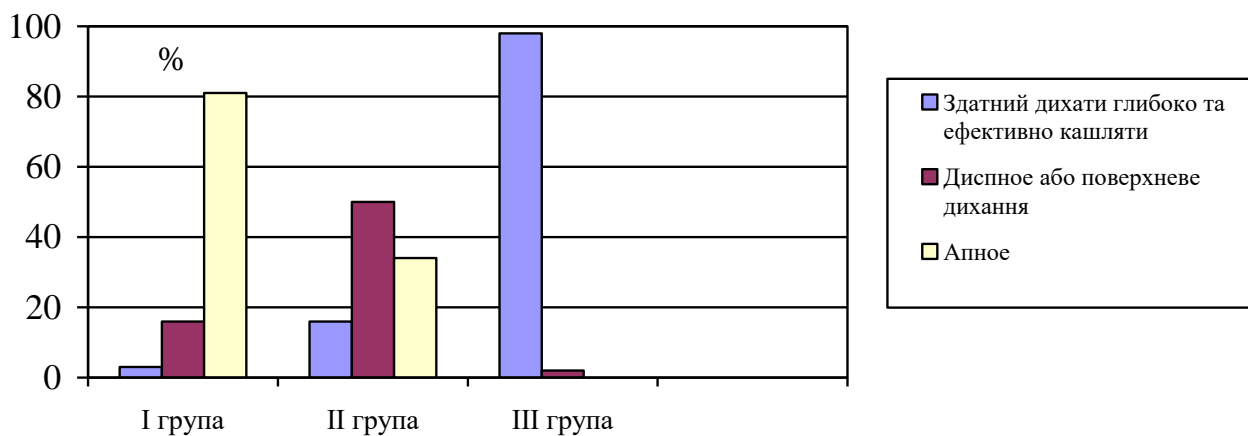


Рис. 3.2.3. Показник дихання пацієнтів (%) груп I, II і III через 10 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

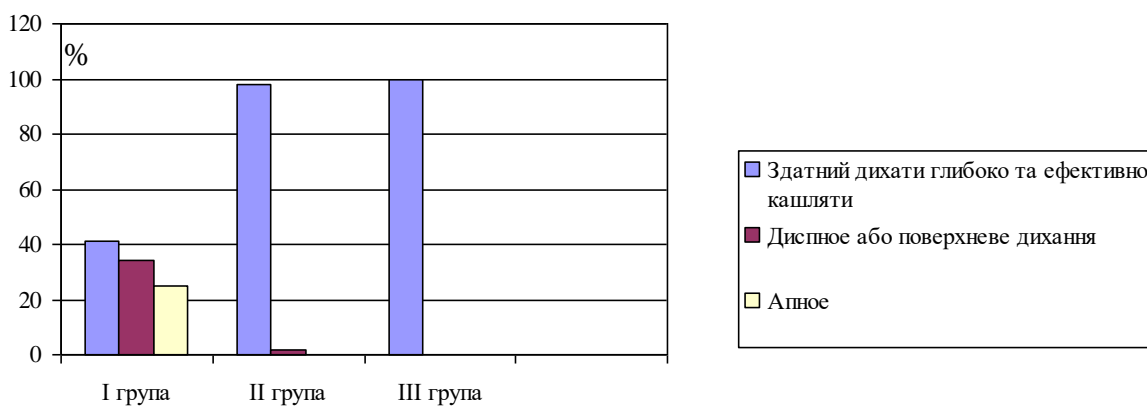


Рис. 3.2.4. Показник дихання пацієнтів (%) груп I, II і III через 20 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

Показники гемодинаміки у хворих груп I, II і III були клінічно компенсовані протягом усього періоду перебування в стаціонарі.

Свідомість ясна відзначалася в 41% пацієнтів контрольної групи на 20-й хвилині раннього післяопераційного періоду, пробудження у відповідь на звернення в 9% з них на 10-й хвилині і 34% на 20-й, відповідь на звернення не отримали в 91% пацієнтів через 10 хвилин після закінчення операції та у 25% - через 20 хвилин.

Свідомість ясна відзначалася в 14% хворих цієї групи вже на 10 хвилині післяопераційного періоду, на 20-й хвилині – у 89% з них. У свою чергу пробудження у відповідь на звернення визначалося в 45% пацієнтів групи II на 10-й хвилині та 11% - на 20-й, відповідь на звернення не отримали у 18% пацієнтів через 10 хвилин після закінчення операції та в 0% - через 20 хвилин.

Свідомість ясна відзначалася у 93% хворих цієї групи вже на 10 хвилині післяопераційного періоду, на 20-й хвилині – у 100% з них. У свою чергу пробудження у відповідь на звернення визначалося в 7% пацієнтів групи III на 10-й хвилині і 0% на 20-й, відповідь на звернення отримували в 100% хворих (рис. 3.2.5, 3.2.6).

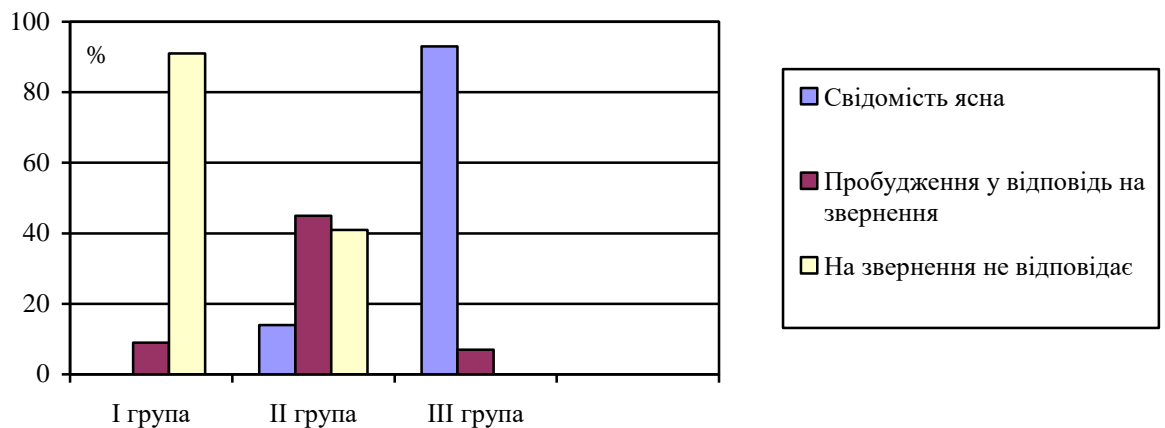


Рис. 3.2.5. Свідомість пацієнтів (%) груп I, II і III через 10 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

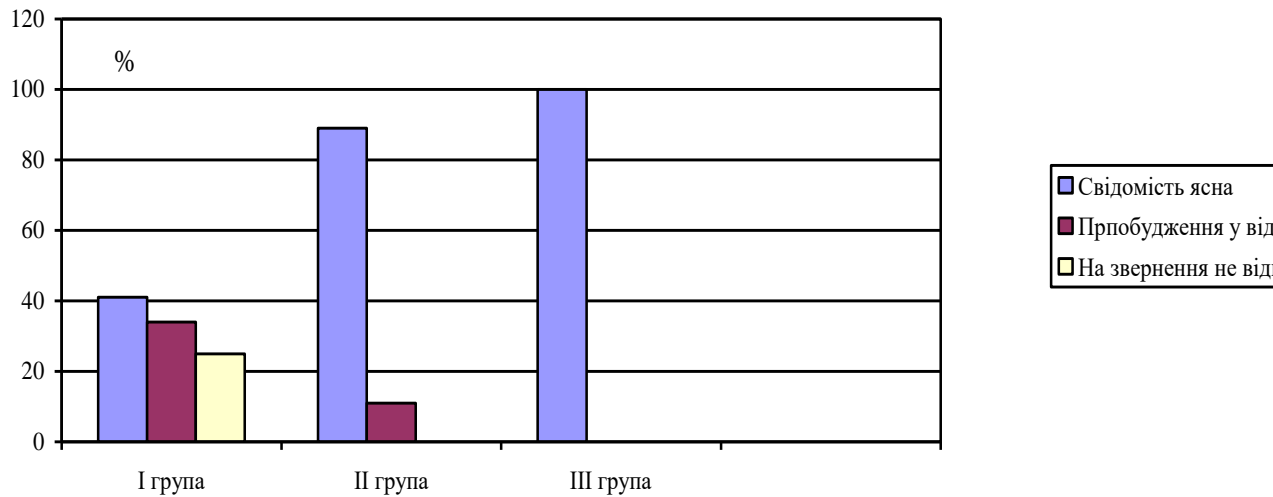


Рис. 3.2.6. Свідомість пацієнтів (%) груп I, II і III через 20 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

Насичення киснем крові більш ніж 92% при диханні атмосферним повітрям і при диханні киснем у пацієнтів групи I на 10-й хвилині після припинення анестезії визначити було неможливо, оскільки всі вони знаходилися на ШВЛ. До 20-ї хвилини 47% з них були екстубовані та не потребували перебування в палаті післянаркозного спостереження, 53% - були переведені в таку палату з операційної (31% інтубовані, але ж самостійно дихали, 22% хворих групи I потребували ШВЛ).

Насичення киснем крові більш ніж 92% при диханні атмосферним повітрям у групі II спостерігалось в 57% хворих на 10-й хвилині після закінчення анестезії та у 98% - на 20-й хвилині. Насичення киснем крові більш ніж 92% при диханні киснем через 10 хвилин після закінчення операції було зафіксовано у 18% пацієнтів цієї групи й через 20 хвилин – у 2% з них.

Відразу після екстубації на 10 хвилині післянаркозного спостереження в операційній при спробі перейти на дихання атмосферним киснем 25% хворих групи II потребували додавання кисню, але на 20-й хвилині після

закінчення операції 100% хворих дихали самостійно, функція зовнішнього дихання була в них клінічно компенсованою.

Насичення киснем крові більш ніж 92% при диханні атмосферним повітрям у групі III спостерігалось у 98% хворих на 10-й хвилині після закінчення анестезії та у 100% - на 20-й хвилині. Насичення киснем крові більш ніж 92% при диханні киснем через 10 хвилин після закінчення операції було зафіксовано у 2% пацієнтів цієї групи та через 20 хвилин – у жодного з них (рис. 3.2.7 – 3.2.8).

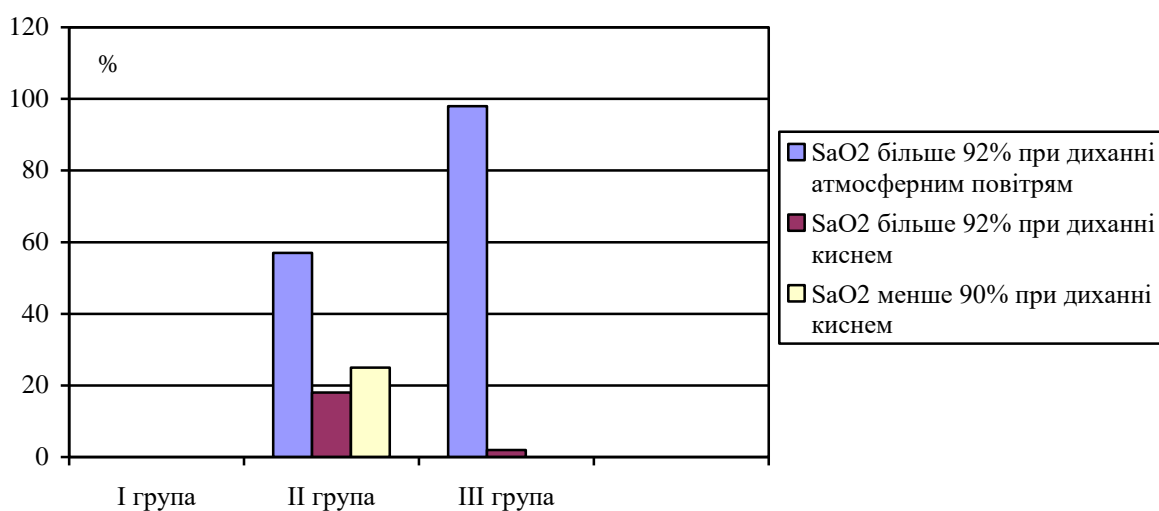


Рис. 3.2.7. SaO₂ у пацієнтів (%) груп I, II і III через 10 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

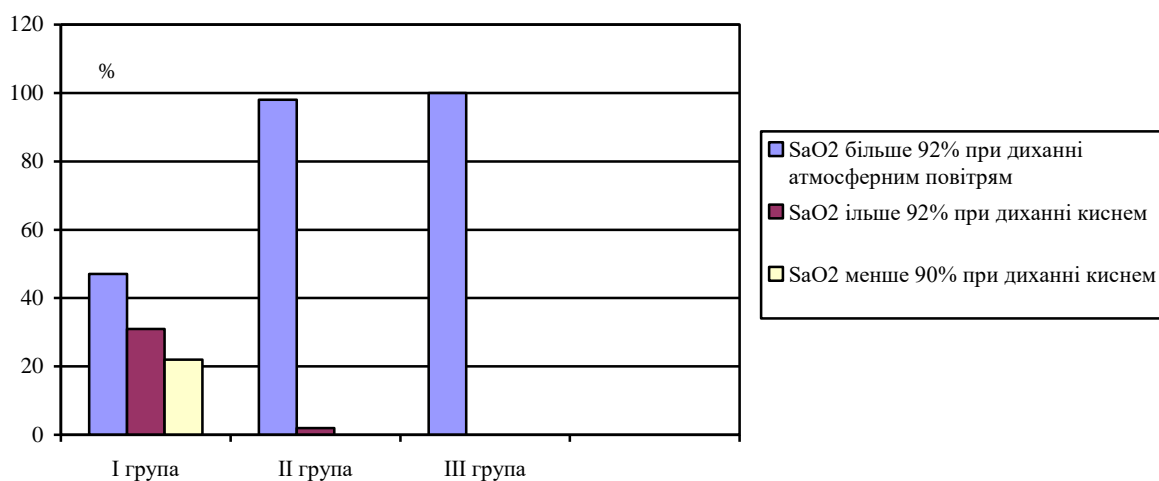


Рис. 3.2.8. SaO₂ у пацієнтів (%) груп I, II і III через 20 хвилин після закінчення операції за шкалою Aldrete.

Так як мінімізація відчуття болю є запорукою можливості реалізації ERAS-протоколу, важливим елементом післяопераційного спостереження, за умов ідентичного комплексу мультимодального знеболення, була його оцінка у всіх досліджуваних пацієнтів протягом перших трьох діб післяопераційного періоду (табл. 3.2.10).

Таблиця 3.2.10

Інтенсивність болювого синдрому за візуально-аналоговою шкалою в модифікації Stone A.

Ба ли	Інтерпретація	До ба п/о	Група I n = 32		Група II n = 44		Група III n = 46	
			Ранок 8:00	Вечір 20:00	Ранок 8:00	Вечір 20:00	Ранок 8:00	Вечір 20:00
0	Болю немає	1	7 (22%)	8 (25%)	10 (22%)	11 (25%)	11 (25%)	14 (31%)
		2	16 (50%)	15 (47%)	21 (46%)	23 (53%)	23 (50%)	24 (53%)
		3	28 (88%)	30 (94%)	39 (89%)	44 (100%)	42 (91%)	44 (100%)
1	Відсутність болю в спокої, слабкий біль при кашлі й рухах, що не обмежує активність пацієнта	1	9 (28%)	8 (25%)	13 (31%)	14 (32%)	14 (28%)	14 (31%)
		2	13 (41%)	14 (44%)	19 (42%)	20 (45%)	20 (44%)	20 (43%)
		3	4 (12%)	2 (6%)	4 (9%)	0	4 (9%)	0
2- 3	Слабкий біль у спокої, помірний біль при кашлі й рухах, що обмежує активність пацієнта	1	9(28%)	8(25%)	11 (25%)	10 (22%)	11 (25%)	10 (22%)
		2	2(6%)	3(9%)	2 (6%)	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)
		3	0	0	1 (2%)	0	0	0
4- 5	Помірний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах (пальпації), що обмежує активність пацієнта й можливість ефективного відкашлювання	1	7(22%)	8(25%)	10 (22%)	9 (21%)	10 (22%)	8 (16%)
		2	1(3%)	0	2 (6%)	0	1 (2%)	0
		3	0	0	0	0	0	0
6- 7	Сильний біль у спокої, при кашлі та рухах, що істотно обмежує активність пацієнта й можливість ефективного відкашлювання	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0

8-9	Дуже сильний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах, що різко обмежує активність пацієнта та виключає можливість ефективного відкашлювання	1	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-	-
10	Нестерпний, безперервний біль	1	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-	-

При проведенні аналізу даних таблиці 3.2.10, можна зазначити, що у всіх досліджуваних пацієнтів відчуття болю щодобово не мало різниці у відсотковому співвідношенні в кожній із груп. Ураховуючи, що у хворих груп II і III до основного комплексу періопераційної інтенсивної терапії було додано 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря та розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину в день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення, і нами не було визначено вірогідної різниці відчуття післяопераційного болю між групами, тому можна стверджувати, що додаткові препарати не роблять значущого впливу на провідні функціональні характеристики загального стану пацієнтів, а реалізують свої механізми дії виключно шляхом взаємодії впливу метаболічних порушень і макроорганізму хворого.

Ураховуючи, що важливою складовою успішної реалізації програми прискореного одужання є достатня кількість годин протягом доби, коли пацієнт має можливість рухатися в повному обсязі, і приймаючи до уваги, що в першу добу це 6 годин, другу та третю – 8 годин активних рухів і 100%-ва можливість повністю виконувати всі необхідні процедури за

доглядом за собою, нами був проведений аналіз кількості хворих у кожній із груп щодобово, які виконували необхідну рухову активність (табл. 3.2.11).

Таблиця 3.2.11

Рухова активність хворих груп I, II і III залежно від виразності больового синдрому

Доба п/о	Група I n = 32		Група II n = 44		Група III n = 46	
	Якісна рухова активність, години		Якісна рухова активність, години		Якісна рухова активність, години	
	<8	>8	<8	>8	<8	>8
1	16(50%)	16(50%)	16(36%)	28(64%)	10(22%)	36(78%)
2	12(38%)	20(62%)	8(18%)	36(82%)	6(13%)	40(87%)
3	8(25%)	24(75%)	2(5%)	42(95%)	0	46(100%)

Так, у пацієнтів групи I, які отримували періопераційну інтенсивну терапію за дійсним ERAS-протоколом лікування хворих з первинними вентральними грижами, у перші 24 години після оперативного втручання необхідну адекватну рухову активність могли підтримувати лише 50% з них. На другу добу кількість досліджуваних контрольної групи, які мали можливість рухатися без обмежень і всі необхідні дії щодо самообслуговування збільшились до 62%, на третій день лікування – досягла 75%, тобто кожен третій пацієнт мав можливість реалізації програми прискореного одужання.

У групі II, де до основного лікувального комплексу додатково було призначено колекальциферол у періопераційному періоді, перші 24 години після операції рухатися без обмежень могли 64% прооперованих, на другу добу – 82% і на третю добу – 95% відповідно. У пацієнтів групи III, де до періопераційного лікувального комплексу як у групі II було призначено розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, ці цифри склали 78%, 87% і 100% відповідно (рис. 3.2.9).

При проведенні аналізу рівня тривоги всіх досліджуваних у перші 24 години післяопераційного періоду в пацієнтів групи I він був визначений як «середній з тенденцією до високого» у 12% з них, що в 4 рази перевищувало цей показник у групі II – 3%, і в 6 разів у групі III – 2%.

Рівень тривоги «середній з тенденцією до низького» на другу добу перебування в стаціонарі також істотно відрізнявся у хворих групи I порівняно з групами II і III і складав 32%, 9% і 4% відповідно.

«Низький» рівень тривоги відразу після операції був у 56%, 91 % і 94% пацієнтів груп I, II і III відповідно.

На другу добу перебування в стаціонарі зберігалось співвідношення пацієнтів у групах відносно першого дня лікування та мало ідентичні відмінності між групами. Так, рівень тривоги «середній з тенденцією до високого» був 9%, 0% і 2%, «середній з тенденцією до низького» - 38%, 6% і 2%, «низький» - 53%, 94% і 96% відповідно у хворих груп I, II і III.

На третій день перебування в стаціонарі показники рівня тривоги в досліджуваних були такими: рівень «середній з тенденцією до високого» був 12%, 0% і 0%, «середній з тенденцією до низького» - 19%, 0% і 0%, «низький» - 69%, 100% і 100% відповідно в пацієнтів груп I, II і III.

Таким чином, за даними таблиці 3.2.12, можна відмітити, що рівень тривоги в пацієнтів групи I був вірогідно вищим, ніж у групах II і III. Так як єдиною відмінністю між складовими періопераційної терапії в групі I і II було призначення колекальциферолу, можна вважати, що причиною підвищеного рівня тривоги є саме ті процеси, які пов'язані з метаболізмом ВД. Це підтверджує й відсутність відмінностей між показником рівня тривоги у хворих груп II і III, яким додатково було призначено колекальциферол.

ураховуючи те, що за основними параметрами, які характеризують пацієнтів з надлишковою масою тіла з первинними вентральними грижами за умов адекватної рандомізації (метод конвертів), а саме вихідний

коморбідний стан (індекс Charlson), кардіальний ризик (індекс Lee, шкала Goldman), тромботичний ризик (Женевська шкала), проблемна інтубація (індекс EGRI) та відчуття болю в післяопераційному періоді, нами відмінностей між групами виявлено не було, можна вважати вихідні функціональні дані хворих як такі, що не заперечують застосування ERAS-протоколу. При цьому додаткові призначення до інтенсивної терапії в групі II колекальциферолу та в групі III колекальциферолу й розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату не роблять значущого впливу на провідні функціональні характеристики загального стану пацієнтів, зокрема на патогенетичні механізми відчуття болю, а реалізують свої механізми дії виключно на процеси, що відповідають за можливість реалізації необхідної рухової активності під час використання ERAS-протоколу та покращують психоемоційний стан хворих.

Це підтверджується визначеним відсотком пацієнтів у кожній із груп, які виконали програму прискореного одужання (рис. 3.2.10).

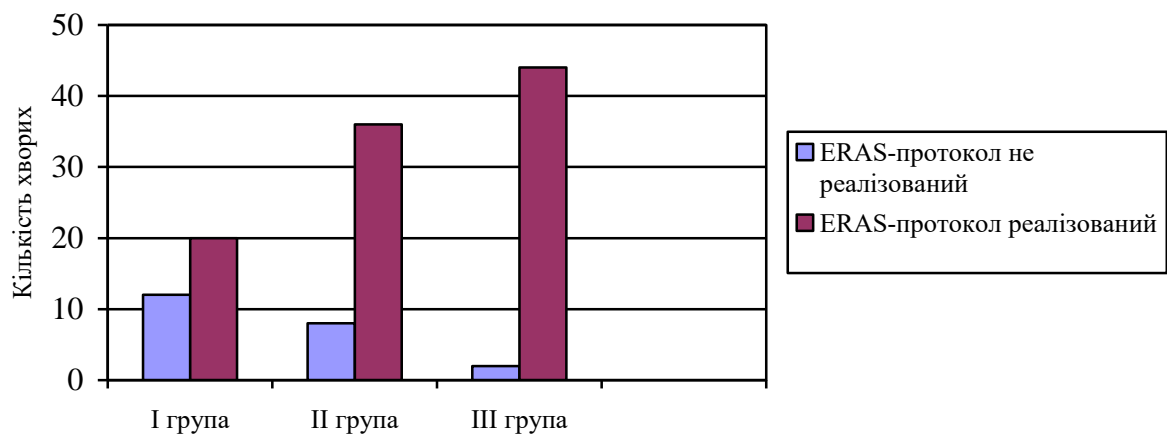


Рис. 3.2.10. Кількість хворих з позитивним і негативним результатом реалізації ERAS-протоколу.

Так, за даними рисунку 3.2.10, можна бачити, що в групі I успішною була реалізація програми прискореного одужання у 12 (37%), без успіху – у 20 (63%) пацієнтів. У свою чергу, у групі II ці цифри склали 8 (18%) і 36 (82%), у групі III – 2 (4%) і 44 (96%) хворих відповідно.

При порівнянні кількості хворих у кожній із груп, які б мали адекватну активізацію до вечора дня операції – не менш ніж 6 годин поза ліжком, на другий день – не менш 8 годин, на 3 день – не менш 8 годин поза ліжком з виконанням усіх необхідних дій щодо самообслуговування та кількістю пацієнтів з успішною реалізацією програми прискореного одужання було визначено пряму залежність між руховою активністю хворих і можливістю виписки на 4 добу перебування в стаціонарі на тлі видалених епідурального та внутрішньовенного катетерів з обов'язковим контролем критеріїв виписки: адекватного контролю больового синдрому за допомогою пероральних анальгетиків, позитивного водного балансу, відсутності блювоти, можливості засвоєння продуктів загального столу, здатності впевнено самотійно пересуватися (табл. 3.2.13).

Таблиця 3.2.13

Порівняльна характеристика випадків успішної реалізації ERAS-протоколу у хворих груп I, II і III залежно від рухової активності

Доба п/о	Група I n = 32		Група II n = 44		Група III n = 46	
	Якісна рухова активність, години		Якісна рухова активність, години		Якісна рухова активність, години	
	<8	>8	<8	>8	<8	>8
1	16(50%)	16(50%)	16(36%)	28(64%)	10(22%)	36(78%)
2	12(38%)	20(62%)	8(18%)	36(82%)	6(13%)	40(87%)
3	8(25%)	24(75%)	2(5%)	42(95%)	0	46(100%)
Виписка на 4 добу	Неможлива 12(37%)	Можлива 20(63%)	Неможлива 8(18%)	Можлива 36(81%)	Неможлива 2(4%)	Можлива 44(96%)

При проведенні аналізу даних таблиці 3.2.13, можна відзначити, що кількість без успіху/успішних результатів реалізації ERAS-протоколу співпадає з кількістю хворих у кожній із груп, які не мали/мали можливість активно рухатися саме на другу добу перебування в стаціонарі, що є важливим у прогнозуванні наслідків лікування пацієнтів з надлишковою масою тіла з первинними вентральними грижами.

Ураховуючи отримані дані та зміни показників між групами хворих, які були одержані при дослідженні: рівня тривоги щодобово, відновлення після анестезії, готовності переводу у відділення на тлі загальних функціональних показників організму, які залишалися без змін, призвели до пошуку причин цих змін, які б мали залежність від ІМТ, або змін метаболізму, які з ним пов'язані.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в таких роботах:

Дяченко ГД, Волкова ЮВ. Особливості рухової активності як провідного показника ефективності реалізації ERAS-програми в пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Медицина сьогодні і завтра. 2020; 1(86):78–86. doi: 10.35339/msz.2020.86.01.10

РОЗДІЛ 4. 4. Аналіз динаміки рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла

Відповідно до думки низки дослідників, функції VD не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає й на інші фізіологічні процеси в організмі, що включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [122]. У свою чергу, багатьма дослідженнями останнього десятиліття переконливо доведено, що забезпеченість організму людини достатньою кількістю VD не тільки впливає на стан скелету та м'язів, але й значним чином впливає на якість проведення профілактики захворювань інших органів і систем [123]. При цьому на тлі частого поєднання метаболічних порушень і низького рівня VD найчастіше визначається у хворих з ожирінням [135].

У літературі описані можливі механізми, завдяки яким надлишкова кількість жирової тканини може сприяти зниженню концентрації VD, який циркулює в крові. Один з них полягає в малоактивному способі життя хворих з ожирінням, що призводить до зменшення часу інсоляції та зниження утворення колекальциферолу в шкірі порівняно з особами, що мають нормальну масу тіла [111]. Крім того, встановлено, що в умовах надлишкової маси тіла спостерігається депонування 25(OH)D у жировій тканині та зменшення концентрації VD, що циркулює в сироватці крові. Додатково до цього збільшується катаболізм VD у жировій тканині з утворенням його неактивної форми – 24, 25-дигідроксिवітаміну Д [123]. І, нарешті, ожиріння призводить до розвитку неалкогольного захворювання печінки, що викликає зниження швидкості синтезу 25(OH)D у гепатоцитах [133].

В останні роки встановлено, що жирова тканина є самостійним активним ендокринним органом, у якому утворюються адипокіни (гормони), зокрема лептин – провідний біологічно активний агент. Як відомо, в умовах

гіперлептинемії спостерігається гіперінсулінемія, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія гладком'язових клітин судинної стінки, накопичення складних ефірів холестеролу в пінних клітинах, збільшення вмісту гострофазових білків, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, а також активація тромбоцитів [123].

Важливим є той факт, що лептин здійснює негативний вплив на ферменти кінцевого синтезу ВД у нирках і печінці, зокрема й жировій тканині [124]. Таким чином, сучасні наукові дані свідчать, що ожиріння може сприяти зниженню утворення ВД, його депонуванню та прискореному руйнуванню в адипоцитах, призводити до зниження його біодоступності й розвитку недостатності та дефіциту [130]. Разом з тим існує думка, що низький рівень ВД сприяє розвитку ожиріння та/або перешкоджає зниженню маси тіла [135].

Оскільки окружність талії розглядається IDS (Immunology of Diabetes Society) в якості важливого діагностичного критерію метаболічного синдрому і є сурогатним показником абдомінального ожиріння, багатьма дослідниками доведений факт узаємозв'язку між рівнем ВД у крові й типами ожиріння [87,98,99].

Ураховуючи вищевказані факти, перед плануванням дослідження ми передбачали можливе порушення обміну ВД у хворих з надлишковою масою тіла, яким планувалося оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі великих та гігантських розмірів. Оскільки найбільш частою причиною виникнення цієї патології без попередніх операцій на органах черевної порожнини в анамнезі є слабкість м'язового каркасу передньої черевної стінки, ці зміни могли виникати при так званому саркопенічному ожирінні, коли жирова тканина накопичується замість м'язової при невеликих цифрах ІМТ. Саме цей факт вплинув на додаткове призначення колекальциферолу в періопераційну ERAS-програму.

Отже, для визначення типу розподілу жирової тканини у всіх пацієнтів ми визначали перед операцією ІВО, який був у нашому дослідженні в якості

провідного скринінгового маркеру завдяки можливості визначення певної переваги вісцерального жиру над підшкірним (рис. 4.1). Ураховуючи, що віковою нормою для цього показника є при віці < 30 років – 2,52; 30-42 роки – 2,23; 42-52 роки – 1,92; 52-66 років – 1,93; > 66 років – 2,0, і діапазон віку хворих груп I, II і III 47 – 60 років, за нормальне ІВО було прийнято цифри 1,92.

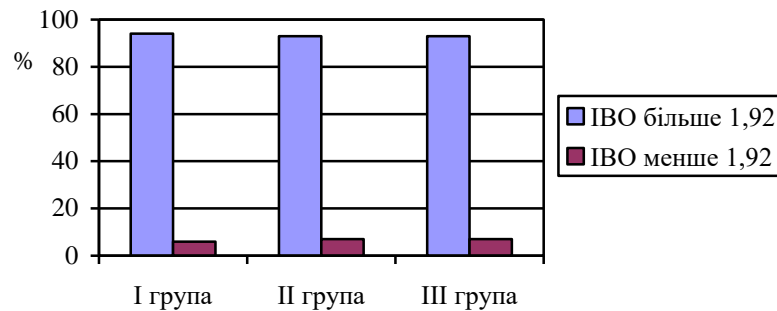


Рис. 4.1 Розподіл кількості хворих (%) щодо цифр ІВО в групах I, II, III на етапі скринінгу.

З даних діаграми 4.1 можна визначити, що переважна кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла, які проходили скринінг перед операцією щодо визначення типу розподілу жирової тканини, мали підвищений ІВО. Так, у групі I гліутео-феморальний тип розподілу був у 2 (6%), абдомінальний – у 30 (94%), у групі - II гліутео-феморальний тип розподілу був у 3 (7%), абдомінальний – у 41 (93%), у групі III - гліутео-феморальний тип розподілу був у 3 (7%), абдомінальний – у 43 (93%) хворих відповідно. Таким чином, можна стверджувати, що, незважаючи на надлишкову масу тіла та відповідно діапазон цифр ІМТ $28,1 \pm 1,7$, у більш ніж 90% досліджуваних був визначений абдомінальний тип жиророзподілу, при цьому цифри ІВО в кожній із груп вказували на наявність ожиріння.

Беручи до уваги отримані дані, а також прямопропорційну залежність концентрації лептину в крові від кількості жирової тканини, важливим стало питання визначення цих його цифр у крові в пацієнтів груп I, II і III на етапі скринінгу, а також на 1-у, 2-у і 3-ю добу перебування в стаціонарі (табл. 4.1).

По-перше, ми визначали стартовий рівень лептину, що здійснювалося за 10 діб перед оперативним втручанням. Так, у пацієнтів у групі I його цифри складали $33,4 \pm 6,2$ нг/мл, групи II і III $34,7 \pm 8,1$ нг/мл і $33,9 \pm 5,3$ нг/мл відповідно. При цьому, ураховуючи відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо цифр концентрації лептину в крові, ми розрахували їх середній показник між групами та приймали його за середній стартовий рівень, що відповідало $34,0 \pm 6,5$ нг/мл.

Таблиця 4.1

Рівень лептину в крові в пацієнтів груп I, II і III

Рівень лептину в крові, нг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	$34,0 \pm 6,5$ нг/мл		
1 доба п/о періоду	$34,7 \pm 6,1$	$34,8 \pm 7,1$	$34,4 \pm 5,3$
2 доба п/о періоду	$35,1 \pm 5,1$	$35,4 \pm 6,2$	$34,1 \pm 5,9$
3 доба п/о періоду	$34,2 \pm 5,8$	$34,9 \pm 7,3$	$35,2 \pm 7,1$

Перед проведенням статистичного аналізу динаміки лептинемії в крові в пацієнтів груп I, II і III, слід зазначити, що лептин є сигнальним білком, у завдання якого входить регулювання апетиту та контроль обсягу накопленого жиру в організмі. Він володіє анорексигенною дією, тобто пригнічує апетит для того, щоб людина не переїдала - це найважливіший сигнал для підтримки оптимальної ваги та здоров'я в цілому, який щоденно виникає за типом зворотного зв'язку. Переважна кількість лептину секретується гормонально адипоцитами в білій жировій тканині, розмір адипоцитів є важливою детермінантою синтезу лептину: великі жирові клітини містять набагато більшу кількість гормону, ніж дрібні адипоцити.

Адипоцити виділяють лептин у кров прямо пропорційно масі жирової тканини. Експресія та секреція лептину регулюється також за допомогою різноманіття інших факторів: збільшується під впливом інсуліну, глюкокортикоїдів та ін. Важливим при цьому є визначення стану, який був названий «лептиновою резистентністю» - стійкістю до лептину. При ньому

мозок просто перестає зчитувати сигнал про те, що жирових запасів достатньо, і продовжує «запасатися», сприймаючи лептинову активність як голод. Лептинова резистентність сприяє розвитку запальних процесів, стимулює наднирники виробляти гормони стресу та негативно впливає на більшість функцій організму, включаючи фертильність. Крім того, вона в більшості випадків стає відправною точкою розвитку метаболічного синдрому, стану, при якому в організмі виникає інсулінорезистентність, і у свою чергу, цукровий діабет II типу.

Отже, чим більше стають жирові клітини, тим більше лептину вони виробляють і тим нижче його шанс бути «почутим» мозком. Таким чином, визначення співвідношення між секрецією лептину адипоцитами та реакцією організму хворого на циркадно залежні коливання його концентрації в крові є важливим для визначення глибини метаболічних порушень при плануванні програми ведення в періопераційному періоді при планових оперативних втручаннях [114].

При аналізі даних таблиці 4.1, можна відмітити, що на момент скринінгу концентрація лептину в крові у всіх досліджуваних хворих перевищувала верхню межу норми майже в 4 рази. У подальшому в групі I на 1-у, 2-у і 3-тю добу лікування цей показник становив $34,7 \pm 6,1$, $35,1 \pm 5,1$ нг/мл і $34,2 \pm 5,8$ нг/мл відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його цифрами.

У свою чергу, у групах II і III, незважаючи на суттєві відмінності метаболічного компоненту періопераційної інтенсивної терапії, протягом перших трьох діб стаціонарного лікування не було визначено статистично вірогідних відмінностей між цифрами лептинемії в крові хворих. Так, на 1-й, 2-й і 3-й дні лікування рівень лептину в крові досліджуваних групи II становив $34,8 \pm 7,1$ нг/мл, $35,4 \pm 6,2$ нг/мл і $34,9 \pm 7,3$ нг/мл відповідно; у групі III на 1-у, 2-у і 3-у добу проведення інтенсивної терапії концентрація цього гормону жирової тканини була $34,4 \pm 5,3$ нг/мл, $34,1 \pm 5,9$ нг/мл і $35,2 \pm 7,1$ нг/мл відповідно. При цьому, ураховуючи циркадну залежність секреції

лептину, у жодному разі не було визначено статистично вірогідної різниці між цифрами цього показника, навіть 5% відхилень.

Отже, можна відзначити, що, незважаючи на цифри ІМТ – 25,0 – 29,9 коли у хворих начебто діагностується надлишкова маса тіла, враховуючи тривалість збільшення ваги більш ніж 10 років в анамнезі, можна у всіх досліджених вважати наявність «лептинорезистентності», тобто перекручення метаболізму гормонів жирової тканини з відповідними патогенетичними змінами.

При проведенні аналізу даних, отриманих при вивченні динаміки вмісту лептину в крові в пацієнтів з надлишковою масою тіла, які знаходилися на лікуванні за ERAS-програмою з метою проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі, нами були отримані дані, які свідчать про відсутність зв'язку між ВД і лептином у вигляді інгібуючого впливу ВД на секрецію лептину жировою тканиною, що підтверджує саме наявність ожиріння за рахунок зниженої маси м'язової тканини та порушення енергетичного обміну, що і є важливим при визначенні оптимального комплексу періопераційної інтенсивної терапії.

Відомо, що при цукровому діабеті II типу ВД збільшує чутливість клітин до інсуліну та знижує реакцію запалення в тканинах підшлункової залози [160]. За допомогою клінічних досліджень встановлено, що гіповітаміноз ВД є фактором ризику для розвитку інсулінорезистентності поза залежністю від ожиріння [155].

Для визначення факту інсулінорезистентності у всіх досліджуваних хворих ми визначали стартовий її рівень, що здійснювалося за 10 діб перед оперативним втручанням за допомогою індексу НОМА-ІР.

Так, у пацієнтів групи I цифри індексу НОМА становили $3,8 \pm 0,8$, групи II і III $3,7 \pm 0,6$ і $3,8 \pm 0,7$ відповідно. При цьому, враховуючи відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо його цифр, ми розраховали їх середній показник між групами та приймали його за середній стартовий рівень, що відповідав $3,8 \pm 0,7$.

Показник індексу НОМА в крові в пацієнтів груп I, II і III

Індекс НОМА	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	3,8±0,7		
1 доба п/о періоду	3,8±0,8	3,1±0,6	2,9±0,4
2 доба п/о періоду	3,8±0,4	2,9±0,4 [°]	2,9±0,1* [°]
3 доба п/о періоду	3,8±0,6	2,9±0,1* [°]	2,9±0,1* [°]

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до середнього стартового рівня;

° $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до цифр контрольної групи

При аналізі даних таблиці 4.2, можна відмітити, що на момент скринінгу цифри індексу НОМА у всіх досліджуваних хворих перевищували референсний інтервал – 2,86 - в 1,5 рази. У подальшому в групі I на 1-у, 2-у і 3-тю добу лікування цей показник становив 3,8±0,8, 3,8±0,4 і 3,8±0,6 відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його цифрами.

У свою чергу, у групі II було визначено зменшення рівня ІР протягом перших трьох діб по відношенню до стартових цифр і по відношенню до цифр цього показника щодобово в досліджуваних групи I, що становило 3,1±0,6, 2,9±0,4 (вірогідне ($p < 0,05$) зменшення по відношенню до цифр цього показника в групі I) і 2,9±0,1 (вірогідне ($p < 0,05$) зменшення по відношенню до цифр цього показника в групі I і до стартових цифр) на 1-й, 2-й і 3-й дні лікування відповідно.

У групі III на 1-у добу перебування в стаціонарі рівень ІР становив 2,9±0,4, що було менш цього показника на етапі скринінгу та на 1-й день лікування в 1,5 рази, на 2-у і 3-ю добу післяопераційного періоду цифри ІР становили 2,9±0,1 і 2,9±0,1 відповідно та були вірогідно ($p < 0,05$) меншими щодо цифр цього показника в групі I і до стартових його значень.

При цьому між цифрами рівня ІР у крові досліджуваних груп II і III не було визначено вірогідної різниці.

При проведенні аналізу даних, отриманих при вивченні рівня ІР у пацієнтів з надлишковою масою тіла, які знаходилися на лікуванні за ERAS-програмою з метою проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі нами були отримані дані, які свідчать про можливий зв'язок між ВД і рівнем ІР, це можливо як вторинний ефект пригнічення секреції лептину жировою тканиною на тлі додаткового введення ВД, що є важливим при визначенні оптимального комплексу періопераційної інтенсивної терапії.

Ураховуючи попередні дані, отримані при визначенні типу жиророзподілу з використанням розрахунку ІВО, концентрації лептину в крові та рівня ІР, стає очевидним вплив умісту ВД у сироватці крові на прогнозування реалізації програми прискореного одужання в пацієнтів з надлишковою масою тіла, яким планується оперативне втручання з приводу первинної вентральної грижі.

Так, як гіповітаміноз Д чинить негативну дію майже на всі види обміну як первинно, так і вторинно, і на підставі даних, отриманих нами в розділі 3 власних досліджень і даних щодо цифр ІВО, лептинемії та показників індексу НОМА, можна передбачити наявність узаємозв'язку між рівнем ВД у крові та ожирінням (у досліджуваних нами хворих – саркопенічним ожирінням, за рахунок зниження маси м'язової тканини).

Патогенетичні зв'язки, які пов'язують ожиріння та дефіцит ВД, за даними сучасних досліджень, виникають з того, що, по-перше, при збільшеній кількості жирової тканини в організмі, ВД, який є жиророзчинним, розподіляється в збільшеному її об'ємі, що призводить до зниження його концентрації в плазмі крові, і, по-друге, при ожирінні знижується природна продукція ВД у шкірі під впливом сонячного світла, оскільки пацієнти з надлишковою масою тіла використовують у повсякденному житті більш закритий одяг і менше часу проводять на вулиці [148].

Важливими є дані, отримані MacLaughlin J., Holick M. (1985) і Need H. et al. (1993), якими доведено, що при ожирінні порушуються саме механізми транспортування ВД зі шкіри в кров, а також, що депонування ВД у жировій тканині відповідає за зниження біодоступності його форми, яка надходить з їжею [187].

У свою чергу, McGill A. Et al. (2008) в Nutritional Journal, №7, оприлюднили дані множинного регресійного аналізу, де було доведено, що при збільшенні ІМТ на 1 кг/м² відбувається зниження сироваткової концентрації вітаміну D₃ на 0.74 нмоль/л, при збільшенні окружності талії на 1 см рівень вітаміну D₃ у сироватці знижується на 0,29 нмоль/л [208].

Ураховуючи той факт, що майже в усіх досліджуваних нами хворих на тлі надлишкової маси тіла, ІМТ 28,1±1,7, на етапі скринінгу було виявлено збільшення концентрації лептину в крові та її динаміку протягом перших трьох діб післяопераційного періоду, визначено цифри індексу НОМА, які перевищували референсний інтервал, та їх динаміку під час перебування в стаціонарі, та беручи до уваги факт тривалості збільшеної ваги у всіх пацієнтів більш ніж 10 років (дані анамнезу), ми проаналізували рівень 25(ОН)D - (сумарний рівень D₂ (ендогенний, ергакальциферол) і D₃ (ендогенний, холекальциферол) – у крові досліджуваних груп I, II і III (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка концентрації 25(ОН)D у крові в пацієнтів груп I, II і III

Рівень 25(ОН)D, нг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	24,7±4,9 нг/мл		
1 доба п/о періоду	24,4±4,6	32,1±2,2*°	33,65±2,1*°
2 доба п/о періоду	24,2±4,7	32,2±1,9*°	33,1±2,4*°
3 доба п/о періоду	24,1±4,2	32,1±1,7*°	32,9±2,2*°

Примітка: * p<0,05 – вірогідна різниця по відношенню до середнього стартового рівня;

° p<0,05 – вірогідна різниця по відношенню до цифр контрольної групи

При аналізі даних таблиці 4.3. можна зазначити, що на момент скринінгу концентрація 25(OH)D майже у всіх досліджуваних хворих була розцінена як недостатність ВД і середні значення цього показника становили в пацієнтів групи I $24,1 \pm 4,3$ нг/мл, груп II і III $25,2 \pm 5,4$ нг/мл і $24,9 \pm 5,1$ відповідно. При цьому в кожній із груп (група I – 4 (12%), група II - 6(14%), група III – 5 (11%) декілька досліджуваних мали цифри, що визначали наявність у хворих дефіциту ВД (рис. 4.2).

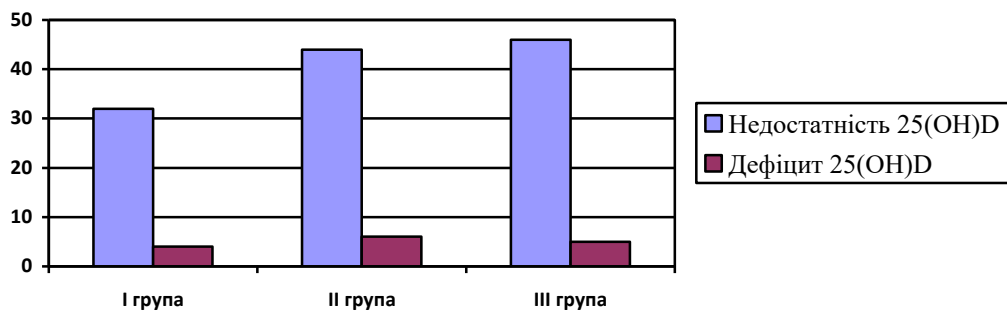


Рис. 4.2 Розподіл кількості хворих (%) у групах I, II і III залежно від недостатності/дефіциту 25(OH)D у крові на етапі скринінгу

При проведенні аналізу рівня в крові ВД у групі I не було визначено вірогідної різниці між даними на етапі скринінгу та щодобово в післяопераційному періоді. Протягом усього періоду спостереження, 72 години після проведення оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі в пацієнтів з надлишковою масою тіла цифри 25(OH)D у сироватці крові майже не змінювалися, незважаючи на проведену операцію та інтенсивну терапію, становили $24,4 \pm 4,6$ нг/мл, $24,2 \pm 4,7$ нг/мл і $24,1 \pm 4,2$ нг/мл у хворих груп I, II і III відповідно, і були майже ідентичними середнім стартовим значенням.

У свою чергу, у групі II на фоні додаткового введення колекальциферолу після визначення на етапі скринінгу факту недостатності/дефіциту ВД, визначалася позитивна динаміка вмісту цього показника в сироватці крові. Так, на першу добу післяопераційного періоду концентрація ВД у крові в досліджуваних групи II була $32,1 \pm 2,2$ нг/мл, що

було вірогідно ($p < 0,05$) у 1,5 вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище цифр цього показника в пацієнтів групи I.

На другий і третій дні перебування в стаціонарі визначалася ідентична картина. Так, рівень ВД у крові в досліджуваних групи II був $32,2 \pm 1,9$ нг/мл і $32,1 \pm 1,7$ нг/мл відповідно, що було вірогідно ($p < 0,05$) у 1,5 вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище цифр цього показника в пацієнтів групи I. При цьому в жодного досліджуваного не було зафіксовано цифр 25(OH)D у крові, які б свідчили про дефіцитний стан.

При проведенні аналізу динаміки вмісту в сироватці крові ВД у пацієнтів групи III була визначена ідентична групі II картина, але в переважної кількості хворих цей показник був декілька вищим. Так, рівень ВД у крові був $33,6 \pm 2,1$ нг/мл, $33,1 \pm 2,4$ нг/мл і $32,9 \pm 2,2$ нг/мл на 1-у, 2-у і 3-ю добу проведення інтенсивної терапії відповідно, що було вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 вище середніх стартових значень і вірогідно ($p < 0,05$) вище цифр цього показника в пацієнтів групи I. При цьому в жодного досліджуваного не було зафіксовано цифр 25(OH)D у крові, які б свідчили про дефіцитний стан.

Таким чином, можна відзначити, що додаткове введення колекациферолу у відповідь на визначення на етапі скринінгу у хворих з надлишковою масою тіла, яким планується проведення планового оперативного втручання з приводу первинної вентральної грижі та проведення періопераційного періоду за ERAS-протоколом, сприяє позитивній динаміці вмісту 25(OH)D у крові, що є важливим елементом покращення метаболічних змін, викликаних недостатністю/дефіцитом ВД, покращує прогноз цієї категорії пацієнтів, і робить можливим адекватну реалізацію програми прискореного одужання.

Також можна відзначити, що при визначенні на етапі скринінгу в пацієнтів з ІМТ 25,0 – 29,9 недостатності/дефіциту ВД, можна стверджувати про наявність підвищеного вмісту жирової тканини в організмі, кількість якої є набагато більшою, ніж при стандартних випадках при надлишкової

масі тіла, завдяки заміщенню м'язової тканини, тобто наявність у хворих саркопенічного ожиріння.

Ураховуючи отримані дані, з метою більш глибокого вивчення метаболічних змін, які не були визначені в пацієнтів на етапі скринінгу при використанні стандартного передопераційного діагностичного алгоритму, необхідним стало вивчення динаміки паратгормону в крові у всіх досліджуваних.

Відомо, що паратиреоїдний гормон має велике значення в регулюванні рівня кальцію та фосфору, підтримки їх стабільного рівня в організмі, стабілізуючи їх рівень у позаклітинній рідині. Його виділення відбувається за принципом зворотного зв'язку, його концентрація в крові залежить від кількості кальцію, фосфору магнію, вітамінів А і Д. При цьому вторинний гіперпаратиреоз, який спостерігається в пацієнтів з ожирінням при відсутності хронічної ниркової недостатності або інших соматичних захворюваннях, може розглядатися як наслідок тривало існуючого дефіциту ВД [123].

Даними багатьох дослідників доведено, що рівень 25(ОН)D у крові зворотно пропорційний концентрації ПТГ, що дозволяє вважати вторинний гіперпаратиреоз прямим наслідком дефіциту ВД при ожирінні, при цьому особливе значення приділяється тривалості підвищення ІМТ, тобто патогенетичну значимість у цьому випадку має саме хронічна недостатність ВД [144,146,159].

Біла Ж.Є. та співавт. у 2013 році в журналі «Эффективная фармакотерапия» оприлюднили результати дослідження, результатами якого доведено, що при значеннях 25(ОН)D менш ніж 30 нг/мл вірогідне зниження абсорбції кальцію в кишківнику супроводжується підвищенням секреції ПТГ [157].

Ураховуючи роль ПТГ у кальцієво-фосфорному обміні, а також дані літературних джерел, у яких доведена безпосередня залежність його

концентрації від цифр ВД у крові, ми проаналізували концентрацію ПТГ у сироватці пацієнтів груп I, II і III в динаміці (табл. 4.4, рис. 4.3).

Таблиця 4.4

Динаміка рівня ПТГ у крові в пацієнтів груп I, II і III

Рівень ПТГ, пг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	114,3±13,6 пг/мл		
1 доба п/о періоду	112,9±13,8	79,2±8,9*°	65,6±8,1*°
2 доба п/о періоду	112,1±12,6	77,4±7,1*°	64,9±9,6*°
3 доба п/о періоду	111,8±14,2	77,1±5,9	65,2±7,4*°

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до середнього стартового рівня;

° $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до цифр контрольної групи

При аналізі даних таблиці 4.4, можна відмітити, що на момент скринінгу цифри ПТГ у крові у всіх досліджуваних хворих перевищували референсний інтервал – 15,0 – 65,0 пг/мл - у 2 рази від верхньої межі нормальних значень і становили відповідно 112,4±12,2 пг/мл, 116,7±14,6 пг/мл і 113,8±14,1 пг/мл у групах I, II і III, при цьому середній стартовий його рівень було визначено 114,3±13,6 пг/мл.

У подальшому в групі I на 1-у, 2-у і 3-тю добу перебування в стаціонарі цей показник становив 112,9±13,8 пг/мл, 112,1±12,6 пг/мл і 111,8±14,2 пг/мл відповідно, що майже співпадало із середніми стартовими його цифрами.

У свою чергу, у групі II було визначено зменшення концентрації ПТГ у крові в пацієнтів вірогідно ($p < 0,05$) у 1,5 рази від середнього стартового рівня та вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 раза від цифр щодобово в групі I протягом усього періоду обстеження з тенденцією до зниження від 1-го до 3-го днів післяопераційного періоду. Так, цифри рівня в сироватці цього гормону становили 79,2±8,9 пг/мл, 77,4±7,1 пг/мл і 77,1±5,9 пг/мл на 1-й, 2-й та 3-й

дні лікування відповідно, перевищуючи верхню межу нормальних значень на 20%.

У групі III було визначено зменшення концентрації ПТГ у крові в пацієнтів вірогідно ($p < 0,05$) у 2 рази від середнього стартового рівня та вірогідно ($p < 0,05$) у 2 рази від цифр щодобово в групі I протягом усього періоду обстеження. Так, цифри рівня в сироватці цього гормону становили $65,6 \pm 8,1$ пг/мл, $64,9 \pm 9,6$ пг/мл і $65,2 \pm 7,4$ пг/мл на 1-й, 2-й та 3-й дні проведення інтенсивної терапії. При цьому, на відміну від концентрації ПТГ у сироватці крові, у пацієнтів групи II, у групі III майже 50% хворих мали цифри цього гормону в крові, які були інтерпретовані як норма (на 10-15% менш ніж верхня межа нормальних значень), що може бути обумовлено додатковим призначення до лікувального алгоритму ERAS-протоколу D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату.

Можна передбачити, що додаткове введення джерела фосфатів вчинило дію за принципом зворотного зв'язку, тобто на збільшення рівня фосфатів крові знизилася секреція ПТГ.

Таким чином, можна зробити висновок, що у хворих, які надходять до стаціонару з приводу планового оперативного втручання з надлишковою масою тіла при абдомінальному типі жиророзподілу в анамнезі більш ніж 10 років в переважній кількості випадків, на момент скринінгу, визначається недостатність/ дефіцит вітаміну Д з відповідними метаболічними змінами, які є наслідками вторинного гіперпаратиреозу, а саме порушеннями кальцієво-фосфорного обміну.

При цьому збільшення концентрації лептину в крові сприяє виникненню інсулінорезистентності, що посилює порочне коло змін в організмі при ожирінні та робить менш перспективним реалізацію програми прискороного одужання.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в таких роботах:

Diachenko HD, Volkova Y. Dynamics of leptin, insulin resistance, parathyroid hormone, 25(OH)D in the implementation of the eras-protocol in patients of surgical profile. SR:MS. 2020 Sep 30;5(38):15-23. doi:10.15587/2519-4798.2020.213824

РОЗДІЛ 5. Аналіз динаміки рівня фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла

Ураховуючи діагноз пацієнтів, залучених до дослідження, а саме первинна вентральна грижа великих/ гігантських розмірів, та їх контингент, зокрема наявність надлишкової маси тіла, ІМТ 25,0 – 29,9 більш ніж 10 років, і приймаючи до уваги результати, отримані в розділі 4 – гіперлептинемія, інсулінорезистентність, недостатність/дефіцит вітаміну Д і вторинний гіперпаратиреоз з передбаченими метаболічними змінами в організмі, важливим вектором подальших досліджень став пошук порушення функціонального стану м'язової тканини, по-перше, як структурного елементу передньої черевної стінки, і, по-друге - з приводу даних, отриманих при оцінці хворих у післяопераційному періоді за тестом Bidway, за шкалами Cook and Palma та Aldrete, показником кількості днів, проведених у стаціонарі після операції, та випадків успішної/невдалої ERAS-програми – як індикатора м'язової сили та швидкості.

В останні роки все частіше оприлюднюються результати досліджень, які присвячені ролі ВД у саркопенії – зменшенні маси та сили скелетних м'язів як внаслідок дегенеративних процесів. Вітамін Д впливає на м'язову силу, розмір і диференціювання м'язових волокон, нервово-м'язові характеристики [181]. Також доведений зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та м'язово-скелетним болем, а також неспецифічним болем у спині [182]. О. Gendelman і співавт. у 2015 році повідомили відповідно результатам власних досліджень про наявність нервової гіперчутливості, яка викликана дефіцитом 25(OH)D, із частотою розповсюдженого больового синдрому в 20% випадках [158].

Необхідно відзначити й те, що порушення нормального функціонування нервово-м'язового апарату може бути обумовлено зниженням рівня D-гормону, оскільки проведення нервових імпульсів з

рухових нервів на поперечно-смугасті м'язи та скоротність останніх є Са- залежними процесами. Отже, ВД регулює метаболізм кальцію в м'язовій тканині й тим самим контролює акт скорочення та розслаблення м'язів, що доведено багатьма дослідженнями у вигляді позитивної кореляції між м'язовою силою та концентрацією ВД [144,167,168,180].

Таким чином, можна відзначити, що недостатність/дефіцит вітаміну Д визначає зменшення м'язової сили, особливо в проксимальних групах м'язів, труднощі при ходьбі, дегенерацію м'язових волокон (саркопенію), розвиток нервово-м'язового дефіциту з подальшими порушеннями ходи, втрати стабільності тіла в просторі, порушення рівноваги [187].

Результатами досліджень Bruyere O. 2018 році було доведено, що зниження концентрації 25(OH)D у сироватці крові на 10 нг/мл призводить до збільшення частоти розвитку саркопенії в 1,5 раза протягом наступних 5 років. При цьому, провідним висновком цих авторів був факт, що баланс між ВД і ПТГ є ключовим регулятором м'язової сили: ПТГ здатний модулювати роботу м'язової тканини через збільшення внутрішньоклітинного кальцію [192].

Важливим фактом для повноцінного розуміння патогенетичних змін, які відбуваються в організмі хворих, залучених до дослідження, є дані, отримані у 2013 році Kim T.N., Choi K.M., які довели, що вікова атрофія м'язів зазвичай починає проявлятися з 40 років, спочатку із середньою швидкістю 8% за десятиріччя, а з 70 років у середньому по 15% [210].

Ураховуючи найбільш розповсюджені, за даними багатьох авторів, причини саркопенії або «енергетичної хвороби» – зниження фізичної активності, гормональні зміни, ІР, оксидативний стрес (хронічне запалення на фоні абдомінального типу накопичення жиру) – важливим елементом, який регулює патогенетичну направленість цього процесу, є визначення ролі мітохондрій [121].

Так, існують лише два провідних фактори, що впливають на функцію м'язових мітохондрій: вік і фізична активність [126]. При цьому жорстка

кореляція біоенергетики та саркопенії демонструється прямим впливом співвідношення: швидкість синтезу АТФ/поглинання кисню на швидкість ходи [123].

Так як фізичне тренування і їх вплив на організм здорової людини залежать від стану м'язів, зокрема й дихальної мускулатури, у пацієнтів після проведеного оперативного втручання рухова активність за патогенетичними змінами прирівнюється до процесу фізичного навантаження в здорових, саме тому будь-які негативні зміни у фізіологічному стані м'язів є перешкодою до реалізації програми прискореного одужання після планових операцій.

Ураховуючи, що адаптаційні можливості організму в багатьох випадках визначаються характером і станом енергетичного обміну, особливе значення має вирішення питання їх оптимізації при визначенні в пацієнтів саркопенічного ожиріння. Так як у розділах № і 4 власних досліджень нами було визначено наявність у хворих груп I, II і III на етапі скринінгу недостатності/дефіциту ВД, гіперлетинемії, ІР при абдомінальному типі розподілу жирової тканини на фоні лише надлишкової маси тіла за вимірним ІМТ, безперечно, можна стверджувати про накопичення жиру в пацієнтів саме за рахунок зниження м'язової маси. Отримані нами дані обґрунтували й вектор подальших досліджень, а саме визначення рівня адаптації досліджуваних і їх енергетичного потенціалу на вихідному рівні, що безпосередньо пов'язане з можливістю реалізації ERAS-протоколу.

Відомо, що фосфор бере участь в утворенні нуклеїнових кислот, нуклеотидів, фосфоліпідів та інших з'єднань, бере участь у запасу та передачі енергії, у ферментативних процесах, стимулює скорочення м'язів і необхідний для підтримки активності нейронів. Близько 70-80% фосфору в організмі пов'язано з кальцієм, формуючи каркас кісток і зубів, 10% знаходиться в м'язах і близько 1% в нервовій тканині. Частина, що залишилася, міститься у всіх клітинах організму в якості запасу енергії. У нормі близько 1% всього фосфору знаходиться в крові [164,169,171].

Так, як одними із основних чинників, що регулюють фосфорний обмін, є паратгормон (знижує рівень фосфору за допомогою активації його виведення нирками); 1,25 (ОН) 2D (підвищує рівень фосфору за допомогою активації всмоктування фосфатів у кишківнику, а недостатність/дефіцит - навпаки), тобто активний ВД є необхідним для інтестинального поглинання фосфату [170], важливим для прогнозування можливості реалізації програми прискореного одужання в пацієнтів груп I, II і III стало визначення вмісту фосфатів (неорганічні сполуки фосфору) у крові як на етапі скринінгу, так і в перші три доби післяопераційного періоду (табл. 5.1, рис. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка рівня фосфатів у крові в пацієнтів груп I, II і III

Рівень фосфатів, ммоль/л	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	1,08±0,19 ммоль/л		
1 доба п/о періоду	1,10±0,22	1,20±0,26	1,42±0,08
2 доба п/о періоду	1,10±0,21	1,19±0,24	1,42±0,09*°
3 доба п/о періоду	1,09±0,18	1,21±0,19	1,45±0,08*°

Примітка: * p<0,05 – вірогідна різниця по відношенню до середнього стартового рівня;

° p<0,05 – вірогідна різниця по відношенню до цифр контрольної групи

При аналізі даних таблиці 5.1, можна відмітити, що на момент скринінгу цифри середні фосфатів у крові у всіх досліджуваних хворих знаходилися в діапазоні референсних значень, при цьому мінімальні значення цього показника в групах I, II і III становили 0,91 ммоль/л, 0,89 ммоль/л і 0,87 ммоль/л, а максимальні – 1,25 ммоль/л, 1,29 ммоль/л і 1,25 ммоль/л відповідно, середня стартова концентрація була 1,08±0,19 ммоль/л.

У подальшому в групі I протягом перших трьох діб проведення інтенсивної терапії за класичною програмою прискореного одужання для хворих з первинним вентральними грижами цифри цього показника майже не відрізнялися від скринінгованих і становили 1,10±0,22 ммоль/л, 1,10±0,21 ммоль/л і 1,09±0,18 ммоль/л на 1-й, 2-й ф 3-й день лікування відповідно.

Ураховуючи динаміку фосфатемії в пацієнтів цієї групи можна зробити висновок, що само по собі оперативне втручання, протокол анестезії та періопераційної терапії не чинять вплив на метаболізм фосфору в організмі.

У свою чергу, у досліджуваних групи II, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу) щоденно, середні показники фосфатемії були декілька іншими. Так, на 1-у добу перебування в стаціонарі рівень фосфатів у сироватці крові в них був $1,1 \pm 0,26$ ммоль/л, що на 10% було вище, ніж на етапі скринінгу та в пацієнтів групи I. На 2-у і 3-ю добу перебування в стаціонарі динаміка цього показника була ідентичною і його цифри становили $1,19 \pm 0,24$ ммоль/л і $1,21 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно. При цьому була визначена більша порівняно з групою I розбіжність між min-тах цифрами досліджуваного маркера.

Зовсім інша клініко-діагностична картина спостерігалася у хворих групи III, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу) щоденно та розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину у день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення. Так, на першу добу проведення інтенсивної терапії, концентрація фосфатів у крові в них становила $1,42 \pm 0,13$ ммоль/л, що було на 24% вище ніж цифри фосфатемії на етапі скринінгу та на 1 добу лікування в пацієнтів групи I.

У подальшому на 2-й і 3-й дні перебування в стаціонарі концентрація фосфатів у сироватці крові становила $1,42 \pm 0,09$ ммоль/л і $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л,

що було вірогідно ($p < 0,05$) вище від середнього стартового рівня та вірогідно ($p < 0,05$) вище від рівня цього показника цифр щодобово в групі I.

При порівнянні динаміки фосфатемії в досліджуваних груп II і III було відзначено перевищення середніх їх значень на 20%, при цьому, якщо в групі II у жодного пацієнта не було визначено цифр рівня фосфатів у крові, які були б на верхній межі референсних значень, тобто 1,45 ммоль/л, то на відміну від цього, у групі III у 30% хворих показники фосфатів у крові перетинали вищу межу нормальних значень.

Таким чином, можна зробити висновок, що додаткове введення колекальциферолу пацієнтам з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років з визначеними на етапі передопераційного скринінгу недостатністю/дефіцитом ВД позитивно впливає на метаболізм фосфату в організмі, а додаткове призначення ще й донатора фосфатів робить його більш стабільним і тривалим.

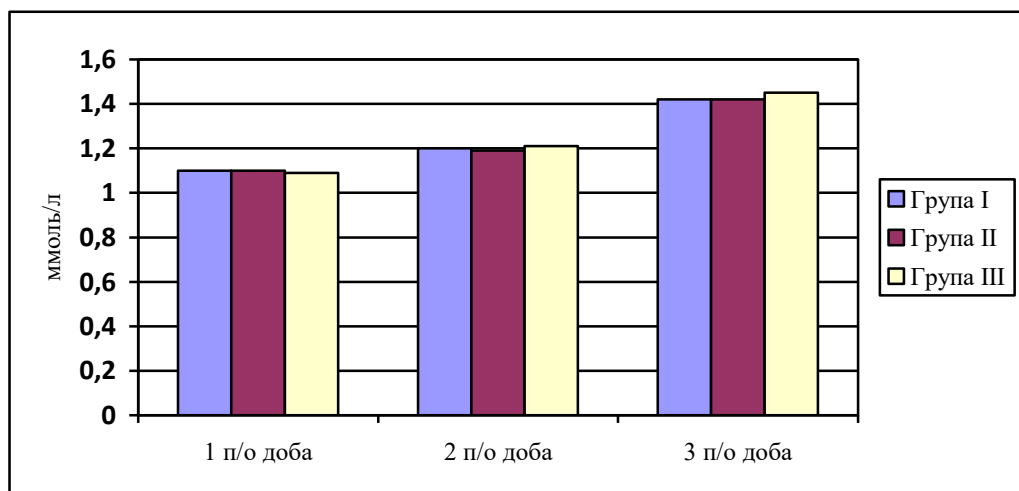


Рис. 5.1 Розподіл кількості хворих (%) в група I, II і III залежно від рівня фосфатемії

Ураховуючи той факт, що загальна потреба у фосфаті не може бути спрогнозована за його рівнем у сироватці через те, що фосфат пересувається між численними компонентами організму, де концентрація сумарного фосфору складається з неорганічного фосфору (фосфати) і фосфору головних фосфорорганічних сполук (АТФ і 2,3 ДФГ), та приймаючи до

уваги наявність, за попередніми даними, у досліджуваних можливого розвитку саркопенічного ожиріння, важливим є визначення в пацієнтів енергетичного потенціалу клітин та рівня адаптації, який є сумарним критерієм взаємодії енергетичного потенціалу та функціональних можливостей хворого.

Відомо, що здійснення м'язової діяльності є потужним енергозалежним процесом. Безпосередньо для м'язового скорочення використовується тільки енергія макроергічних зв'язків АТФ, запас якої в м'язових волокнах обмежений (його вистачає на виробництво механічної роботи м'язів протягом декількох секунд). Тому принципове значення для енергетичного забезпечення м'язової діяльності відіграють різні механізми ресинтезу АТФ [175].

Ураховуючи, що D-фруктозо-1,6-дифосфат бере участь у проміжному етапі гліколізу, у терапевтичних дозах взаємодіє з клітинною мембраною еритроцитів, полегшує засвоєння клітинами плазматичного калію та підвищує в них рівень 2,3-дифосфогліцерату, стимулює процес насичення тканин киснем за рахунок підвищення вироблення 2,3-ДФГ в еритроцитах і підвищення рівня АТФ, покращує обмін глюкози за інсулін-незалежним механізмом, ми проаналізували розподіл хворих у групах I, II і III залежно від якості та структури рухової активності та взаємодії фізичних (рухових) навантажень у післяопераційному періоді та серцево-судинної системи (табл. 5.2). Для визначення оціночних характеристик ми використовували такі параметри, як ЧСС (менше/більше 90 ударів за хвилину), темп ходьби та довжину шляху в метрах. Оскільки, за даними таблиці 3.2.13, розділ 3, у кожній із груп пацієнтів була кількість хворих, які рухалися менш ніж 8 годин на добу, що унеможливило реалізацію програми прискореного одужання (загальна кількість у групі I, II і III 12 (38%), 8(18%) і 6(13%) досліджуваних відповідно), і кількість хворих, які рухалися більш ніж 8 годин на добу, що дало змогу успішно виконати ERAS-програму (загальна кількість у групі I, II і III 20 (63%), 36(82%) і 40(87%) досліджуваних

відповідно), у визначенні якості та структури рухової активності (ходи) брали участь лише ті пацієнти, у яких ERAS-протокол був виконаний.

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика показників рухової активності (ходи) у хворих груп I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми

	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
	1 п/о доба 16 (50%)	1 п/о доба 28 (64%)	1 п/о доба 36 (78%)
ЧСС _{сер.} >90/хв.	9 (56%)	10 (36%)	1 (3%)
ЧСС _{сер.} <90/хв.	7 (44%)	18 (64%)	35 (97%)
Темп ходи повільний	4 (25%)	1 (3%)	0
Темп ходи уповільнений	10 (63%)	16 (58%)	12 (33%)
Темп ходи довільний	2 (12%)	11 (39%)	24 (67%)
Темп ходи прискорений	-	-	-
Темп ходи швидкий	-	-	-
	2 п/о доба 20 (62%)	2 п/о доба 36 (82%)	2 п/о доба 40 (87%)
ЧСС _{сер.} >90/хв.	8 (40%)	6 (16%)	0
ЧСС _{сер.} <90/хв.	12 (60%)	30 (84%)	40 (100%)
Темп ходи повільний	2 (10%)	0	0
Темп ходи уповільнений	12 (60%)	16 (45%)	5 (12%)
Темп ходи довільний	6 (30%)	20 (55%)	35 (88%)
Темп ходи прискорений	-	-	-
Темп ходи швидкий	-	-	-
	3 п/о доба 24 (75%)	3 п/о доба 42 (95%)	3 п/о доба 46 (100%)
ЧСС _{сер.} >90/хв.	4 (17%)	2 (5%)	0
ЧСС _{сер.} <90/хв.	20 (8%)	40 (95%)	46 (100%)
Темп ходи повільний	0	0	0
Темп ходи уповільнений	8 (33%)	10 (26%)	2 (4%)
Темп ходи довільний	16 (67%)	30 (74%)	44 (96%)
Темп ходи прискорений	-	-	-
Темп ходи швидкий	-	-	-

Точками контролю були перша, друга та третя доба післяопераційного періоду. Так, у групі I, де реалізація програми прискореного одужання була успішною в 63% хворих, на перший день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму (хода, самообслуговування) прискорена ЧСС_{сер.} (діапазон вимірювань 8:00 – 20:00 щодня) >90/хв. була визначена в 56% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 25% з них рухалися повільно, 63% і 12% уповільнено та довільно відповідно.

У групі II, де реалізація програми прискореного одужання була успішною у 81% хворих, на перший день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 36% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 3% з них рухалися повільно, 58% і 39% уповільнено і довільно відповідно.

У групі III, де реалізація програми прискореного одужання була успішною в 96% хворих, на перший день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 3% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 33% і 67% уповільнено і довільно відповідно.

При проведенні аналізу даних, отриманих при визначенні рухової активності в післяопераційному періоді та її впливу на ЧСС протягом активної частки першої доби проведення інтенсивної терапії було визначено покращення показників, що характеризують активуючу діяльність у пацієнтів груп II і III в порівнянні з групою I (рис. 5.2) і показників, що відтворюють реакцію серцево-судинної системи на ці дії (рис. 5.3).

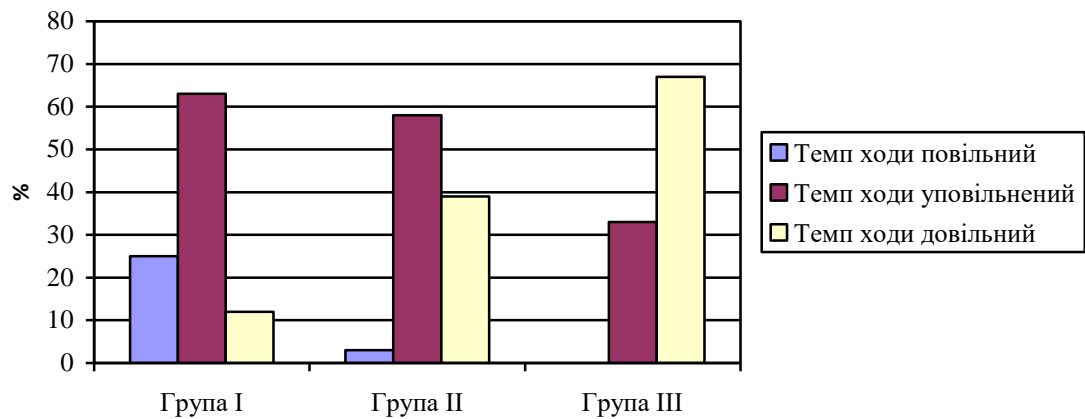


Рис. 5.2 Розподіл кількості хворих (%) в групах I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показників рухової активності (ходи) на 1-у добу лікування.

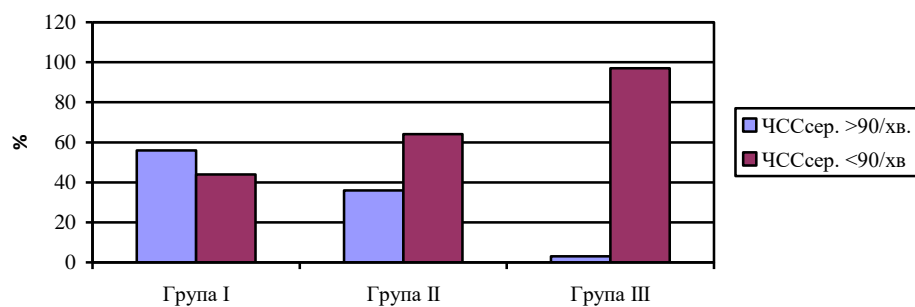


Рис. 5.3 Розподіл кількості хворих (%) у групах I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показника ЧСС_{сер.} на 1-у добу лікування.

Як можна бачити на рис. 5.2, при проведенні аналізу інтенсивності ходи, при порівнянні отриманих даних у всіх досліджуваних ми спостерігали явний перерозподіл за кількістю хворих у кожній із груп від повільного темпу до довірливого темпу ходи, тобто в пацієнтів групи I, які отримували періопераційну терапію за класичним алгоритмом, активність рухів була більш повільною, у групі II з додатковим введенням колекальциферолу переважна кількість хворих рухалася більш довірливо (1/3 довірливо), а в III групі, де додатково пацієнти отримували як колекальциферол, так і розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі

гідрату, 2/3 з них пересувалися в умовах стаціонару довільно. При цьому в групах I і II кількість хворих, які реагували на переміщення по палаті та коридору прискореним темпом, серцевих скорочень було 56% і 36% відповідно (рис. 5.3), що відбувалося, можливо, завдяки впливу екстра введеного колекальциферолу на покращення нервово-м'язової провідності. в групі III лише у 1 (3%) пацієнтів було визначено підвищення ЧСС більш ніж 90/хв., що, безперечно, було досягнуто завдяки додаткового введення ним донаторів фосфору та підвищення за рахунок цього енергетичного потенціалу організму.

У свою чергу, у групі I, на другий день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму прискорена ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 40% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 10% з них рухалися повільно, 60% і 30% уповільнено та довільно відповідно.

У групі II, на другий день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 16% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи у зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 45% і 55% уповільнено та довільно відповідно.

У групі III, на другий день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 0% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 12% і 88% уповільнено та довільно відповідно.

При проведенні аналізу даних, отриманих при визначенні рухової активності в післяопераційному періоді та її впливу на ЧСС протягом активної частки другої доби проведення інтенсивної терапії, було визначено

покращення показників, що характеризують активовану діяльність у пацієнтів груп II і III порівняно з групою I (рис. 5.4) і показників, що відтворюють реакцію серцево-судинної системи на ці дії (рис. 5.5).

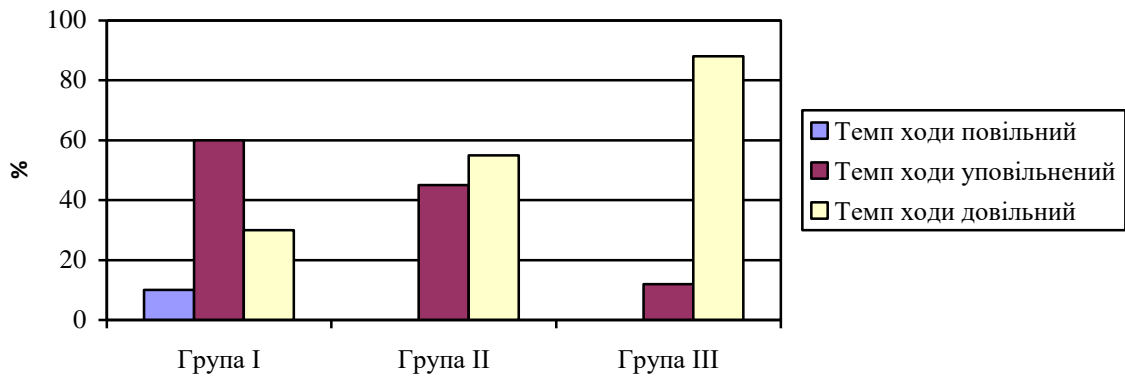


Рис. 5.4 Розподіл кількості хворих (%) у група I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показників рухової активності (ходи) на 2-у добу лікування.

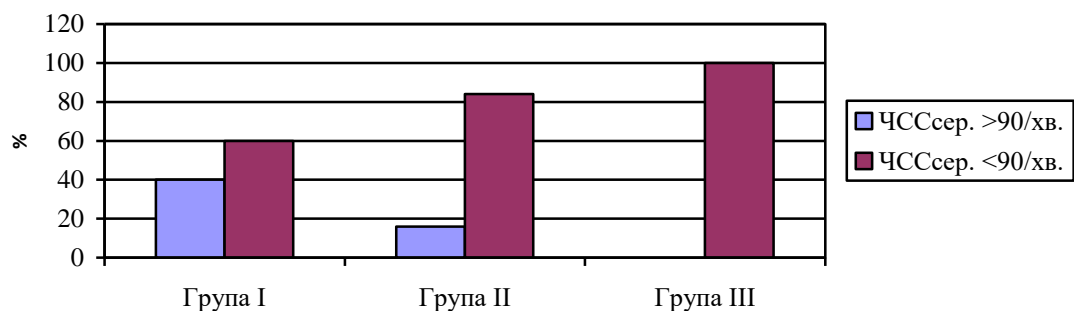


Рис. 5.5 Розподіл кількості хворих (%) у групах I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показника ЧСС_{сер.} на 2-у добу лікування.

Як можна бачити на рис. 5.4, при проведенні аналізу інтенсивності ходи при порівнянні отриманих даних у всіх досліджуваних на 2-й день післяопераційного періоду ми спостерігали явний перерозподіл за кількістю хворих у кожній із груп від повільного темпу до довірливого темпу ходи, тобто в пацієнтів групи I, які отримували періопераційну терапію за

класичним алгоритмом, активність рухів була більш повільною, у групі II з додатковим введенням колекальциферолу переважна кількість хворих рухалася більш довільно (1/2 довільно), а в III групі, де додатково пацієнти отримували як колекальциферол, так і розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, 3/4 з них пересувалися в умовах стаціонару довільно. При цьому в групах I і II кількість хворих, які реагували на переміщення по палаті та коридору прискореним темпом, серцевих скорочень було 40% і 16% відповідно (рис. 5.5), що відбувалося, можливо, завдяки впливу екстра введеного колекальциферолу на покращення нервово-м'язової провідності. У групі III в жодного з пацієнтів не було визначено підвищення ЧСС більш ніж 90/хв., що, безперечно, було досягнуто завдяки додатковому введенню ним донаторів фосфору та підвищенню за рахунок цього енергетичного потенціалу організму.

У подальшому, на 3-й день лікування, у групі I під час здійснення обов'язкового рухового режиму прискорена ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 17% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 33% і 67% уповільнено та довільно відповідно. У групі II, на 3-й день перебування в стаціонарі під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 5% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 26% і 74% уповільнено та довільно відповідно. У групі III, на третій післяопераційний день під час здійснення обов'язкового рухового режиму ЧСС_{сер.} >90/хв. була визначена в 0% пацієнтів, які мали змогу бути активними та вільно пересуватися більш ніж 8 годин/добу. При цьому розподіл щодо темпу ходи в зазначених досліджуваних був такий: 0% з них рухалися повільно, 4% і 96% уповільнено та довільно відповідно. При проведенні аналізу даних, отриманих при визначенні рухової активності на

третій день спостереження та її впливу на ЧСС протягом активної частки другої доби проведення інтенсивної терапії було визначено покращення показників, що характеризують активовану діяльність у пацієнтів груп II і III порівняно з групою I (рис. 5.6) і показників, що відтворюють реакцію серцево-судинної системи на ці дії (рис. 5.7).

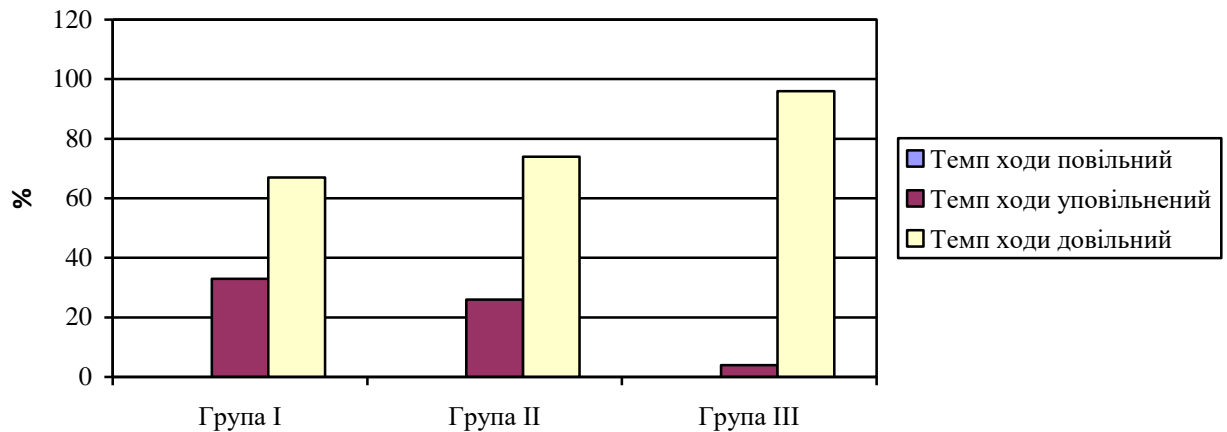


Рис. 5.6 Розподіл кількості хворих (%) у групах I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показників рухової активності (ходи) на 3-ю добу лікування.

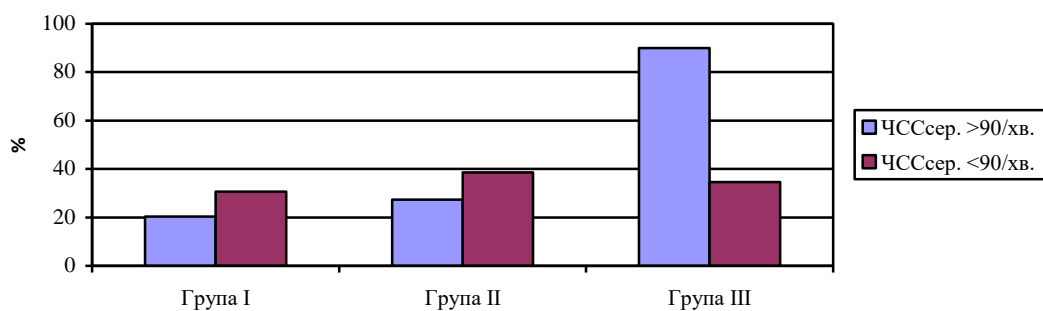


Рис. 5.7 Розподіл кількості хворих (%) у групах I, II і III з успішною реалізацією ERAS-програми залежно від показника ЧСС_{сер.} на 3-ю добу лікування.

При цьому в групах I і II кількість хворих, які реагували на переміщення по палаті та коридору прискореним темпом серцевих скорочень, було 17% і 5% відповідно (рис. 5.7), що відбувалося, можливо,

завдяки впливу екстра введеного колекальциферолу на покращення нервово-м'язової провідності. У групі III в жодного з пацієнтів не було визначено підвищення ЧСС більш ніж 90/хв., що, безперечно, було досягнуто завдяки додатковому введенню ним донаторів фосфору та підвищенню за рахунок цього енергетичного потенціалу організму.

Важливим також виявилось спостереження за темпом відновлення ходи щодобово на фоні певних пристосувальних змін з боку серцево-судинної системи в пацієнтів кожної із груп (група I - рис. 5.8, група II – рис. 5.9, група III – рис. 5.10).

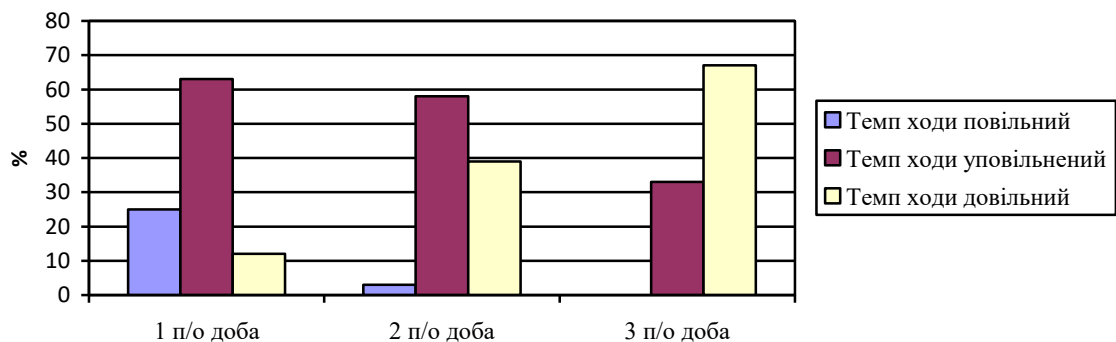


Рис. 5.8 Розподіл кількості хворих (%) щодобово в групі I за темпом активності рухів (хода).

При аналізі даних діаграми 5.8, можна спостерігати в досліджуваних групі I прискорення темпу рухів, які вони виконували не менш ніж 8 годин/добу з обов'язковим виконанням дій щодо самообслуговування за схемою:

- Темп повільний – 1-й, 2-й, 3-й день – 25%, 10%, 0% хворих відповідно, тобто кожен день їх кількість зменшувалася у 2 рази;
- Темп уповільнений - 1-й, 2-й, 3-й день – 63%, 60%, 33% хворих відповідно, тобто перші 2 доби їх кількість не змінювалася, на 3-й день лікування зменшилася вдвічі;
- Темп довольний - 1-й, 2-й, 3-й день – 12%, 30%, 67% хворих відповідно, тобто кожен день їх кількість збільшувалася у 2 рази;

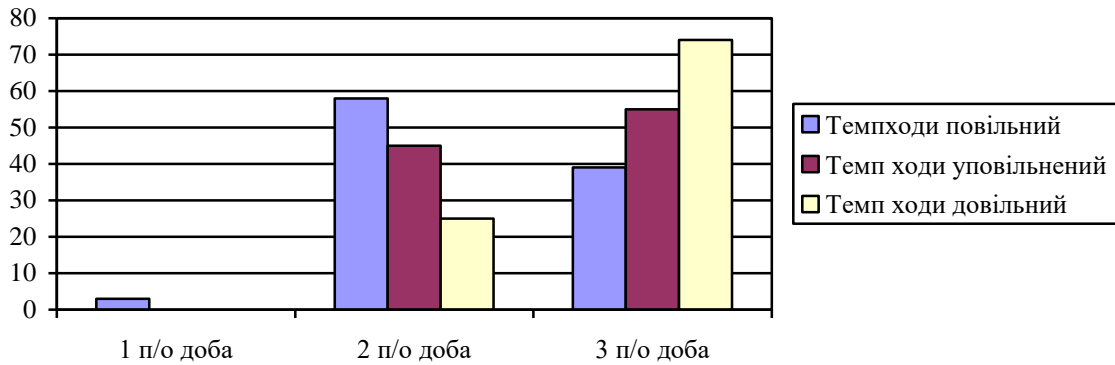


Рис. 5.9 Розподіл кількості хворих (%) щодобово в групі II за темпом активності рухів (хода).

При аналізі даних діаграми 5.9, можна спостерігати в досліджуваних групі II прискорення темпу рухів, які вони виконували не менш ніж 8 годин/добу з обов'язковим виконанням дій щодо самообслуговування за схемою:

- Темп повільний – 1-й, 2-й, 3-й день – 3%, 0%, 0% хворих відповідно, тобто майже всі з них протягом всього періоду спостереження рухалися швидше, ніж пацієнти групи I;
- Темп уповільнений - 1-й, 2-й, 3-й день – 58%, 45%, 26% хворих відповідно, тобто кожен день післяопераційного періоду швидкість рухів як уповільнена була з тенденцією до зниження щодобово майже на 20%;
- Темп довільний - 1-й, 2-й, 3-й день – 39%, 55%, 74% хворих відповідно, тобто кожен день післяопераційного періоду швидкість рухів як довільна була з тенденцією до збільшення щодобово майже на 20%;

У свою чергу, при аналізі даних діаграми 5.10. можна спостерігати в досліджуваних групі III прискорення темпу рухів, які вони виконували не менш ніж 8 годин/добу з обов'язковим виконанням дій щодо самообслуговування за схемою:

- Темп повільний – 1-й, 2-й, 3-й день – 0%, 0%, 0% хворих відповідно, тобто із самого початку після операційного періоду їх рухова активність була більш інтенсивною, ніж у групах I і II;
- Темп уповільнений - 1-й, 2-й, 3-й день – 33%, 12%, 4% хворих відповідно, тобто лише 1/3 з них взагалі рухалися уповільнено та тільки на 1-й післяопераційний день, потім, на 2-й і 3-й дні дослідження їх кількість була мінімальною внаслідок перерозподілу в більш інтенсивний темп;
- Темп довірливий - 1-й, 2-й, 3-й день – 67%, 88%, 96% хворих відповідно, тобто із самого початку післяопераційного періоду 2/3 з них відразу рухалися довірливо, на 2-й день – $\frac{3}{4}$, на 3-й – майже всі з них мали максимальну рухову активність.

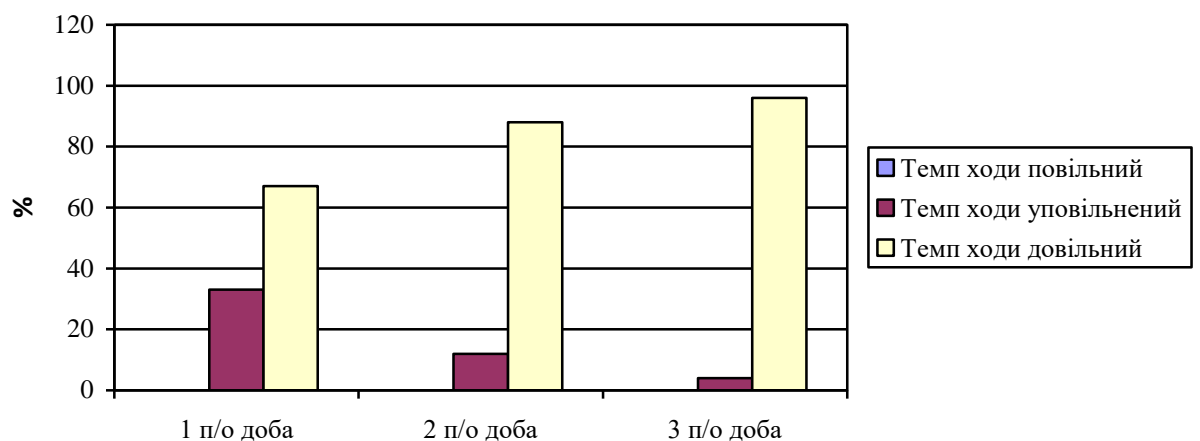


Рис. 5.10 Розподіл кількості хворих (%) щодобово в групі III за темпом активності рухів (хода).

При цьому найбільш позитивною в групі III була й характеристика щодо тривалості рухів, навіть деякі хворі рухалися впродовж 8 годин з перервою лише на прийом їжі.

Беручи до уваги отримані дані, та при співставленні них з динамікою ЧСС у всіх досліджуваних, а саме той факт, що в групі III у жодного з

пацієнтів не було визначено підвищення ЧСС більш ніж 90/хв. порівняно з показовою 1-ю і 2-ю добою перебування в стаціонарі, де підвищення цифр зазначеного показника визначалося в 56% і 36% та 40% і 16% хворих відповідно в групах I і II, можна стверджувати, що в досліджуваних групи III відбувалася більш прискорена адаптація щодо відновлення організму в післяопераційному періоді, що, як було зазначено вище, відбувалося завдяки призначенню розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу із швидкістю 10 мл на хвилину в день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення. Для зазначених хворих обов'язкова рухова активність не менш ніж 8 годин/добу не сприймалась організмом як інтенсивне фізичне навантаження, оскільки додаткове введення джерела фосфатів чинило позитивний вплив на їх енергетичний потенціал.

Ураховуючи вищенаведене, а також необхідність статистично підтвердити цей факт з метою надання вірогідних практичних рекомендацій, ми дослідили в пацієнтів груп I, II і III на 1-й, 2-й і 3-й дні проведення інтенсивної терапії рівень адаптації шляхом розрахунку адаптаційного потенціалу організму за методом Баєвського Р.М. у модифікації Берсеневої А.П. (1997) (табл. 5.2)

Таблиця 5.2

Адаптаційний потенціал у хворих груп I, II і III

	Група I n = 32			Весь п/о період
	1 п/о доба	2 п/о доба	3 п/о доба	
<2 – адаптація задовільна	8 (25%) хворих 1,9±0,2	8 (25%) хворих 1,98±0,1	14 (44%) хворих 1,96±0,1	2,96±0,2
2,1 – 3,2 – напруження адаптації	10 (31%) хворих 2,78±0,4	10 (31%) хворих 2,97±0,2	10 (31%) хворих 3,1±0,1	
3,21-4,3 – незадовільна адаптація	14 (44%) хворих 3,98±0,3	14 (44%) хворих 4,1±0,2	8 (25%) хворих 3,92±0,2	

>4,3 зрив адаптації	0	0	0	
Бали – тип адаптації	Група II n = 44			
	1 п/о доба	2 п/о доба	3 п/о доба	Весь п/о період
<2 – адаптація задовільна	20 (45%) хворих	20 (45%) хворих	18 (41%) хворих	2,75±0,2
2,1 – 3,2 – напруження адаптації	10 (23%) хворих	14 (32%) хворих	18 (41%) хворих	
3,21-4,3 – незадовільна адаптація	14 (32%) хворих	10 (23%) хворих	8 (18%) хворих	
>4,3 зрив адаптації	0	0	0	
	Група III n = 46			
	1 п/о доба	2 п/о доба	3 п/о доба	Весь п/о період
<2 – адаптація задовільна	26 (57%) хворих 1,82±0,04	40 (87%) хворих 1,74±0,06	42 (91%) хворих 1,71±0,02	2,17±0,07*
2,1 – 3,2 – напруження адаптації	14 (30%) хворих 2,4±0,09	6 (13%) хворих 2,3±0,1	4 (9%) хворих 2,3±0,18	
3,21-4,3 – незадовільна адаптація	6 (13%) хворих 3,28±0,07	0	0	
>4,3 зрив адаптації	0	0	0	

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до загального показника адаптаційного потенціалу груп I і II;

При проведенні аналізу даних, отриманих при визначенні адаптаційного потенціалу у хворих груп I, II і III протягом 1-го, 2-го і 3-го днів післяопераційного періоду були визначені вірогідні ($p < 0,05$) залежності між спроможністю пацієнтів виконувати ERAS-програму та складовими інтенсивної терапії.

Так, при підрахуванні загальної кількості балів показника адаптаційного потенціалу за весь період спостереження в пацієнтів групи III було визначено вірогідну ($p < 0,05$) відмінність від груп I і II, при цьому між групами I і II статистично значущої різниці визначено не було, цифри їх

загальних показників становили $2,96 \pm 0,2$ балів і $2,75 \pm 0,2$ балів відповідно, що вказувало на напруження адаптації організму в пацієнтів цих груп протягом усього періоду спостереження. На відміну від цього, у групі III загальні цифри цього показника становили $2,17 \pm 0,07$ балів, що визначалося як задовільна адаптація.

Також важливим є аналіз динаміки рівня адаптаційного потенціалу в кожній із груп, що дає можливість отримати цінну інформацію щодо відповідності комплексу інтенсивної терапії вимогам, які передбачені прогнозом у відповідності того контингенту хворих і нозології захворювання (рис. 5.11 – 5.13).

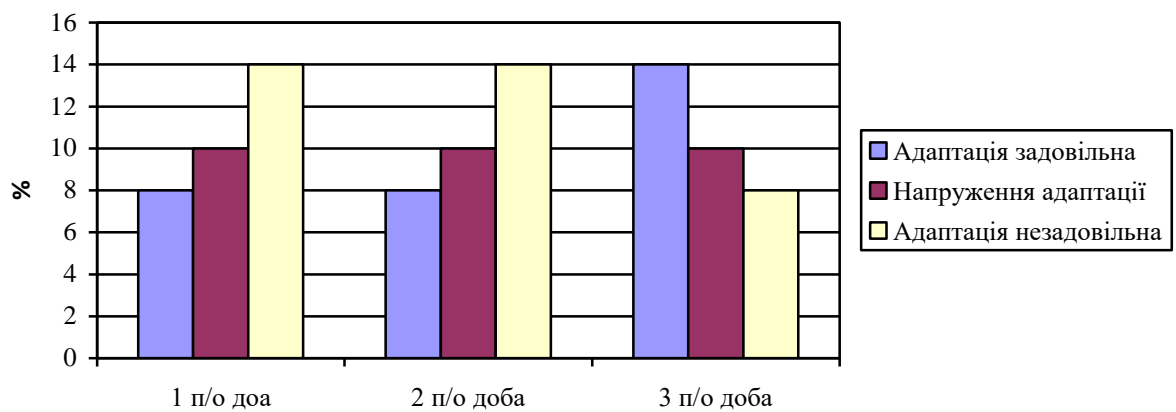


Рис. 5.11 Розподіл кількості хворих групи I за рівнем адаптації протягом 3-х діб післяопераційного періоду.

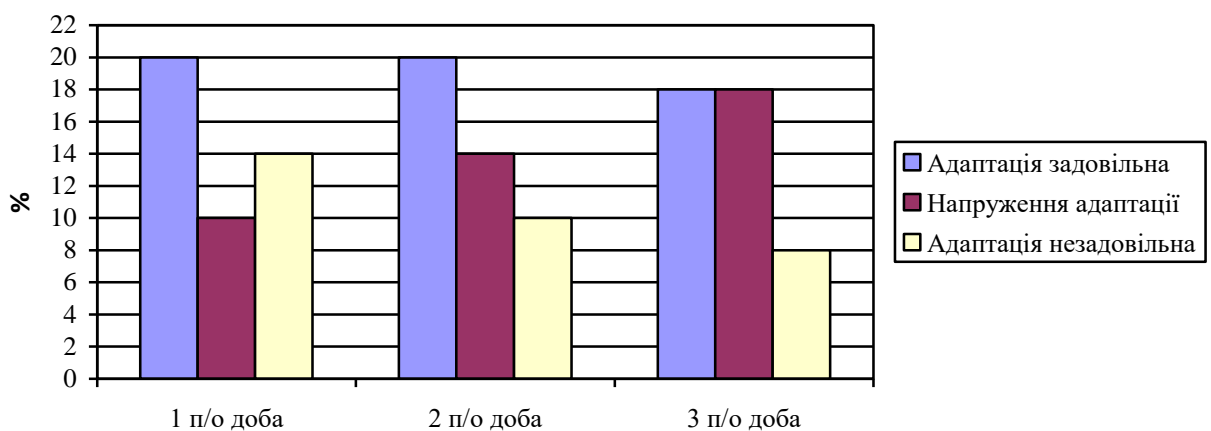


Рис. 5.12 Розподіл кількості хворих групи II за рівнем адаптації протягом 3-х діб післяопераційного періоду.

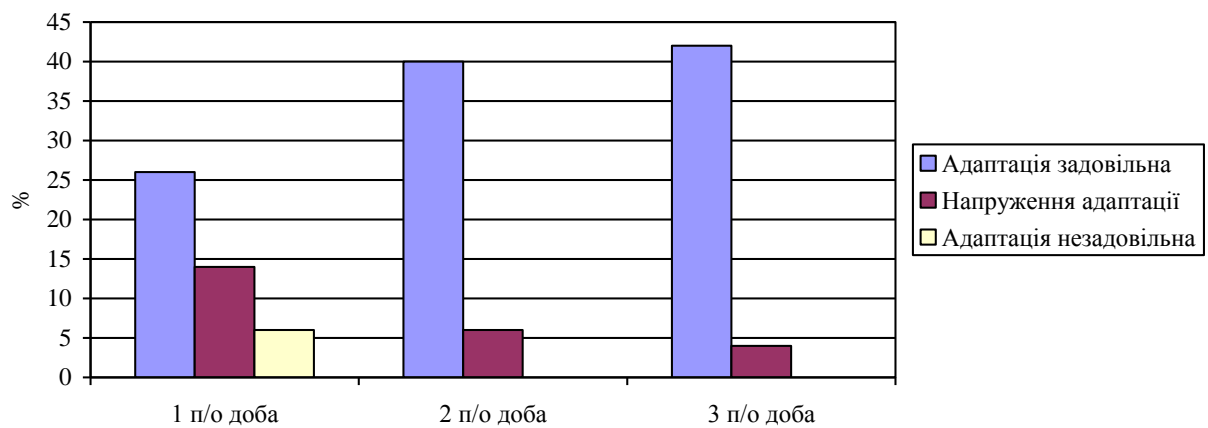


Рис. 5.13 Розподіл кількості хворих групи III за рівнем адаптації протягом 3-х діб післяопераційного періоду.

При проведенні аналізу відсоткового співвідношення хворих у групі I з відповідною кількістю балів, що характеризують адаптацію як *задовільна/напруження/незадовільна*, можна відзначити, що перші 48 годин післяопераційного періоду внутрішній перерозподіл за типом потенціалу не відрізнявся та визначався відповідно у 25%/31%/44% пацієнтів і мав загальну характеристику як «напруження адаптації». На 3-й день проведення інтенсивної терапії перерозподіл *задовільна/напруження/незадовільна* в них I був дещо кращим, 44%/31%/25%, однак загалом у досліджуваних протягом усього періоду спостереження адаптаційний потенціал усієї групи як сумарний показник хворих був на рівні напруження адаптаційних можливостей організму.

При проведенні аналізу відсоткового співвідношення хворих у групі II з відповідною кількістю балів, що характеризують адаптацію як *задовільна/напруження/незадовільна*, можна відзначити, що на перший день лікування, коли розподіл був 45%/23%/32%, майже 1/3 пацієнтів мала незадовільні адаптаційні можливості, однак, на відміну від групи I (25%), задовільна адаптація організму була визначена в 45% з них. На 2-й день і 3-й

задовільна адаптація організму була визначена в 45% з них. На 2-й день і 3-й перебування в стаціонарі позитивна динаміка була визначена лише між характеристиками *напруження/незадовільна*, що складало відповідно 32% і 23% та 41% і 18% відповідно. При цьому загальний адаптаційний потенціал усієї групи як сумарний показник хворих був на рівні напруження адаптаційних можливостей організму протягом усього періоду спостереження.

Цікавим виявилось відсоткове співвідношення хворих у групі III у вигляді різко позитивної динаміки його цифр кожен наступну добу проведення інтенсивної терапії. Так, на 1-й день лікування співвідношення адаптаційної характеристики як

задовільна/напруження/незадовільна було в 135, 30% і 57% пацієнтів відповідно, на 2-й день – 0%, 13% і 87%, на 3-й – 0%, 9% і 91% досліджуваних. Ураховуючи, що саме в цій групі хворих загальні цифри адаптаційного потенціалу $2,17 \pm 0,07$ балів були вірогідно ($p < 0,05$) меншими, ніж у групах I і II на фоні досить малої розбіжності між цифрами у варіаційному ряді хворих щодобово, можна стверджувати про більш вдалий із запропонованих варіантів періопераційної терапії, який, безперечно, сприяє реалізації програми прискореного одужання та може бути використаний у рутинній практиці.

Таким чином, можна зробити висновок, що важливим елементом, який сприяє прискореному відновленню в післяопераційному періоді за умов наявності в пацієнта саркопенічного ожиріння, є рівень фосфатемії, який опосередковано є можливим фактором прогнозування енергетичного потенціалу клітин організму. Додаткове призначення фосфатовмісних препаратів у період, коли від пацієнти потребують рухової активності, зокрема й під час реалізації ERAS-протоколу у хворих з надлишковою масою тіла після планових оперативних втручань, у яких під час скринінгу визначається недостатність/дефіцит ВД, є важливим елементом алгоритму лікування хворого, оскільки порушення вмісту ВД викликає метаболічні

зсуви, які в 100% випадках передбачають порушення обміну фосфору в організмі.

Також слід відзначити, що при визначенні в передопераційному періоді в пацієнтів з підвищеним ІМТ недостатності/дефіциту ВД є мотиваційним моментом щодо його додаткового призначення. При цьому, якщо хворий потребує планової операції, яку можна відкласти на будь-який час, важливою є якомога довша корекція рівня ВД в організмі. Цей час потрібен для відновлення вторинних змін, викликаних зниженим рівнем ВД.

Важливим також є той факт, що при наявності лише невеликих коливань ІМТ, наприклад, як у досліджуваної когорти пацієнтів, 25,0-29,9, але з тривалим анамнезом даних змін маси тіла, виявлення недостатності/дефіциту ВД в організмі, може бути діагностичним критерієм розвитку саркопенії, тобто зниження м'язової маси, і розвитку ожиріння, тобто саркопенічного ожиріння з відповідними метаболічними змінами. Отже, якщо у хворого є зниження кількості ВД в організмі, збільшений ІМТ, але незначно, для підтвердження розвитку саркопенічного ожиріння важливим є визначення цифр лептинемії та рівня інсулінорезистентності.

У свою чергу, для розуміння глибини метаболічних змін у такого контингенту пацієнтів необхідним є також вимір концентрації ПТГ у крові.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в таких роботах:

Diachenko HD, Volkova Y. Dynamics of phosphate level and adaptation potential in the implementation of the eras-protocol in overweight patients with a surgical profile. RS Global-World Science. 2020 Sep 8;7(59):1-7. doi:10.31435/rsglobal_ws/30092020/7199

РОЗДІЛ 6. Розробка алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю надлишковою масою тіла. Обговорення та узагальнення результатів власних спостережень

Так як завжди розробка та застосування будь-яких змін до традиційного комплексу лікувальних заходів у клінічних умовах повинні бути патогенетично обґрунтованими, ми провели аналіз отриманих у розділах 3, 4, 5 даних з віддаленими показниками якості життя у всіх досліджуваних пацієнтів. На етапі скринінгу, за 10 діб перед оперативним втручанням, усі пацієнти, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, після роз'яснення мети та завдань дослідження, самостійно заповнили загальний опитувальник-анкету SF-36 у спеціально відведеному кабінеті в присутності автора дисертаційної роботи, у разі виникнення труднощів опитуваним давалися пояснення. усього було заповнено 138 опитувальників.

Для оцінки якості даних при заповненні анкети SF-36 підраховували кількість пропущених питань, частку пацієнтів, які відповіли не менше ніж на 50% питань. Анкети були заповнені повністю в переважній більшості випадків: варіантів з пропущеними даними, зіпсованими або незрозуміло визначеними відповідями було 11,6%, тобто 16 пацієнтів з 138. Таким чином, для подальшої участі в дослідженні були обрані 122 хворих (група I – 36, група II – 44, група III – 46), у яких встановлено високу якість даних при заповненні опитувальника SF-36 (табл.6.1).

Після перевірки всіх анкет на якість заповнення вони піддалися статистичній обробці. Ураховуючи, що інструмент опитувальника SF-36 складається з 36 питань, які формують 8 шкал (табл. 2.2.5.6) і показники кожної шкали варіюють від 0 і до 100 балів, де 100 представляє повне здоров'я, визначали *інтегральний показник якості життя* - сумарний індекс оцінки хворим свого стану. При аналізі була використана інструкція щодо обробки даних, отриманих за допомогою опитувальника SF-36 (додаток 1).

Другий етап оцінювання відбувався під час активного амбулаторно візиту (телефонний дзвінок) на 30 добу після проведення оперативного втручання (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Показники якості життя за шкалою SF-36
у хворих груп I, II і III на етапі скринінгу (за 10 діб до операції)**

Показники якості життя	Група I n = 32		Група II n = 44		Група III n = 46	
	Скринінг	Амб. візит	Скринінг	Амб. візит	Скринінг	Амб.візит
Фізичне функціонування <i>Physical Functioning (PF)</i>	76,2±9,7	87,6±6,9	77,4±5,9	94,4±5,1*	74,8±7,2	93,2±6,1*
Рольове фізичне функціонування <i>Role Physical (RP)</i>	88,7±7,1	92,9±5,6	86,2±6,9	94,1±7,1	86,9±8,1	92,7±6,4
Шкала болю <i>Bodily Pain (BP)</i>	89,2±7,6	91,1±5,3	90,8±6,1	90,2±4,9	90,4±6,2	90,6±5,2
Загальний стан здоров'я - <i>General Health (GH)</i>	72,6±7,1	84,2±5,8	71,6±5,9	90,4±6,1*	72,9±8,2	90,8±7,1*
Шкала життєздатності <i>Vitality (VT)</i>	73,1±5,6	84,2±7,4	72,9±4,7	91,6±4,4*	74,3±6,2	90,8±5,1*
Шкала соціального функціонування <i>Social Functioning (SF)</i>	88,1±6,7	92,2±4,9	87,4±7,1	91,8±6,3	89,2±6,2	91,4±5,1
Рольове емоційне функціонування <i>Role Emotional (RE)</i>	82,6±7,4	81,9±8,2	80,9±7,4	82,1±6,8	80,7±9,1	82,1±7,6
Психологічне здоров'я - <i>Mental Health (MH)</i>	75,8±4,1	82,4±5,7	76,1±4,9	88,2±3,6*	75,7±4,4	88,6±4,1*

Примітка:* $p < 0,05$ – вірогідна різниця по відношенню до показника на етапі скринінгу

При проведенні аналізу даних, отриманих при статистичній обробці результатів підрахунку балів шкали SF-36 за відповідним алгоритмом, нами були визначені вірогідні ($p < 0,05$) відмінності за 50% показників, при цьому вони стосувалися як показників фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я.

Так, при порівнянні цифр критерію PF у пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому ($76,2 \pm 9,7$ балів) та амбулаторному ($87,6 \pm 6,9$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці. При цьому, незважаючи на перевищення середніх цифр балів, що характеризують фізичне функціонування на 10% через місяць після операції від стартових значень, можна вважати цей показник значуще незмінним до/після операції.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри PF становили $77,4 \pm 5,9$ балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показника фізичного функціонування становили $94,4 \pm 5,1$ балів, що достовірно ($p < 0,05$) перевищували їх стартові значення та свідчило про покращення в пацієнтів цієї групи можливості виконувати фізичне навантаження протягом свого звичайного дня.

У групі III на етапі скринінгу показник PF дорівнював $74,8 \pm 7,2$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника фізичного функціонування дорівнювали $93,2 \pm 6,1$ балів, що було достовірно ($p < 0,05$) вищим за вихідні його цифри.

Також слід зазначити, що цифри PF у пацієнтів груп II і III на 30-у добу спостереження були майже на ідентичному рівні, $94,4 \pm 5,1$ балів і $93,2 \pm 6,1$ балів відповідно. Таким чином, можна відзначити, що додаткове введення до стандартного протоколу періопераційної інтенсивної терапії в пацієнтів з надлишковою масою тіла з тривалістю збільшеного ІМТ більш ніж 10 років, які мали первинну вентральну грижу і яких планувалося залучити до програми прискореного післяопераційного одужання (ERAS) колекальциферолу чинило позитивний вплив на показник фізичного компоненту здоров'я – фізичне функціонування (можливість виконувати фізичне навантаження протягом свого звичайного дня). При цьому додаткове введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату

не впливало на цей показник якості життя в пацієнтів у віддалені терміни (30 днів після операції).

У свою чергу, при порівнянні цифр критерію RP у пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому ($88,7 \pm 7,1$ балів) і амбулаторному ($92,9 \pm 5,6$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри RP становили $86,2 \pm 6,9$ балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показника рольового фізичного функціонування становили $94,1 \pm 7,1$ балів, що достовірно не відрізнялося від стартових.

Аналогічна динаміка спостерігалася і в групі III. Так, на етапі скринінгу показник RP дорівнював $86,9 \pm 8,1$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих в групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника рольового фізичного функціонування дорівнювали $92,7 \pm 6,4$ балів, що вірогідно не відрізнялося від вихідних.

Таким чином, слід зазначити, що на фізичну спроможність виконувати свою професійну або домашню роботу взагалі, тобто на звичайний режим життя, не було визначено вірогідного впливу додатково призначених компонентів періопераційної інтенсивної терапії. Цей факт можна пояснити тим, що ті зміни рівня ВД у крові всіх досліджуваних на етапі скринінгу – середній стартовий рівень $24,7 \pm 4,9$ нг/мл – на момент виникнення потреби хворих у плановому оперативному втручанні ще не вчинили саме таких метаболічних змін в організмі, які б могли зашкодити повсякденному життю, і, відповідно, не мали явних симптомів.

При проведенні статистичної обробки критерію BP була визначена ідентична клінічна динаміка. Так, у пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на

скринінговому ($89,2 \pm 7,6$ балів) і амбулаторному ($91,1 \pm 5,3$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри ВР становили $90,8 \pm 6,1$ балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показника інтенсивності болю становили $90,2 \pm 4,9$ балів, що достовірно не відрізнялося від стартових.

Аналогічна динаміка спостерігалася і в групі III. Так, на етапі скринінгу показник ВР дорівнював $90,4 \pm 6,2$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника інтенсивності болю дорівнювали $90,6 \pm 5,2$ балів, що вірогідно не відрізнялося від вихідних.

Таким чином, слід зазначити, що, ураховуючи хірургічну патологію, з якою хворі звернулися до стаціонару (первинна вентральна грижа), яка не супроводжується виразним больовим синдромом, а має переважні скарги на анатомічні та деколи функціональні порушення організму, показник інтенсивності больового синдрому мав майже однаковий показник як до, так і після проведення операції (на 30-у добу). Так, як його цифри у переважної кількості пацієнтів на етапі скринінгу знаходилися досить близько від максимально допустимих, тобто больовий синдром був невираженим, або відсутнім взагалі, то і через місяць після операції не асоціювався з наявним.

У свою чергу, при порівнянні цифр критерію GH у пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому ($72,6 \pm 7,1$ балів) і амбулаторному ($84,2 \pm 5,8$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці. При цьому, незважаючи на перевищення середніх цифр балів, що характеризують фізичне функціонування на 10% через місяць після операції від стартових значень, можна вважати цей показник значуще незмінним до/після операції.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри GH становили $71,6 \pm 5,9$ балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після

проведення оперативного втручання цифри показника загального здоров'я становили $90,4 \pm 6,1$ балів, що достовірно ($p < 0,05$) перевищували їх стартові значення та свідчило про покращення в пацієнтів цієї групи суб'єктивної оцінки свого здоров'я.

У групі III на етапі скринінгу показник GH дорівнював $72,9 \pm 8,2$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника загального стану здоров'я дорівнювали $90,8 \pm 7,1$ балів, що було достовірно ($p < 0,05$) вищим за вихідні його цифри.

Також слід відмітити, що цифри GH у пацієнтів груп II і III на 30-у добу спостереження були майже на ідентичному рівні, $90,4 \pm 6,1$ балів і $90,8 \pm 7,1$ балів відповідно. Таким чином, можна зазначити, що додаткове введення до стандартного протоколу періопераційної інтенсивної терапії в пацієнтів з надлишковою масою тіла з тривалістю збільшеного ІМТ більш ніж 10 років, які мали первинну вентральну грижу і яких планувалося залучити до програми прискореного післяопераційного одужання (ERAS) колекальциферолу чинило позитивний вплив на показник фізичного компоненту здоров'я – його загальний стан (суб'єктивного оцінювання досліджуваними свого здоров'я). При цьому додаткове введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату не впливало на цей показник якості життя в пацієнтів у віддалені терміни (30 діб після операції).

При проведенні загальної оцінки складових шкали SF-36, які характеризують фізичний компонент здоров'я, можна відзначити, що додаткове призначення колекальциферолу при первинному визначенні недостатності/дефіциту ВД в організмі через 40 днів призначення за відповідним алгоритмом – перші 10 діб лікувальна доза 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря – вірогідно підвищує фізичну спроможність хворих та їх загальне самопочуття, що робить

зазначений компонент періопераційної інтенсивної терапії важливим у віддаленому прогнозуванні і якості життя.

У свою чергу, додаткове призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, урахуваючи клінічні дані, описані нами в розділах 3, 4 і 5 власних досліджень, впливає на організм лише тільки під час дії препарату та не має віддаленого позитивного ефекту, що робить його призначення важливим при плануванні ведення хворого за ERAS-програмою та не має сенсу при очікуванні віддалених наслідків.

При порівнянні цифр критерію VT у пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому ($73,1 \pm 5,6$ балів) і амбулаторному ($84,2 \pm 7,4$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці. При цьому, незважаючи на перевищення середніх цифр балів, що характеризують фізичне функціонування на 10% через місяць після операції від стартових значень, можна вважати цей показник значуще незмінним до/після операції.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри VT становили $72,9 \pm 4,7$ балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показника життєвої активності становили $91,6 \pm 4,4$ балів, що достовірно ($p < 0,05$) перевищували їх стартові значення та свідчило про покращення в пацієнтів цієї групи показника суб'єктивної оцінки настрою, енергійності, життєвих сил.

У групі III на етапі скринінгу показник VT дорівнював $74,3 \pm 6,2$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника життєвої активності дорівнювали $90,8 \pm 5,1$ балів, що було достовірно ($p < 0,05$) вищим за вихідні його цифри.

Також слід зазначити, що цифри VT у пацієнтів груп II і III на 30-у добу спостереження були майже на ідентичному рівні, $91,6 \pm 4,4$ балів і $90,8 \pm 5,1$ балів відповідно. Таким чином, можна зазначити, що додаткове введення до стандартного протоколу періопераційної інтенсивної терапії в пацієнтів з

надлишковою масою тіла з тривалістю збільшеного ІМТ більш ніж 10 років, які мали первинну вентральну грижу і яких планувалося залучити до програми прискореного післяопераційного одужання (ERAS) колекальциферолу чинило позитивний вплив на показник психологічного компоненту здоров'я – життєву активність (суб'єктивної оцінки настрою, енергійності, життєвих сил). При цьому додаткове введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату не впливало на цей показник якості життя в пацієнтів у віддалені терміни (30 діб після операції).

Аналогічна динаміка спостерігалася й при статистичному аналізі критерію МН. Так, при порівнянні його цифр пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому (75,8±4,1 балів) і амбулаторному (82,4±5,7 балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці.

у групі II за 10 днів до операції середні цифри МН становили 76,1±4,9 балів, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показника психічного здоров'я становили 88,2±3,6 балів, що достовірно ($p < 0,05$) перевищували їх стартові значення та свідчило про покращення в пацієнтів цієї групи загального показника позитивних емоцій, настрою, наявності/відсутності депресії.

У групі III на етапі скринінгу показник МН дорівнював 75,7±4,4 балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показника психічного здоров'я дорівнювали 88,6±4,1 балів, що було достовірно ($p < 0,05$) вищим за вихідні його цифри.

Також слід зазначити, що цифри МН у пацієнтів груп II і III на 30-у добу спостереження були майже на ідентичному рівні, 88,2±3,6 балів і 88,6±4,1 балів відповідно. Таким чином, можна зазначити, що додаткове введення до стандартного протоколу періопераційної інтенсивної терапії в пацієнтів з надлишковою масою тіла з тривалістю збільшеного ІМТ більш ніж 10 років, які мали первинну вентральну грижу і яких планувалося

залучити до програми прискороного післяопераційного одужання (ERAS) колекальциферолу, чинило позитивний вплив на показник психологічного компоненту здоров'я – психічне здоров'я (загальний показник позитивних емоцій, настрою, наявності/відсутності депресії). При цьому додаткове введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату не впливало на цей показник якості життя в пацієнтів у віддалені терміни (30 днів після операції).

У свою чергу, при порівнянні цифр критеріїв SF і RE в пацієнтів групи I, яким проводився стандартний комплекс лікувальних заходів у періопераційному періоді, на скринінговому ($88,1 \pm 6,7$ балів і $82,6 \pm 7,4$ балів) і амбулаторному ($92,2 \pm 4,9$ балів і $81,9 \pm 8,2$ балів) візитах не було визначено статистично достовірної різниці.

У групі II за 10 днів до операції середні цифри SF і RE становили $87,4 \pm 7,1$ балів і $80,9 \pm 7,4$ балів відповідно, що вірогідно не відрізнялося від цифр у групі I. Через 30 днів після проведення оперативного втручання цифри показників соціального функціонування та рольового емоційного функціонування становили $91,8 \pm 6,3$ балів і $82,1 \pm 6,8$ балів відповідно, що достовірно не відрізнялося від стартових.

Аналогічна динаміка спостерігалася і в групі III. Так, на етапі скринінгу показники SF і RE дорівнювали $89,2 \pm 6,2$ балів і $80,7 \pm 9,1$ балів, що вірогідно не відрізнялося від його цифр у хворих у групах I і II. На амбулаторному візиті середні значення показників соціального функціонування та рольового емоційного функціонування дорівнювали $91,4 \pm 5,1$ балів і $82,1 \pm 7,6$ балів, що вірогідно не відрізнялося від вихідних.

Таким чином, слід зазначити, що на фізичну спроможність виконувати свою професійну або домашню роботу взагалі, тобто на емоційну та фізичну спроможність спілкуватися з іншими та емоційну спроможність людини займатися професійною роботою або працювати вдома, не було визначено вірогідного впливу додатково призначених компонентів періопераційної інтенсивної терапії. Цей факт можна пояснити тим, що ті зміни рівня ВД у

крові всіх досліджуваних на етапі скринінгу – середній стартовий рівень $24,7 \pm 4,9$ нг/мл – на момент виникнення потреби хворих у плановому оперативному втручанні ще не вчинили саме таких метаболічних змін в організмі, які б могли зашкодити повсякденному життю, і, відповідно, не мали явних клінічних симптомів.

Ураховуючи отримані дані, можна зазначити, що шкала SF-36 є потужним способом оцінювання віддалених наслідків призначення додаткових компонентів інтенсивної терапії. При розумінні фармакокінетики/фармакодинаміки препаратів, які призначаються з певним патогенетичним обґрунтуванням, і беручи до уваги метаболічні зміни в організмі, які є відомими в передопераційному періоді, при використанні зазначеної шкали нам вдалося виокремити ті додаткові складові лікувального алгоритму, які безпосередньо впливають на ефект швидкого одужання після планової операції, і ті, що чинять позитивний вплив на віддалені наслідки і є значущими в процесі прогнозування. Також важливим виявився скринінг пацієнтів не менш ніж як за 10 діб перед плановою операцією, так є можливість відкорегувати метаболічні зміни та покращити результати лікування.

Так, як фактором, який у цілому впливав на прогноз лікування, був склад інтенсивної терапії, ми зібрали в таблиці 6.2 перелік показників, які вірогідно змінювалися під час спостереження – 1-й, 2-й і 3-й дні лікування, і співставили їх зі складовими лікувальних комплексів, які отримували хворі груп I, II і III (табл. 6.3)

Таблиця 6.2

Показники, які мали вірогідні ($p < 0,05$) відмінності протягом періоду спостереження у хворих груп I, II і III

Індекс НОМА-ІР	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	3,8±0,7		
1 доба п/о періоду	3,8±0,8	3,1±0,6	2,9±0,4
2 доба п/о періоду	3,8±0,4	2,9±0,4°	2,9±0,1*°

3 доба п/о періоду	3,8±0,6	2,9±0,1*°	2,9±0,1*°
Рівень 25(OH)D, нг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	24,7±4,9 нг/мл		
1 доба п/о періоду	24,4±4,6	32,1±2,2*°	33,65±2,1*°
2 доба п/о періоду	24,2±4,7	32,2±1,9*°	33,1±2,4*°
3 доба п/о періоду	24,1±4,2	32,1±1,7*°	32,9±2,2*°
Рівень ПТГ, пг/мл	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	114,3±13,6 пг/мл		
1 доба п/о періоду	112,9±13,8	79,2±8,9*°	65,6±8,1*°
2 доба п/о періоду	112,1±12,6	77,4±7,1*°	64,9±9,6*°
3 доба п/о періоду	111,8±14,2	77,1±5,9	65,2±7,4*°
Показники якості життя за шкалою SF-36, бали (амбулаторний візит)	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Фізичне функціонування <i>Physical Functioning (PF)</i>	76,2±9,7/ 87,6±6,9	77,4±5,9\ 94,4±5,1*	74,8±7,2/ 93,2±6,1*
Загальний стан здоров'я - <i>General Health (GH)</i>	72,6±7,1/ 84,2±5,8	71,6±5,9/ 90,4±6,1*	72,9±8,2/ 90,8±7,1*
Шкала життєздатності <i>Vitality (VT)</i>	73,1±5,6/ 84,2±7,4	72,9±4,7/ 91,6±4,4*	74,3±6,2/ 90,8±5,1*
Психологічне здоров'я - <i>Mental Health (MH)</i>	75,8±4,1/ 82,4±5,7	76,1±4,9/ 88,2±3,6*	75,7±4,4/ 88,6±4,1*
Адаптаційний потенціал, бали	Група I n = 32	Група II n = 44	Група III n = 46
Середній стартовий рівень	2,02±0,09 балів		
Весь п/о період	2,96±0,2	2,75±0,2	2,17±0,07*

При проведенні узагальнюючого аналізу отриманих даних можна відзначити, що найбільш удалим алгоритмом періопераційної інтенсивної терапії був варіант додатків до стандартного протоколу в пацієнтів групи III. Так, як основною метою дослідження були умови реалізації програми прискореного одужання (ERAS) після планового оперативного втручання з приводу стандартної малотравматичної операції (пластика передньої черевної стінки з приводу первинної вентральної грижі), важливим і, навіть, переломним моментом була спроможність хворих виконувати адекватну фізичну рухову активність не менш ніж 8 годин/добу з повною можливістю до самообслуговування. Саме призначення екзогенного донатора фосфатів –

структурних елементів енергетичного запасу організму – дало можливість рухатися без надмірних зусиль, зберігаючи при цьому адекватну реакцію серцево-судинної системи (ЧСС).

Таблиця 6.3

Варіанти алгоритмів інтенсивної терапії в періопераційному періоді у хворих груп I, II і III

	Алгоритми інтенсивної терапії
Група I n = 32	Стандартний ERAS-протокол, розроблений для планового хірургічного лікування хворих з первинними вентральними грижами
Група II n = 44	Стандартний ERAS-протокол, розроблений для планового хірургічного лікування хворих з первинними вентральними грижами + за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – призначення 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря.
Група III n = 46	Стандартний ERAS-протокол, розроблений для планового хірургічного лікування хворих з первинними вентральними грижами + за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності ВД – концентрація в крові < 30 нг/мл – призначення 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д + розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину у день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення

Однак додаткове введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину на день операції о 8:00 ранку й 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення максимально реалізувало свій позитивний вплив на наслідки перебігу післяопераційного періоду саме під час введення, тобто потребувало стаціонарних умов перебування пацієнта.

У свою чергу, додаткове призначення 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря дало можливість повільно, з позитивною динамікою та з позитивним лікувальним ефектом покращити стан досліджуваних хворих через тривалий – 30 діб після операції – термін спостереження. Це дало змогу покращити загальний стан хворих (зниження клінічних проявів підвищеного рівня в крові ПТГ, а також симптомів, які класично відчувають хворі на недостатність/дефіцит ВД в організмі), покращити їх психологічний стан, і, головне, сприяти повільному, патогенетично спрямованому зниженню ІМТ, що було нами визначено на запитання «Чи змінився розмір одягу, який Ви мали останні 10 років?» у пацієнтів під час амбулаторного візиту (телефонний дзвінок).

Дані, наведені в розділі, опубліковані в таких роботах:

Дяченко ГД, Волкова ЮВ, Долженко МО. Вплив алгоритму періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на віддалений прогноз за анкетною оцінкою якості життя SF-36. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2019;1(13):100-113.

ВИСНОВКИ

1. На підставі сучасних даних метаболічні зміни в організмі, які викликані впливом секреторної функції жирової тканини як самостійного ендокринного органу, чинять суттєвий вплив на прогноз перебігу післяопераційного періоду. У пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років важливим при плануванні тактики ведення пацієнта після планового оперативного втручання є визначення наявності саркопенії, цифр концентрації в крові лептину та вітаміну Д, що безпосередньо впливає на можливість реалізації в них ERAS-програми і якість життя як віддалений прогноз лікування. У дисертації наведено узагальнення та розв'язання актуального клінічного завдання сучасної анестезіології - підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу.
2. Важливим елементом періопераційного ведення пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла є етап скринінгу за 10 діб до планового оперативного втручання з визначенням рівня 25(OH)D, при його недостатності/ дефіциті – визначення рівня лептину в крові. При виявленні гіперлептинемії слід вважати, що за умов у пацієнта ІМТ у межах 25,9-29,9 є велика ймовірність метаболічних змін у м'язовій тканині за типом саркопенії. Наявність саркопенічного ожиріння на фоні зниженого рівня 25(OH)D зменшує темп відновлення загальних функціональних показників організму – готовність до переведення у відділення за показниками психомоторних функцій і унеможливорює планування періопераційного ведення пацієнта за ERAS-протоколом.
3. При обстеженні на етапі скринінгу – за 10 діб до планового оперативного втручання пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0-29,9), тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, у 87% з них було

виявлено зниження рівня 25(OH)D у крові - середній стартовий рівень $24,7 \pm 4,9$ нг/мл. Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 раза підвищила рівень середніх стартових значень 25(OH)D у крові, не впливало на цифри лептинемії (лептинорезистентність) і, відповідно, на енергетичний обмін, але вірогідно ($p < 0,05$) зменшувало інсулінорезистентність (збільшувало чутливість клітин до інсуліну), в 1,5 раза вірогідно ($p < 0,05$) знижувало рівень середніх стартових цифр ПТГ у крові (перевищувало верхню межу референтних значень на 2%). Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (післяопераційний період) ідентично впливали на динаміку цифр 25(OH)D, лептину в крові, та індекс НОМА, але в рази вірогідно ($p < 0,05$) знижувало рівень середніх стартових цифр ПТГ у крові у 2 рази, при цьому 50% хворих мали цифри цього гормону в крові, які були інтерпретовані як норма.

4. При обстеженні на етапі скринінгу – за 10 діб до планового оперативного втручання пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0-29,9), тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі в 76% з них було виявлено цифри фосфатемії на нижній межі референтних значень, у 5% менш за них, середній стартовий рівень $1,08 \pm 0,19$ ммоль/л. Напруженою (ЧСС > 90 /хв.) рухова активність була в 44% хворих, 10% з них рухалися повільно, 60% і 30% уповільнено та довільно відповідно, адаптаційний потенціал організму в 100% з них характеризував напруженість адаптації. Успішною реалізація ERAS-програми була в 63% пацієнтів.
5. Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) на 10% підвищило середній рівень фосфатів у крові, напруженою (ЧСС > 90 /хв.) рухова активність була в 36% хворих, 3% з них рухалися повільно, 58% і 39% уповільнено та довільно відповідно, адаптаційний потенціал організму в 100% з них

характеризував напруженість адаптації. Успішною реалізація ERAS-програми була у 81% пацієнтів.

Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (післяопераційний період) на 24% підвищило середній рівень фосфатів в крові на 1-й день лікування, і вірогідно ($p < 0,05$) від середнього стартового рівня на 2-й і 3-й дні перебування в стаціонарі. Напруженою (ЧСС > 90 /хв.) рухова активність була в 3% хворих, 0% з них рухалися повільно, 33% і 67% уповільнено та доволіно відповідно, адаптаційний потенціал організму у 12% з них характеризував напруженість адаптації, у 88% - вірогідну ($p < 0,05$) задовільну здатність до неї. Успішною реалізація ERAS-програми була в 96% пацієнтів.

При класичному підході до реалізації ERAS-програми в пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, з визначеними на етапі скринінгу недостатності/дефіциту 25(OH)D, вірогідність успішної її реалізації складає 63%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня 25(OH)D у крові в сімейного лікаря вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 81%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня 25(OH)D у крові в сімейного лікаря та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл на хвилину в день операції о 8:00 ранку та 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 96%.

6. Збільшення кількості секреторно активної жирової тканини в організмі супроводжується зниженням біодоступності вітаміну Д, зниження рівня 25(ОН)D у крові сприяє підвищенню рівня ПТГ з відповідними порушеннями обміну фосфатів. Визначення в пацієнтів планового хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на етапі скринінгу за 10 діб до операції рівня 25(ОН)D у крові є ключовим моментом у вирішенні можливості ведення періопераційного періоду за ERAS-програмою. Додаткове призначення до класичного її протоколу колекальциферолу (чинить позитивний вплив на віддалені наслідки і є значущим у процесі прогнозування) та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (безпосередньо впливає на ефект швидкого одужання після планової операції) підвищує якість рухової активності хворих після операції, збільшує в них адаптаційний потенціал завдяки відновленню втрачених функцій м'язової тканини. Оптимізований класичний алгоритм ERAS-програми достовірно ($p < 0,05$) покращував показники якості життя у віддалені терміни (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, шкала життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36) і знижував ІМТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При зверненні до хірургічного стаціонару пацієнта з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0 – 29,9 тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа», лікування повинно проводитися за ERAS-програмою.
2. При зверненні до хірургічного стаціонару пацієнта з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0 – 29,9 тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа» за 10 діб до операції необхідним є визначення рівня 25(OH)D у крові.
3. При визначенні в пацієнта з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0 – 29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа» недостатності/дефіциту вітаміну Д в анамнезі реалізація періопераційного ведення за ERAS-програмою повинна здійснюватися як у пацієнта з саркопенічним ожирінням з відповідними патогенетичними змінами (метаболічними зсувами).
4. При визначенні в пацієнта з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0 – 29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа» недостатності/дефіциту вітаміну Д необхідним є додаткове до класичного протоколу лікування за ERAS-програмою призначення 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря.
5. При визначенні в пацієнта з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0 – 29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа» недостатності/дефіциту вітаміну Д необхідним є додаткове до класичного протоколу лікування за ERAS-програмою призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу

зі швидкістю 10 мл на хвилину в день операції о 8:00 ранку та 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення перші 3 доби післяопераційного періоду.

- б. При веденні пацієнта з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0 – 29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа», з метою подальшого удосконалення періопераційної інтенсивної терапії важливим для прогнозування віддалених наслідків є здійснення активного амбулаторного візиту з визначенням показників якості життя методом анкетування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov 1;31(6):1054-1060. doi: 10.3904/kjim.2016.193.
2. Santos CM, Dias JM, Samora GA, Perracini MR, Guerra RO, Dias RC. Prevalence of obesity, sarcopenic obesity and associated factors: A FIBRA Network study. *Fisioter. mov.* [Internet].2017 [cited 2019 July 04]; 30(1):161-169
3. Gillis C, Martin L, Gill M, Gilmour L, Nelson G, Gramlich L. Food Is Medicine: A Qualitative Analysis of Patient and Institutional Barriers to Successful Surgical Nutrition Practices in an Enhanced Recovery After Surgery Setting. *Nutr Clin Pract.* 2019 Aug;34(4):606-615. doi: 10.1002/ncp.10215
4. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Nov;59(10):1212-31. doi: 10.1111/aas.12601
5. Li S, Zhou K, Che G, Yang M, Su J, Shen C, et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2017 Nov 16;9:657-670. doi: 10.2147/CMAR.S150500
6. Pisarska M, Pędziwiatr M, Małczak P, Major P, Ochendusko S, Zub-Pokrowiecka A et al. Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):377-382. doi:10.1016/j.ijssu.2016.11.088
7. Расулов АО., Гордеев СС., Овчинникова АИ., Ковалева ЮЮ. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком. Тазовая хирургия и онкология. Моск. 2016;6(2):18-23. Російська. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23

8. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y
9. Christopoulou EC, Filippatos TD, Megapanou E, Elisaf MS, Liamis G. Phosphate imbalance in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017 May;22(3):349-356. doi: 10.1007/s10741-017-9615-6
10. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 2019 Apr;119(4):825-839. doi: 10.1007/s00421-019-04104-x
11. Australian Institute of Health and Welfare 2017. A picture of overweight and obesity in Australia 2017. Cat. no.PHE 216. Canberra: AIHW. 2017. 49
12. Aon MA, Bhatt N, Cortassa SC. Mitochondrial and cellular mechanisms for managing lipid excess. *Front. Physiol.* 2014 Jul 31;5(282):1-13. doi: 10.3389/fphys.2014.00282
13. O'Neill SC, Butler JS, Daly A, Lui DF, Kenny P. Effect of body mass index on functional outcome in primary total knee arthroplasty - a single institution analysis of 2180 primary total knee replacements. *World J Orthop* 2016 Oct 18;7(10): 664-9. doi: 10.5312/wjo.v7.i10.664
14. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):513-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9
15. Moreillon M, Conde Alonso S, Broskey NT, Greggio C, Besson C, Rousson V, et al. Hybrid fiber alterations in exercising seniors suggest contribution to fast-to-slow muscle fiber shift. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Jun;10(3):687-695. doi: 10.1002/jcsm.12410
16. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow

- Adiposity. *Front. Endocrinol.* 2016 Jun 20;7(69):1-7. doi: 10.3389/fendo.2016.00069
17. Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab.* 2017 Mar 22;2017(7307618): 1-11. DOI:10.1155/2017/7307618
 18. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S. PMID: 9164280.
 19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
 20. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:2041-64. doi: 10.1155/2013/204164
 21. Nishimura JM, Ansari AZ, D'Souza DM, Moffatt-Bruce SD, Merritt RE, Kneuert PJ. Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass as a Predictor of Outcomes in Lung Cancer Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(5):1555-64. doi:10.1016/j.athoracsur
 22. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019 Feb;20(2):205-217. doi: 10.3348/kjr.2018.0479
 23. Cao Q, Xiong Y, Zhong Z, Ye Q: Computed Tomography-Assessed Sarcopenia Indexes Predict Major Complications following Surgery for Hepatopancreatobiliary Malignancy: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2019 Feb;74:24-34. doi: 10.1159/000494887
 24. Codari M, Zanardo M, di Sabato ME, Nocerino E, Messina C, Sconfienza LM, et al. MRI-Derived Biomarkers Related to Sarcopenia: A Systematic Review. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Apr;51(4):1117-1127. doi:10.1002/jmri.26931

25. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 15;147(8):755-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
26. Dichi I, NameA, Simao C. Nutritional Intervention in Metabolic Syndrome [Internet]. Parana: CRC Press; 2015 [cited 2018 Nov 18]. 472 p. Available from: <https://books.google.com.ua/books?id=7NKYCgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f=false>
27. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 13;21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494
28. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms Underlying Metabolic Syndrome-Related Sarcopenia and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 2;20(3):647. doi: 10.3390/ijms20030647
29. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Front Physiol.* 2018 Feb 23;9:112. doi: 10.3389/fphys.2018.00112
30. Mancuso P, Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 11;10:137. doi: 10.3389/fendo.2019.00137
31. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* 2012 Jan;85(1009):1-10. doi: 10.1259/bjr/38447238
32. Yoo SZ, No MH, Heo JW, Park DH, Kang JH, Kim SH, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *J Exerc Rehabil* 2018 Aug 24;14(4):551-558. DOI: <https://doi.org/10.12965/jer.1836268.134>
33. Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Mori-Yoshimura M. Translational Research in Muscular Dystrophy [Internet]. Tokyo: Springer; 2016 [cited 2018 Nov

- 18]. 199 <https://books.google.com.ua/books?id=QD6FCwAAQBAJ&pg=PA132&lp>
34. Proinflammatory Cytokines in Sarcopenia. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1438686. doi: 10.1155/2016/1438686
35. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Yang XM, Li DL, et al. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018 Aug 30;8(8):e020545. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020545
36. Chen YY, Kao TW, Chou CW, Wu CJ, Yang HF, Lai CH, et al. Exploring the Link between Serum Phosphate Levels and Low Muscle Strength, Dynapenia, and Sarcopenia. *Sci Rep.* 2018 Feb 23;8(1):3573. doi: 10.1038/s41598-018-21784-1
37. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. [Updated 2017 Aug 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
38. Mei KL, Batsis JA, Mills JB, Holubar SD. Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? *Perioper Med (Lond).* 2016 Oct 26;5:30. doi: 10.1186/s13741-016-0052-1
39. Poon SH, Stoddart L. Unexpected Cause of Rhabdomyolysis and Proximal Muscle Weakness. *Arthritis Care & Research.* 2017;69: 1599-1605. doi:10.1002/acr.23200
40. Abstracts of the 11th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting, Maastricht. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle;* 2018 Dec 7-9; 9: 1121-1184. doi:10.1002/jcsm.12365
41. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016 May;229(2):R67-81. doi: 10.1530/JOE-15-0533

42. Zhang, X., Xie, X., Dou, Q. et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *BMC Geriatr* 2019 Jul 03;19:183. doi:10.1186/s12877-019-1195-y
43. Bann D, Chen H, Bonell C, Glynn NW, Fielding RA, Manini T et al; Life Study investigators. Socioeconomic differences in the benefits of structured physical activity compared with health education on the prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Sep;70(9):930-3. doi: 10.1136/jech-2016-207321
44. Ariyoshi N, Nogi M, Ando A, Watanabe H, Umekawa S. Cardiovascular consequences of hypophosphatemia. *Panminerva Med*. 2017 Sep;59(3):230-240. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03331-6
45. Kim YJ, Hwang HR. Clustering Effects of Metabolic Factors and the Risk of Metabolic Syndrome. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(3):166-174. doi:10.7570/jomes.2018.27.3.166
46. Kim SH, Kim W, Yang S, Kwon S, Choi KH. Influence of Occupation on Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Metabolic Syndrome in Men Over 65 Years of Age. *J Occup Environ Med*. 2018 Oct;60(10):e512-e517. doi: 10.1097/JOM.0000000000001412
47. Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Aug;23(3):609-31. doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.006
48. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2288-301. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.024
49. Woolf AD, Vos T, March L. How to measure the impact of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):723-32. doi: 10.1016/j.berh.2010.11.002

50. Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010 May;34(3):J163-7. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.005
51. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: Focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol.* 2018 Apr;49:72-85. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.01.001
52. Gagnard P, Liere P, Thérond P, Schumacher M, Slama A, Guennoun R. Role of Sex Hormones on Brain Mitochondrial Function, with Special Reference to Aging and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017 Dec 7;9:406. doi: 10.3389/fnagi.2017.00406.
53. Guo X, Wu L, Wang W, Medeiros DM, Clarke S, et al. Hypothalamic mitochondria in energy homeostasis and obesity. *Integr Mol Med.* 2016 Mar 24; 3(2):590-9. doi: 10.15761/IMM.1000209.
54. Coen PM, Musci RV, Hinkley JM, Miller BF. Mitochondria as a Target for Mitigating Sarcopenia. *Front Physiol.* 2019 Jan 10; 9:1883. doi: 10.3389/fphys.2018.01883
55. Салухов ВВ, Ковалевская ЕА, Курбанова ВВ. Костные и внескостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет.* 2018;(4):90-9. Російська. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99
56. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:1057-1072 doi:10.2147/DMSO.S186600
57. Montenegro KR, Cruzat V, Carlessi R, Newsholme P. Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutrition Research Reviews.* 2019 Jan 1. doi:10.1017/S0954422419000064
58. Lee JH, Kim S, Kim MK, Yun BH, Cho S, Choi YS, et al. Relationships between 25(OH)D concentration, sarcopenia and HOMA-IR in postmenopausal Korean women. *Climacteric.* 2018; 21(1): 40-46. doi: 10.1080/13697137.2017.1395410

59. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017 May; 35:200-221. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008
60. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Feb;29(1):43-48. doi: 10.1007/s40520-016-0709-0
61. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015 Nov;74(4):405-12. doi: 10.1017/S002966511500169X
62. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts.* 2018;11(4):294-305. doi: 10.1159/000490361
63. Lim HS, Park YH, Suh K, Yoo MH, Park HK, Kim HJ, et al. Association between Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Chronic Disease in Korean Elderly. *J Bone Metab.* 2018 Aug;25(3):187-193. doi: 10.11005/jbm.2018.25.3.187
64. Petroni ML, Caletti MT, Dalle Grave R, Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Marchesini G. Prevention and Treatment of Sarcopenic Obesity in Women. *Nutrients.* 2019 Jun 8;11(6):1302. doi: 10.3390/nu11061302
65. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 14;24(30):3330-3346. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3330
66. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Dell Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington DC: National Academies Press; 2011. 1132 p. Available from: [https:// nap.edu/13050](https://nap.edu/13050). doi.org/10.17226/13050.

67. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):429–41.
68. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157-161. doi:10.1210/jc.2002-020978
69. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, Spartalis M, Kassi E, Goulis DG, et al. The Impact of Obesity on the Association between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2019 Oct 14;11(10):2458. doi: 10.3390/nu11102458
70. Giustina A, Bilezikian JP, editors. *Vitamin D in Clinical Medicine.* Basel ; New York : Karger; 2018;206 p. Available from: <https://books.google.com.ua/books?id=8phVDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f>
71. Srinath, KM, Shashidhara KC, Reddy GR, Basavegowda M, Debnath K.& Mahesh MG. Pattern of vitamin D status in prediabetic individuals: a case control study at tertiary hospital in South India. *International Journal of Research in Medical Science.*2016; 4: 1010-1015. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20160706
72. H P, O C, DA U, O G, Ng D. The impact of Vitamin D Replacement on Glucose Metabolism. *Pak J Med Sci.* 2013 Nov;29(6):1311-4. doi: 10.12669/pjms.296.3891
73. Mrad MF, El Ayoubi NK, Esmerian MO, Kazan JM, Khoury SJ. Effect of vitamin D replacement on immunological biomarkers in patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2017 Aug;181:9-15. doi: 10.1016/j.clim.2017.05.017
74. Сорокман Т.В., Попелюк Н.О. Вітамін D як незалежний предиктор формування ожиріння в підлітків. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(5):449-453. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142679

75. Yeow TP, Lim SL, Hor CP, Khir AS, Wan Mohamud WN, Pacini G. Impact of Vitamin D Replacement on Markers of Glucose Metabolism and Cardio-Metabolic Risk in Women with Former Gestational Diabetes-A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Jun 9;10(6):e0129017. doi: 10.1371/journal.pone.0129017
76. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267-296. doi:10.1210/er.2017-00111
77. Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jul;1376(1):29-52. doi: 10.1111/nyas.13219
78. Ince B, Yildirim MEC, Dadaci M. Assessing the Effect of Vitamin D Replacement on Basal Cell Carcinoma Occurrence and Recurrence Rates in Patients with Vitamin D Deficiency. *Horm Cancer*. 2019 Dec;10(4-6):145-149. doi: 10.1007/s12672-019-00365-2
79. Bo Y, Liu C, Ji Z, Yang R, An Q, Zhang X et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):159-164. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.020
80. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4336-45. doi: 10.1210/jc.2014-1742
81. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):859-71. doi: 10.1007/s00198-010-1407-y
82. Conzade R, Grill E, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari U, Horsch A, Koenig W, Peters A, Thorand B. Vitamin D in Relation to Incident Sarcopenia and Changes in Muscle Parameters Among Older Adults: The KORA-Age

- Study. *Calcif Tissue Int.* 2019 Aug;105(2):173-182. doi: 10.1007/s00223-019-00558-5
83. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):686-701. doi:10.1002/jcsm.12218
84. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res.* 2012 May 15;318(9):1040-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.027
85. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239
86. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 May;242(10):1086-1094. doi: 10.1177/1535370216688567
87. Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jul;34(4):217-225. doi: 10.1097/MOG.0000000000000449
88. Tiosano D, Gepstein V. Vitamin D action: lessons learned from hereditary 1,25-dihydroxyvitamin-D-resistant rickets patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Dec;19(6):452-9. doi: 10.1097/MED.0b013e32835a3415
89. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* 2018 Jan 18;72:87-95. doi: 10.1159/000486536
90. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 1;10:103. doi: 10.3389/fendo.2019.00103
91. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment

- (OPERA) Group. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl.* 2019 Apr;9(1):20-31. doi: 10.1038/s41367-019-0010-8
92. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013 Mar 20;5(3):949-56. doi: 10.3390/nu5030949
93. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690
94. Takeuchi A, Okano T, Sayamoto M, Sawamura S, Kobayashi T, Motosugi M et al. Tissue distribution of 7-dehydrocholesterol, vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in several species of fishes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1986 Feb;32(1):13-22. doi: 10.3177/jnsv.32.13
95. Curino A, Skliar M, Boland R. Identification of 7-dehydrocholesterol, vitamin D₃, 25(OH)-vitamin D₃ and 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in *Solanum glaucophyllum* cultures grown in absence of light. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Nov 27;1425(3):485-92. doi: 10.1016/s0304-4165(98)00103-2
96. Yamamoto JK, Borch RF. Photoconversion of 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ in synthetic phospholipid bilayers. *Biochemistry.* 1985 Jun 18;24(13):3338-44. doi: 10.1021/bi00334a039
97. Chen M, Lacey RE. Adverse childhood experiences and adult inflammation: Findings from the 1958 British birth cohort. *Brain Behav Immun.* 2018 Mar;69:582-590. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.007
98. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009 Sep;29(9):3713-20. doi: 10.14341/2071-8713-4886
99. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *J Obes Metab Syndr.* 2018 Dec;27(4):223-232. doi: 10.7570/jomes.2018.27.4.223

100. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5;3:496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230
101. Dickerson RN, Van Cleve JR, Swanson JM, Maish GO 3rd, Minard G, Croce MA et al. Vitamin D deficiency in critically ill patients with traumatic injuries. *Burns Trauma.* 2016 Oct 17;4:28. doi: 10.1186/s41038-016-0054-8
102. Henriques VJG. Vitamin D and the kidneys: a fascinating relationship. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 July 15]; 51(5): 282-283. Available from doi: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150045>.
103. Tatsumi S, Katai K, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto KI. NAD metabolism and the SLC34 family: evidence for a liver-kidney axis regulating inorganic phosphate. *Pflugers Arch.* 2019 Jan;471(1):109-122. doi: 10.1007/s00424-018-2204-2
104. Rendina D, Postiglione L, Vuotto P, Numis FG, Di Domenico G, Viceconti R et al. Clodronate treatment reduces serum levels of interleukin-6 soluble receptor in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 May-Jun;20(3):359-64.
105. Lee JY, Imel EA. The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013 Jun;10(2):367-79.
106. Wacker MJ, Touchberry CD, Silswal N, Brotto L, Elmore CJ, Bonewald LF et al. Skeletal Muscle, but not Cardiovascular Function, Is Altered in a Mouse Model of Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets. *Front Physiol.* 2016 May 13;7:173. doi: 10.3389/fphys.2016.00173
107. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M et al. AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):920-2. doi: 10.2337/dc09-1825
108. Nazare JA, Smith J, Borel AL, Aschner P, Barter P, Van Gaal L et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for

- the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile. *Am J Cardiol* 2015;115:307–315.
109. Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:221-230. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_18
110. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Dec 20;165(12):856-866. doi: 10.7326/M16-1165
111. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040
112. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 30;12(3):e0174298. doi: 10.1371/journal.pone.0174298
113. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
114. Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:177-186. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.040
115. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M; RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Sep;100(3):746-55. doi: 10.3945/ajcn.113.082602

116. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Oct;27(10):1948-54. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b
117. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15284. doi: 10.1097/MD.00000000000015284
118. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord*. 2017 Nov 17;17(1):71. doi: 10.1186/s12902-017-0221-3
119. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017 Jun 1;2(6):608-616. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175
120. Matthews LR, Gustafson C. Leslie Ray Matthews, MD: Enhanced Surgical Outcomes and Boosted Soft-tissue Wellness From Vitamin D Supplementation. *Altern Ther Health Med*. 2015 May-Jun;21(3):68-72.
121. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
122. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 1;16(9):740-7. doi: 10.1016/j.jamda.2015.05.021
123. Luo J, Quan Z, Lin S, Cui L. The association between blood concentration of 25- hydroxyvitamin D and sarcopenia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1258-1270. doi: 10.6133/apjcn.201811_27(6).0013

124. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):3-4. doi: 10.1002/bjs.4841
125. Hjort Jakobsen D, Rud K, Kehlet H, Egerod I. Standardising fast-track surgical nursing care in Denmark. *Br J Nurs*. 2014 May 8-21;23(9):471-6. doi: 10.12968/bjon.2014.23.9.471
126. Cuthbertson DP. The influence of prolonged muscular rest on metabolism. *Biochem J*. 1929;23(6):1328-45. doi: 10.1042/bj0231328
127. Studley HO. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutr Hosp*. 2001 Jul-Aug;16(4):141-3.
128. Kehlet H. Fast-track surgery - An update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011 Apr; 396(5):585-90. DOI: 10.1007/s00423-011-0790-y 42
129. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):791-3. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60357-8
130. Kehlet H. Fast-track colonic surgery: status and perspectives. *Recent Results Cancer Res*. 2005;165:8-13. doi: 10.1007/3-540-27449-9_2
131. Kehlet H. Fast track surgery: realidades y dificultades [Fast-track surgery: the facts and the challenges]. *Cir Esp*. 2006 Oct;80(4):187-8. Spanish. doi: 10.1016/s0009-739x(06)70955-1
132. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):189-98. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a
133. Ljungqvist O. ERAS-enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Jul;38(5):559-66. doi: 10.1177/0148607114523451
134. Yu P, Wang G, Zhang C, Liu H, Wang Y, Yu Z, et al. Clinical application of enhanced recovery after surgery (ERAS) in pectus excavatum patients following Nuss procedure. *Journal Of Thoracic Disease*. 2020 Jun; 12(6):3035-3042. doi:10.21037/jtd-20-1516

135. Gang X, Guangxu T. The Application Status and Prospect of ERAS in Minimally Invasive Thoracic Surgery. *SOJ Surgery*. 2018; 5(2): 1-8. doi: 10.15226/2376-4570/5/2/00157
136. Pędziwiatr M, Pisarska M, Kisielewski M, Major P, Mydlowska A, Rubinkiewicz M et al. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol*. 2016 Jun;33(6):56. doi: 10.1007/s12032-016-0772-6.
137. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2425-40. doi: 10.1007/s00268-016-3700-1
138. ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1153-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001029
139. Ramírez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martínez S, Casal JE, Esteban F et al. Spanish working group on fast track surgery. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg*. 2011 Apr 14;11:9. doi: 10.1186/1471-2482-11-9.
140. Silva Filho ALD, Santiago AE, Derchain SFM, Carvalho JP. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): New Concepts in the Perioperative Management of Gynecologic Surgery. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Aug;40(8):433-436. doi: 10.1055/s-0038-1668581
141. Cuthbertson, DP. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932; 1:233–246.
142. Wilmore DW, Long JM, Mason AD Jr, Skreen RW, Pruitt BA Jr. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1974 Oct;180(4):653-69. doi: 10.1097/00000658-197410000-00031

143. Williams JB, McConnell G, Allender JE, Woltz P, Kane K, Smith PK, et al. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019; 157(5):1881-1888. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.164
144. Eng OS, Melstrom LG, Carpizo DR. The relationship of perioperative fluid administration to outcomes in colorectal and pancreatic surgery: a review of the literature. *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15;111(4):472-7. doi: 10.1002/jso.23857
145. Lassen K, Coolson MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2012. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):817-30. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.011
146. Moningi S, Patki A, Padhy N, Ramachandran G. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr;35(1):5-13. doi: 10.4103/joacp.JOACP_238_16
147. Mir MC, Zargar H, Bolton DM, Murphy DG, Lawrentschuk N. Enhanced Recovery After Surgery protocols for radical cystectomy surgery: review of current evidence and local protocols. *ANZ J Surg*. 2015 Jul-Aug;85(7-8):514-20. doi: 10.1111/ans.13043
148. Okrainec A, Aarts MA, Conn LG, McCluskey S, McKenzie M, Pearsall EA, et al. Members of the iERAS Group. Compliance with Urinary Catheter Removal Guidelines Leads to Improved Outcome in Enhanced Recovery After Surgery Patients. *J Gastrointest Surg*. 2017 Aug;21(8):1309-1317. doi: 10.1007/s11605-017-3434-x
149. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):651-668. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356

150. Rossi G, Vaccarezza H, Vaccaro CA, Mentz RE, Im V, Alvarez A, et al. Two-day hospital stay after laparoscopic colorectal surgery under an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway. *World J Surg.* 2013 Oct;37(10):2483-9. doi: 10.1007/s00268-013-2155-x
151. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898
152. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 Mar;60(3):289-334. doi: 10.1111/aas.12651
153. Borzellino G, Francis NK, Chapuis O, Krastinova E, Dyevre V, Genna M. Role of Epidural Analgesia within an ERAS Program after Laparoscopic Colorectal Surgery: A Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Studies. *Surg Res Pract.* 2016;2016:7543684. doi: 10.1155/2016/7543684
154. Helander EM, Webb MP, Bias M, Whang EE, Kaye AD, Urman RD. Use of Regional Anesthesia Techniques: Analysis of Institutional Enhanced Recovery After Surgery Protocols for Colorectal Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017 Sep;27(9):898-902. doi: 10.1089/lap.2017.0339
155. Liu F, Wang W, Wang C, Peng X. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for esophagectomy protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(8):e0016. doi: 10.1097/MD.00000000000010016
156. Swaminathan N, Kundra P, Ravi R, Kate V. ERAS protocol with respiratory prehabilitation versus conventional perioperative protocol in elective gastrectomy- a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2020 Sep;81:149-157. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.07.027
157. Kim JY, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Sohn DK, Kim SK, et al. Diet Modification Based on the Enhanced Recovery After Surgery Program

- (ERAS) in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Resection. *Clin Nutr Res*. 2018 Oct;7(4):297-302. doi: 10.7762/cnr.2018.7.4.297
158. Simmons JW, Dobyms JB, Paiste J. Enhanced Recovery After Surgery: Intraoperative Fluid Management Strategies. *Surg Clin North Am*. 2018 Dec;98(6):1185-1200. doi: 10.1016/j.suc.2018.07.006
159. Mari G, Costanzi A, Crippa J, Falbo R, Miranda A, Rossi M, et al. Surgical Stress Reduction in Elderly Patients Undergoing Elective Colorectal Laparoscopic Surgery within an ERAS Protocol. *Chirurgia (Bucur)*. 2016 Nov-Dec;111(6):476-480. doi: 10.21614/chirurgia
160. Naik AN, Freeman T, Li MM, Marshall S, Tamaki A, Ozer E, et al. The Use of Vasopressor Agents in Free Tissue Transfer for Head and Neck Reconstruction: Current Trends and Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 28;11:1248. doi: 10.3389/fphar.2020.01248
161. Reurings JC, Spanjersberg WR, Oostvogel HJ, Buskens E, Maring J, Kruijt F, et al. A prospective cohort study to investigate cost-minimisation, of Traditional open, open fAst track recovery and laparoscopic fAST track multimodal management, for surgical patients with colon carcinomas (TAPAS study). *BMC Surg*. 2010 Jun 14;10:18. doi: 10.1186/1471-2482-10-18.
162. Pal AR, Mitra S, Aich S, Goswami J. Existing practice of perioperative management of colorectal surgeries in a regional cancer institute and compliance with ERAS guidelines. *Indian J Anaesth*. 2019 Jan;63(1):26-30. doi: 10.4103/ija.IJA_382_18
163. Imai T, Kurosawa K, Yamaguchi K, Satake N, Asada Y, Matsumoto K, et al. Enhanced Recovery After Surgery program with dexamethasone administration for major head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction: initial institutional experience. *Acta Otolaryngol*. 2018 Jul;138(7):664-669. doi: 10.1080/00016489.2018.1429651
164. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol

- in gastrointestinal surgery. *Med Oncol.* 2018 May 9;35(6):95. doi: 10.1007/s12032-018-1153-0
165. de Leede EM, van Leersum NJ, Kroon HM, van Weel V, van der Sijp JRM, Bonsing BA; Kauwgomstudie Consortium. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2018 Jun;105(7):820-828. doi: 10.1002/bjs.10828
166. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFa-study). *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):868-75. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce
167. Ljungqvist O, Hubner M. Enhanced recovery after surgery-ERAS-principles, practice and feasibility in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2018 Mar;30(3):249-252. doi: 10.1007/s40520-018-0905-1
168. Wang WK, Tu CY, Shao CX, Chen W, Zhou QY, Zhu JD, et al. Impact of enhanced recovery after surgery on postoperative rehabilitation, inflammation, and immunity in gastric carcinoma patients: a randomized clinical trial. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(5):e8265. doi:10.1590/1414-431X20198265
169. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Mar 1;152(3):292-298. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952
170. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, Joshi NA, Wood L, Rasburn NJ, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr;155(4):1843-1852. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.151
171. Karlsson A, Wendel K, Polits S, Gislason H, Hedenbro JL. Preoperative Nutrition and Postoperative Discomfort in an ERAS Setting: A Randomized

- Study in Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2016 Apr;26(4):743-8. doi: 10.1007/s11695-015-1848-7
172. Wainwright TW, Immins T, Middleton RG. Enhanced recovery after surgery (ERAS) and its applicability for major spine surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016 Mar;30(1):91-102. doi: 10.1016/j.bpra.2015.11.001
173. Израйлов РЕ, Цвиркун ВВ, Алиханов РБ, Андрианов АВ. Протокол ускоренного восстановления больных при лапароскопической операции Фрея Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. М 2019;(3):60-4. Російська. doi: 10.17116/hirurgia201903160
174. Antipin ÉÉ, Uvarov DN, Antipina NP, Nedashkovskii ÉV, Sovershaeva SL. [Effect of early multimodal rehabilitation on postoperative recovery after abdominal hysterectomy]. *Anesteziol Reanimatol*. 2013 Nov-Dec;(6):37-41. Russian.
175. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018
176. Rawlinson A, Kang P, Evans J, Khanna A. A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Nov;93(8):583-8. doi: 10.1308/147870811X605219
177. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J*. 2011 Oct;5(5):342-8. doi: 10.5489/cuaj.11002
178. Jakobsen TL, Kehlet H, Husted H, Petersen J, Bandholm T. Early progressive strength training to enhance recovery after fast-track total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1856-66. doi: 10.1002/acr.22405
179. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):536. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.011

180. Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep.* 2016 Apr;4(4):413-416. doi: 10.3892/br.2016.605
181. Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S. Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med.* 2019 Mar 23;15(1):8. doi: 10.1186/s13005-019-0192-x
182. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, Farias MLF, Borges JLC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Feb;62(1):106-124. doi: 10.20945/2359-3997000000015
183. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5
184. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem.* 2014 Nov;51(6):631-56. doi: 10.1177/0004563214521399
185. Ермоленко ВМ, Михайлова НА, Батэрдэнэ С. "Физиология и патофизиология транспорта фосфата" *Нефрология.* 2007 11(3):12-20.
186. Malyshev VD, Andriukhin IM, Sirotinskaia AIu, Kopylov PM. Gipofosfatemiia: étiologiia, patogenez, klinicheskie proiavleniia i lechenie [Hypophosphatemia: etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment]. *Anesteziol Reanimatol.* 1995 Sep-Oct;(5):44-51. Russian
187. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5;3:497. doi: 10.1038/bonekey.2013.231
188. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *Journal of Clinical Pathology* 2019;72:741-747

189. Guimarães-Ferreira L. Role of the phosphocreatine system on energetic homeostasis in skeletal and cardiac muscles. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Jan-Mar;12(1):126-31. doi: 10.1590/s1679-45082014rb2741
190. Кобеляцкий ЮЮ. Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике. *Медична газета «Здоров'я України»* 2017 3(29)32-7.
191. Jabbar MR, Sardar A. Phosphate-induced hypocalcemia may have a role to play in a patient of recurrent cardiac arrest with severe hypophosphatemia. *Saudi Crit Care J [serial online]* 2018 [cited 2019 Aug 26];2:12-4. doi: 10.4103/sccj.sccj_12_18 192
192. Pas'ko SA, Volosheniuk TG, Sofienko GI. Gipofosfatemiiia (obzor literatury) [Hypophosphatemia (a review of the literature)]. *Vrach Delo*. 1989 Oct;(10):11-5.
193. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct;60(4):655-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024
194. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation : Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. *Anaesthesist*. 2017 Jan;66(1):5-10. German. doi: 10.1007/s00101-016-0246-4
195. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
196. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1043-9. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043
197. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a

- retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011 Jun;10(8):490-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.002
198. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730-7. doi: 10.1001/archinte.167.16.1730
199. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
200. Corso RM, Cattano D, Buccioli M, Carretta E, Maitan S. Post analysis simulated correlation of the El-Ganzouri airway difficulty score with difficult airway. *Braz J Anesthesiol.* 2016 May-Jun;66(3):298-303. doi: 10.1016/j.bjane.2014.09.003
201. Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017 Sep 21;2(18):893-97. doi: 10.1172/jci.insight.93897
202. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018 Jan 1;76(1):60-76. doi: 10.1093/nutrit/nux034
203. Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2010 Apr;25(4):928-30. doi: 10.1002/jbmr.67
204. Бывальцев ВА, Белых ЕГ, Алексеева НВ, Сорокиков ВА. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. Иркутск:ФГБУ "НЦРВХ" СО РАМН. 2013; 32 с.
205. Романенко ЯМ, Лянной ЮО. Методологія дослідження якості життя хірургічних хворих у процесі фізичної реабілітації. Педагогіка,

- психологія та медико-біологічні проблеми фіз. вих. і спорту. 2011;4:137.
206. Дерманова ИБ, редактор. Личностная шкала проявлений тревоги (Дж. Тейлор, адаптация Т.А. Немчина). Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб, 2002;126-8.
207. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮІ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. Укр. пульмонологічний журнал. 2002;3:9-11.
208. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J.* 2008 Jan 28;7:4. doi: 10.1186/1475-2891-7-4
209. McGill AT. Malnutritive obesity ('malnubesity'): is it driven by human brain evolution? *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):241-6. doi: 10.1089/met.2008.0031
210. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013 May;20(1):1-10. doi: 10.11005/jbm.2013.20.1.1

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ І ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ
РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові
результати дисертації**

1. Diachenko HD, Volkova Y. Dynamics of leptin, insulin resistance, parathyroid hormone, 25(OH)D in the implementation of the eras-protocol in patients of surgical profile. SR:MS. 2020 Sep 30;5(38):15-23. doi:10.15587/2519-4798.2020.213824 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
2. Diachenko HD, Volkova Y. Dynamics of phosphate level and adaptation potential in the implementation of the eras-protocol in overweight patients with a surgical profile. RS Global-World Science. 2020 Sep 8;7(59):1-7. doi:10.31435/rsglobal_ws/30092020/7199 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
3. Дяченко ГД, Волкова ЮВ. Особливості рухової активності як провідного показника ефективності реалізації ERAS-програми в пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Медицина сьогодні і завтра. 2020;1(86):78–86. doi: 10.35339/msz.2020.86.01.10 *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*
4. Дяченко ГД, Волкова ЮВ, Долженко МО. Вплив алгоритму періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на віддалений прогноз за анкетною оцінкою якості життя SF-36. Клінічна анестезіологія та

інтенсивна терапія. 2019;1(13):100-113. *(Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).*

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Волкова Ю.В., Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Особенности периоперационного периода у пациентов с повышенным индексом массы тела. V Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «BlackSeaPearl», Одесса, 22-24 мая 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
2. Волкова Ю.В., Дьяченко Г.Д. Підвищений індекс маси тіла як фактор періопераційного ризику. «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії, критичних станів та лікування болю», Дніпро, 25-26 жовтня 2018; *(Здобувачеві належить аналіз, обробка матеріалів, усна доповідь).*
3. Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Особливості періопераційного лікування пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла. «Медицина третього тисячоліття», Харків, 22-24 січня 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
4. Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Діагностично значимі маркери визначення прогнозу при травматичній хворобі у пацієнтів з ожирінням. Конгрес анестезіологів України, Київ, 13-15 вересня 2018; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
5. Волкова Ю.В., Кучерявченко В.В., Дьяченко Г.Д. Підвищений індекс маси тіла як фактор періопераційного ризику. «Дніпровські анестезіологічні зустрічі», Дніпро, 20-21 березня 2019; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*
6. Волкова Ю.В., Попова В.О., Дьяченко Г.Д., Расенко А.В. Саркопенія як фактор ризику периопераційного періоду. «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології», Харків, 24 квітня 2020; *(Здобувачеві належить обробка, узагальнення й підготовка матеріалів, усна доповідь).*

Впровадження у клінічну практику

1. КЗОЗРТМО «Дергачівська ЦРЛ», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії.
2. КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії .
3. ХКЛ ЗТ № 2 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії.
4. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», відділення анестезіології з палатами інтенсивної терапії.