

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ  
ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУЗЬМЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 613.2.032.33:616.34 + 616.37-089.87

ДИСЕРТАЦІЯ

**РАННЄ ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ В КОНЦЕПЦІЇ  
МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПРИСКОРЕНОГО  
ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНІЙ РЕЗЕКЦІЇ**

14.01.03 «Хірургія»  
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

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

Науковий керівник:  
**Скумс Анатолій Васильович,**  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Кузьменко В. О.* Раннє ентеральне харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2021.

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 78 хворих із патологією біліопанкреатодуоденальної зони в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за період 2008–2017 рр.

У всіх пацієнтів була виконана пілорусрезектуюча панкреатодуоденальна резекція та стандартна лімфаденектомія. Реконструктивний етап полягав у послідовному формуванні панкреато-, гепато- та попередубодового гастроентероанастомозу на одній кишковій петлі за Child. Всі операції виконані однією хірургічною бригадою.

З метою порівняльного аналізу ефективності застосування підходів ERAS та традиційного лікування здійснено стратифікований розподіл хворих на дві групи. I група порівняння – ретроспективна, склала 39 пацієнтів, у яких застосували традиційну методику лікування за період з 2008 по 2014 роки. II група дослідження склала 39 пацієнтів, набраних проспективно послідовно за період з 2015 по 2017 роки, лікування яких проводили за програмою прискореного відновлення. Група дослідження була розділена на 2 підгрупи: II а підгрупа: 24 пацієнти, у яких на початковому етапі впровадження програми прискореного відновлення застосовували пероральний та ентеральний (через мікроєюностому) способи нутритивної підтримки; II б підгрупа: 15 пацієнтів, у яких застосували тільки пероральний спосіб нутритивної підтримки. Критеріями виключення з дослідження були

панкреатодуоденальна резекція з резекцією судин та інші способи реконструкції шлунково-кишкового тракту.

У досліджуваних групах виконували стандартну панкреатодуоденальну резекцію з приводу раку голівки підшлункової залози у 27 (34,6 %) хворих, раку великого сосочка дванадцятипалої кишки у 22 (28,2%), дистальної холангіокарциноми у 10 (12,8 %), нейроендокринної пухлини у 6 (7,7 %), цистаденоми голівки підшлункової залози у 6 (7,7 %), лімфоми дванадцятипалої кишки у 1 (1,3 %) та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту у 6 (7,7 %).

Групи пацієнтів були співставні за основними показниками – статтю та віком. В дослідження включено 41 (52,6 %) пацієнт жіночої статі та 37 (47,4 %) пацієнтів чоловічої. В I групі прооперовано 21 (53,8 %) жінку та 18 (46,2 %) чоловіків, у II групі – 20 (51,3 %) жінок та 19 (48,7 %) чоловіків ( $p=0,95$ ). Середній вік хворих складав у пацієнтів I групи  $54,9\pm 9,8$  років та  $54,7\pm 11,5$  років у пацієнтів II групи, при цьому 65,4 % пацієнтів були віком до 60 років, у найбільш працездатному періоді життя, що є соціально-економічною проблемою ( $p=0,98$ ).

В 2015 р. у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» нами розроблено та впроваджено в клінічну практику програму прискореного відновлення для передопераційного, інтраопераційного та 7-добового післяопераційного періоду при панкреатодуоденальній резекції й отримано патент на корисну модель (№125576 Спосіб хірургічного лікування пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони), від 13.05.2016 р.

Результати застосування різних способів нутритивної підтримки при виконанні панкреатодуоденальної резекції. У пацієнтів I групи рутинно паралельно з зондовим ентеральним харчуванням застосовували парентеральне нутритивне забезпечення. Нутритивну підтримку у пацієнтів II групи проводили комбінованим ентеральним шляхом – пероральним з

ентеральним через мікроєюностому (II а підгрупа) та з використанням тільки перорального харчування (II б підгрупа).

У 28 (71,8 %) пацієнтів I групи назогастральний зонд був видалений на 3–4 добу післяопераційного періоду, у 11 (28,2 %) – на 5–28 добу. Необхідність у повторному введенні назогастрального зонда виникла у 3 (7,7 %) пацієнтів. Явища гастростазу зафіксовано у 14 (35,9 %) хворих I групи: ступеня А – у 7 (17,9 %), ступеня В – у 5 (12,8 %), ступеня С – у 2 (5,1 %). У 8 пацієнтів гастростаз розвинувся первинно та у 6 – вторинно (у 5 – на фоні розвитку панкреатичної фістули та у 1 на фоні перфорації поперечно-ободової кишки).

Перистальтична активність кишківника, за даними ультразвукового моніторингу, була визначена у 35 (89,7 %) пацієнтів II групи на 1 добу.

З них у 28 (71,8 %) пацієнтів наявність вільної евакуації водорозчинного контрасту із шлунка була підтверджена рентгенологічним дослідженням, у них після цього був видалений назогастральний зонд. У 7 (17,9 %) пацієнтів II групи, незважаючи на наявну перистальтику кишківника на 1 добу, вільна евакуація із шлунка спостерігалась тільки на 2 добу, що було діагностичним критерієм для видалення у них назогастрального зонду. У 4 (10,3 %) хворих II а підгрупи ультразвукових ознак перистальтики та рентгенологічних ознак вільної евакуації із шлунка не спостерігалось на 1 добу через гастростаз. Термін їхнього ентерального харчування через мікроєюностому був подовжений від 5 до 19 діб. Повторно назогастральний зонд встановлений у 2 (5,1 %) пацієнтів. У 2 хворих II б підгрупи в зв'язку з явищами гастростазу для проведення ентерального харчування був ендоскопічно встановлений назоінтестинальний зонд.

Загалом, ознаки гастростазу спостерігали у 6 (15,4 %) хворих II групи: ступеня А – у 2 (5,1 %), ступеня В – у 3 (7,7 %), ступеня С – у 1 (2,6 %). Серед 6 пацієнтів з затримкою евакуації шлунку у 2 випадках гастростаз розвинувся первинно, як самостійне ускладнення, у 4 пацієнтів – вторинно, на фоні розвитку зовнішньої панкреатичної фістули.

Таким чином, частота виникнення гастростазу у хворих II групи була суттєво меншою, ніж в I групі (15,4 проти 35,9 % відповідно, за точним тестом Фішера  $p=0,009$ ). Загалом, у 33 (84,6 %) пацієнтів II групи відновлення перорального харчування відбувалося згідно з програмою прискореного відновлення. Пацієнти II групи повернулися до звичайної дієти швидше, ніж пацієнти I групи (4 доба 95 % ДІ: [4; 4] проти II групи 6 діб 95 % ДІ: [6; 10];  $p<0,05$ ). За даними двостороннього точного критерію Фішера, раннє пероральне харчування з першої доби виявлено достовірним фактором впливу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у пацієнтів без наявних внутрішньочеревних ускладнень після панкреатодуоденальної резекції ( $p=0,02$ ).

Виявлено, що загальна середня енергетична цінність харчування у пацієнтів I та II груп від 1 до 7 доби після операції суттєво не відрізнялась ( $p>0,05$ ). Незважаючи на різні шляхи харчування, середні показники загального білка та альбуміну сироватки крові у пацієнтів I та II груп на 1, 3, 7 добу післяопераційного періоду суттєво не відрізнялись ( $p>0,05$ ). Також не зафіксовані суттєві відмінності в середніх рівнях білків та альбуміну сироватки крові при застосуванні перорального і комбінованого способу харчування (перорального та ентерального через мікросюносту) у пацієнтів II а та II б підгруп в післяопераційному періоді ( $p>0,05$ ).

Було встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів II а підгрупи на 3 післяопераційну добу був вищим, ніж у пацієнтів II б підгрупи (тенденція підвищення на межі статистичної достовірності (медіана 76,2 [51,5; 96,4] проти 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл відповідно,  $p=0,055$ ), що може свідчити про ініціацію розвитку системного запалення та активацію імунологічної відповіді. Також відзначено, що чим вищим був рівень інтерлейкіну-6 перед операцією, тим вищим він був на 3 післяопераційну добу. Кореляційна залежність рівня інтерлейкіну-6 до операції та на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а та II б груп за коефіцієнтом Спірмена дорівнює 0,0514, що

відповідає наявному взаємозв'язку ( $p=0,004$ ), який свідчить про більш виражену імунологічну активацію.

Післяопераційні ускладнення в результаті дослідження реєстрували частіше у пацієнтів I групи (10 (25,6 %) проти 18 (46,2 %) пацієнтів II групи ( $p = 0,029$ ). Спостерігали як специфічні, так і неспецифічні ускладнення. У пацієнтів I групи було 28 (71,8 %) випадків ускладнень, а у пацієнтів II групи – 13 (33,3 %). Поєднання двох і більше ускладнень відзначили у 2 пацієнтів II групи та у 7 пацієнтів I групи. Частота формування панкреатичної фістули у хворих I та II груп істотно не відрізнялася (5 (12,8 %) пацієнтів проти 4 (10,3 %) пацієнтів відповідно, за точним тестом Фішера ( $p=0,36$ ). У пацієнтів II групи зареєстрували меншу частоту виникнення інфекційних ускладнень у порівнянні з I групою (2 (5,1 %) пацієнтів проти 7 (17,9 %) пацієнтів, за точним тестом Фішера  $p=0,031$ ).

Тривалість стаціонарного перебування хворих II групи була достовірно меншою в порівнянні з хворими I групи (14 діб; 95 % ДІ: [13; 17] проти 18 діб; 95 % ДІ: [16; 18]; за критерієм Манна-Уїтні  $p=0,012$ ).

Наше дослідження демонструє, що застосування комбінованого ентерального та перорального харчування у хворих після панкреатодуоденальної резекції не має переваг перед пероральним. Пероральне харчування з 1 доби слід вважати доцільним і безпечним у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції.

**Ключові слова:** мультимодальна програма прискореного відновлення, панкреатодуоденальна резекція, програма прискореного відновлення, гастростаз, панкреатична фістула, інфекційні ускладнення.

*Kuzmenko V. O.* Early enteral nutrition in the concept of multimodal program of enhanced recovery in pancreaticoduodenectomy. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a PhD degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and

Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The materials of the retrospective and prospective study of 87 patients who were undergoing following PD for the benign and malignant pathology of the pancreas head and periampullary zone in the State Institution “O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” from 2008 to 2017 are the basis of the work.

All patients underwent pylorus resection of pancreatoduodenal resection and standard lymphadenectomy. The reconstructive stage consisted in the sequential formation of pancreato-, hepato- and antecolic gastroenteroanastomosis on one intestinal loop according to Child. All operations were performed by one surgical team.

In order to comparatively analyze the effectiveness of ERAS approaches and traditional treatment, a stratified division of patients into two groups was performed. And the comparison group – retrospective, amounted to 39 patients who used traditional methods of treatment for the period from 2008 to 2014. The second group of the study consisted of 39 patients, prospectively recruited consecutively for the period from 2015 to 2017, whose treatment was carried out under the program of enhanced recovery. The study group was divided into 2 subgroups: II a subgroup: 24 patients in whom at the initial stage of the enhanced recovery program used oral and enteral (through microjejunostomy) methods of nutritional support; II b subgroup: 15 patients in whom only oral nutritional support was used.

Exclusion criteria: PD with vascular resection, other methods of gastrointestinal reconstruction.

In the study groups performed standard pancreatoduodenal resection for pancreatic cancer in 27 (34,6 %) patients, cancer of the duodenum in 22 (28,2 %), distal cholangiocarcinoma in 10 (12,8 %), neuroendocrine in 6 (7,7 %), cystadenomas of the head of the pancreas in 6 (7,7 %), lymphoma of the duodenum in 1 (1,3 %) and chronic fibro-degenerative pancreatitis in 6 (7,7 %).

Groups of patients were comparable of gender and age. The study included 41 (52,6 %) female patients and 37 (47,4 %) male patients. In group I 21 (53,8 %) women and 18 (46,2 %) men were operated, in group II – 20 (51,3 %) women and 19 (48,7 %) men ( $p=0,95$ ). The mean age of patients was  $54,9\pm 9,8$  years in patients of group I and  $54,7\pm 11,5$  years in patients of group II, with 65,4 % of patients were under 60 years of age ( $p=0,98$ ).

In 2015 in State Institution “O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” a program of enhanced recovery, which was based on the ERAS guidelines was introduced into clinical practice.

The results of various methods of nutritional support. In patients of group I, parenteral nutrition was routinely used in parallel with tube enteral nutrition. Nutritional support in patients of group II was performed by a combined enteral route – oral with enteral through a microjejunostomy (II a subgroup) and using only oral nutrition (II b subgroup).

In 28 (71,8 %) patients of group I, the nasogastric tube was removed for 3–4 days of the postoperative period, in 11 (28,2 %) – for 5–28 days. The need for reinsertion of the nasogastric tube was in 3 (7,7 %) patients. Delayed gastric emptying were recorded in 14 (35,9 %) patients of group I: degree A – in 7 (17,9 %), degree B – in 5 (12,8 %), degree C – in 2 (5,1 %). In 8 patients delayed gastric emptying developed primary and in 6 – secondary (in 5 – against the background of pancreatic fistula and in 1 against the background of perforation of the transverse colon).

Peristaltic activity of the intestine, according to ultrasound monitoring, was determined in 35 (89,7 %) patients of group II for 1 day.

Of these, 28 (71,8 %) patients had the free evacuation of water-soluble contrast from the stomach confirmed by X-ray examination, after which the nasogastric tube was removed. In 7 (17,9 %) patients of group II, despite the existing intestinal motility for 1 day, free evacuation from the stomach was observed only for 2 days, which was a diagnostic criteria for removal of their



nasogastric tube. In 4 (10,3 %) patients of the second subgroup of ultrasound signs of peristalsis and radiological signs of free evacuation from the stomach were not observed for 1 day due to delayed gastric emptying. The duration of their enteral nutrition through the microjejunostomy was extended from 5 to 19 days. Nasogastric tube was reinstalled in 2 (5,1 %) patients. In 2 patients of subgroup II b due to delayed gastric emptying for enteral nutrition was endoscopically installed nasointestinal tube.

In general, signs of delayed gastric emptying were observed in 6 (15,4 %) patients of group II: degree A – in 2 (5,1 %), degree B – in 3 (7,7 %), degree C – in 1 (2,6 %). Among 6 patients with delayed gastric emptying in 2 cases it developed primarily as an independent complication, in 4 patients – secondary, against the background of the development of external pancreatic fistula. Thus, the frequency of delayed gastric emptying in patients of group II was significantly lower than in I (15,4 % vs. 35,9 %,  $p = 0.009$ ). Group II patients returned to the usual diet faster than group I (4 days 95 % CI: [4; 4] against group II 6 days 95 % CI: [6; 10];  $p < 0,001$ ). According to Fisher's bilateral exact test, early oral nutrition from the first day was found to be a significant factor influencing the restoration of gastrointestinal motility in patients without preabdominal complications after pancreatoduodenectomy ( $p = 0,02$ ).

The total average caloric intake in patients with different nutritional strategies from the 1st to the 7th day after surgery did not differ significantly ( $p > 0,05$ ). Despite different diets, the mean values of total serum protein and albumin in patients of groups I and II at the 1st, the 3rd, the 7th days of the postoperative period did not differ significantly ( $p > 0,05$ ). There were also no significant differences in the mean levels of serum protein and albumin when using oral and combined methods (oral and enteral through a microjejunostomy) in patients of II a and II b subgroups in the postoperative period ( $p > 0,05$ ).

It was found that the level of IL-6 in patients of subgroup II a on the 3rd postoperative day was higher than in patients of subgroup II b (tendency to increase at the limit of statistical significance (median 76,2 [51,5; 96,4] vs. 63,4

[43,5; 65,7] pg/ml, respectively,  $p=0,055$ )), which may indicate the initiation of the development of systemic inflammation and activation of the immunological response. It was also noted that the higher level of IL-6 was before surgery, the higher it was on the 3rd postoperative day. The correlation between the level of IL-6 before surgery and at the 3rd postoperative day in patients of groups II a and II b by the Spearman coefficient is equal to 0,514, which corresponds to the existing relationship ( $p=0,004$ ), indicating a more pronounced activation of the cytokine cascade with subsequent possible development of postoperative complications.

Complications were registered more often in patients of group I (10 (25,6 %) patients against 18 (46,2 %),  $p=0,029$ ). Both specific and nonspecific complications were observed. Patients of group I had 14 (35,9 %) cases of complications, and patients of group II – 28 (71,8 %). The combination of two or more complications was noted in 2 patients of group I and in 7 patients of group II. The incidence of pancreatic fistula formation in patients of groups I and II did not differ significantly (5 (12,8 %) patients versus 4 (10,3 %) patients, respectively, according to Fisher's exact test ( $p=0,36$ )). lower incidence of infectious complications compared with group I (2 (5,1 %) patients versus 7 (17,9 %) patients, according to Fisher's exact test  $p=0,031$ ).

The duration of hospital stay of patients of group II was significantly shorter compared to patients of group I (14 days; 95 % CI: [13; 17] vs. 18 days; 95 % CI: [16; 18]; according to the Mann-Whitney test  $p=0,012$ ).

Our study demonstrates that the use of combined enteral and oral nutrition in patients after pancreatoduodenectomy has no advantages over oral, the use of oral nutrition should be considered appropriate and safe in the absence of postoperative complications in patients from the 1st day after pancreatoduodenectomy.

**Key words:** multimodal enhanced recovery program, delayed gastric emptying, pancreaticoduodenectomy, pancreatic fistula, infectious complications.

Список публікацій здобувача:

**Стаття у науковому фаховому виданні України:**

1. **Кузьменко В. О.**, Мазур А. П., Кучинська І. А. Статистичний аналіз впливу інфузійної терапії рестриктивного типу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019. № 1(86). С. 72–79. *(Здобувачем проведений статистичний аналіз факторів, що впливають на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

**Статті у наукових фахових виданнях України,**

**включені до міжнародних наукометричних баз даних:**

2. **Кузьменко В. О.**, Скумс А. В., Мазур А. П., Кучинська І. А. Клінічне значення впливу інфузійної терапії за рестриктивним типом на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. Медицина невідкладних станів. 2019. № 2(97). С. 94–100. *(Здобувачем досліджені фактори, що впливають на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

3. Скумс А. В., **Кузьменко В. О.**, Скумс А. А., Присяжна Н. Р. Раннє пероральне харчування після панкреатодуоденальної резекції. Клінічна хірургія. 2019. № 86(11-12). С. 36–41. *(Здобувачем досліджено застосування раннього ентерального харчування у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

4. Скумс А. В., **Кузьменко В. О.**, Стасенко А. А. Вплив раннього ентерального харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 пацієнтів після панкреатодуоденектомії. Клінічна хірургія. 2020. № 87(1-2). С. 19–23. *(Здобувачем досліджено концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 із застосуванням різних методик ентерального харчування у пацієнтів після панкреатодуоденектомії, підготовлено статтю до друку).*

**Стаття у закордонному виданні,  
проіндексованому у базі даних Scopus:**

5. **Kuzmenko V.**, Usenko A., Skums A., Gulko O., Tedoradze V. Perioperative multimodal program of enhanced recovery following pancreaticoduodenectomy. Georgian medical news. 2019. Vol. 5(290). P. 7–12. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденектомії, підготовлено статтю до друку).*

**Стаття у науковому виданні іншої держави:**

6. Усенко А. Ю., Скумс А. В., Шеламова Р. А., **Ганжа В. А. (Кузьменко В. А.)**. Мультимодальная программа ускоренного восстановления при панкреатодуоденальной резекции. Хирургия. Восточная Европа. 2018. № 7(1). С. 33–43. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції, підготовлено статтю до друку).*

**Тези наукових доповідей:**

7. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 9–10 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 128. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

8. **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**, Скумс А. В., Гулько О. М., Скумс А. А. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатикодуоденектомії. 48-й Міжнародний конгрес Американської асоціації панкреатологів, м. Сан-Дієго, Каліфорнія, 8–11 листопада 2017 року: тези доповіді. Сан-Дієго, 2017. С. 1401. *(Здобувачем досліджено вплив*

*мультимодальної програми прискореного відновлення на результати післяопераційного перебігу у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

9. **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**, Скумс А.В., Гулько О. М., Скумс А. А. Прискорене відновлення після панкреатикодуоденектомії. 49 зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Будапешт, Угорщина, 28 червня – 1 травня 2017 року: тези доповіді. Будапешт, 2017. С. 3. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення на результати післяопераційного перебігу у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

10. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Міжнародний конгрес з медичної і психологічної реабілітації, м. Київ, 30–31 жовтня 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 79–83 *(Здобувачем досліджено результати імплементації мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

11. Скумс А. В., Мазур А. П., Шеламова Р. О., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 26–28 вересня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 211–212. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

12. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Гулько О. М., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 8–9 листопада 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 111. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

13. **Ганжа В. (Кузьменко В.)**, Скумс А., Сердюк В., Гулько О., Галочка І., Симонов О., Цубера Б., Чайковська С. Прискорене відновлення після панкреатодуоденектомії. 13-й Всесвітній конгрес міжнародної Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів, м. Женева, Швейцарія, 4–7 вересня 2018 року: тези доповіді. Женева, 2018. С. 593. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

14. **Кузьменко В.**, Скумс А., Галочка І., Симонов О., Цубера Б., Чайковська С. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 17-та конференція мініінвазивної хірургії, м. Любек, Німеччина, 24–25 січня 2019 року: тези доповіді. Любек, 2019. P04. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

15. **Кузьменко В.**, Скумс А., Гулько О., Цубера Б., Галочка І., Скумс А., Чайковська С., Сердюк В. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 51-а щорічна зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Берген, Норвегія, 26–29 червня 2019 року: тези доповіді. Берген, 2019. С. 125. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

#### **Патент на корисну модель:**

16. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**, Галочка І. П., Скумс А. А., Македон А. В. Патент на корисну модель №125576 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201800002; заявлено 02.01.2018; опубліковано 10.05.2018. Бюл. №9. *(Здобувачем запропоновано та виконано дослідження впливу мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції та оформлено патент).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ВИДИ НУТРИТИВНОЇ ПІДТРИМКИ ПРИ ВИКОНАННІ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ (огляд літератури) .....	24
1.1. Вплив раннього ентерального харчування на моторику шлунково-кишкового тракту у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції .....	26
1.2. Застосування принципів мультимодальної програми прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції .....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ. ....	45
2.1. Загальна характеристика клінічних груп пацієнтів .....	45
2.2. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції .....	47
2.3. Методи дослідження .....	60
2.4. Техніка панкреатодуоденальної резекції .....	70
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	74
3.1. Результати порівняльного аналізу клінічних груп пацієнтів .....	74
3.2. Результати застосування різних способів нутритивної підтримки після панкреатодуоденальної резекції .....	76
3.3. Білковий обмін у хворих із застосуванням різних способів харчування після панкреатодуоденальної резекції .....	86
3.4. Вплив різних способів харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції .....	88
3.5. Характеристика післяопераційних ускладнень у хворих після виконання панкреатодуоденальної резекції .....	90
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ....	102

ВИСНОВКИ.....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць .....	154
ДОДАТОК 2. Впровадження .....	159



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

РПЗ	– рак підшлункової залози
ДПК	– дванадцятипала кишка
ВСДК	– великий сосочок дванадцятипалої кишки
ПФ	– панкреатична фістула
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЕРХПГ	– ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕФГДС	– ендоскопічна фіброгастроскопія
ВРІТ	– відділення реанімації та інтенсивної терапії
ІМТ	– індекс маси тіла
КТ	– комп'ютерна томографія
МРХПГ	– магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
НГЗ	– назогастральний зонд
РКД	– рандомізоване контрольоване дослідження
УЗД	– ультразвукове дослідження
ASA	– (American Society of Anesthesiologists) Американська асоціація анестезіологів
ASPEN	– (American Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Американська асоціація з клінічного харчування та метаболізму
ERAS	– (Enhanced Recovery After Surgery) прискорене відновлення після операції
ESPEN	– (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Європейська асоціація з клінічного харчування та метаболізму
FTS	– (fast track surgery) хірургія «швидкого шляху»
IASMEN	– (International Association for Surgical Nutrition and Metabolism) Міжнародна асоціація з клінічного харчування та метаболізму
ISGPF	– (International surgery group of pancreatic fistula) Міжнародна дослідницька група хірургів з вивчення панкреатичної фістули

ISGPS – (International surgery group of pancreatic surgery) Міжнародна асоціація панкреатологів.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Панкреатодуоденальна резекція або операція Whipple є стандартом лікування злоякісних і доброякісних пухлин голівки підшлункової залози, периапулярної зони та дистального відділу загальної жовчної протоки (Шалимов А. А., 1996; Копчак В. М. та ін., 2017; Дронов А. И. та ін., 2019; Земсков С. В. та ін., 2018; Sun Y. et al., 2020). На сьогоднішній день відзначено суттєве зменшення показників летальності до 1–3 %, але при цьому загальна частота ускладнень залишається високою – від 29,5 до 70 % (Karim S. M. et al., 2018; Xu X. et al., 2018; Xiao Y. et al., 2020). Найчастіші ускладнення після виконання панкреатодуоденальної резекції – це гастростаз, який виникає у 19–57 % випадків, панкреатична фістула – у 11,4–64,3 % та інфекційні ускладнення, що сягають 35 % та є основними причинами затримки одужання й летальності (McMillan M. et al., 2016; Probst P. et al., 2016; Joliat G. et al., 2018; Ren A. et al., 2019).

Враховуючи травматичність операції та необхідність формування множинних анастомозів, одним з найважливіших завдань післяопераційного періоду вважають забезпечення енергетичних потреб організму. Проблема нутритивного забезпечення хворих після панкреатодуоденальної резекції до теперішнього часу не вирішена, навіть незважаючи на рекомендації Європейської асоціації з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) (Weimann A. et al., 2017) та Американської асоціації з вивчення парентерального та ентерального харчування (ASPEN) (McClave A. et al., 2016). Існують різні шляхи нутритивної підтримки після хірургічних втручань, проте консенсус щодо оптимального наразі відсутній (Torgersen Z. et al., 2015). Деякі автори повідомляють про досвід часткового та повного парентерального харчування (Bidhan C. et al., 2019), ентерального харчування через мікроєюностому, назоеюнальний зонд (Worsh C. et al., 2017; Gerritsen A. et al., 2012) або поєднання ентерального та парентерального способів (Gärtner S. et al., 2016). Кожен із способів нутритивної підтримки має свої переваги та недоліки (Lassen K. et al., 2008). Зондове ентеральне харчування

зменшує катаболічну стресову відповідь на хірургічну травму, посилює імунікомпетентність і сприяє відновленню моторики шлунково-кишкового тракту (Lewis S. et al., 2001). В експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано позитивний вплив раннього ентерального харчування на прискорення післяопераційної регенерації та зменшення септичних ускладнень (Hwang S. et al., 2014). Однак зондове харчування має ряд недоліків. Окрім частоті непереносимості пацієнтами сумішей для ентерального харчування у 20 %, зонди для харчування, розміщені в тонкій кишці часто мігрують у шлунок у 4,7–36 %, що потребує їхнього повторного встановлення, спостерігається їх оклюзія оклюзія у 7–12 %, та може спричинити нудоту, блювання, діарею, метеоризм і таке ускладнення, як гастростаз, а також респіраторні ускладнення у 21 % хворих (Zhu X. et al., 2013; Gianotti L. et al., 2018). Єюнотомія пов'язана з менш частими, але більш серйозними ускладненнями – перекут і некроз кишківника. Парентеральне харчування асоціюється із септичними, метаболічними та пов'язаними з доступом ускладненнями у 10–35 % пацієнтів і застосовується тільки при неможливості ентерального доступу (Afaneh C. et al., 2015; Guilbaud T. et al., 2017). Таким чином, оптимальний шлях харчування після панкреатодуоденальної резекції є невирішеною проблемою.

За патогенезом гастростазу після панкреатодуоденальної резекції можуть поділятися на первинні (ті що не асоціюються з післяопераційною внутрішньочеревною патологією) та вторинні, які розвиваються як наслідок післяопераційних ускладнень, таких як панкреатична фістула, панкреатит культі підшлункової залози та недреновані внутрішньочеревні скупчення (Dua M. et al., 2018). Оцінка механізмів первинного гастростазу може бути складною та дискусійною, враховуючи, що сама панкреатодуоденальна резекція змінює анатомію шлунково-кишкового тракту, що значно ускладнює можливість відокремити внески окремих факторів та їхньої взаємодії. Тому дослідження факторів впливу на розвиток саме первинного гастростазу є доцільним.

Одним з перспективних напрямків сучасної хірургії є програма прискореного відновлення Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), основні принципи якої вперше описав професор Генрік Кейлет (Kehlet H., 1997; Lassen K., 2012; Melloul E. et al., 2020). Застосування протоколу ERAS дає можливість ефективного лікування та досягнення швидкої реабілітації хворих завдяки комплексному підходу в периопераційному періоді, що базується на принципах доказової медицини (Саволюк С. І. з співавт., 2019). Програма прискореного відновлення передбачає раннє видалення назогастрального зонда та пероральне харчування, але його оптимальні терміни та режими не розроблені. Тому впровадження безпосередніх результатів розробленого оптимального покрокового режиму нутритивного забезпечення в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення у пацієнтів при панкреатодуоденальній резекції є актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи відділу хірургії поєднаної патології та захворювань заочеревинного простору Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» за темою: «Розробити та впровадити мультимодальну програму прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії» (номер державної реєстрації 0119U102456).

**Мета та завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи – покращити найближчі результати панкреатодуоденальної резекції шляхом застосування методики раннього ентерального харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Вдосконалити та впровадити в клінічну практику мультимодальну програму прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції.

2. Встановити терміни відновлення моторики шлунково-кишкового тракту та визначити фактори, що впливають на них у хворих після панкреатодуоденальної резекції.

3. Оцінити можливості імплементації методики раннього ентерального харчування в концепції програми прискореного відновлення у пацієнтів із хірургічною патологією голівки підшлункової залози та периампулярної зони при виконанні панкреатодуоденальної резекції.

4. Здійснити порівняльний аналіз показників білкового обміну та концентрації сироваткового інтерлейкіну-6 у пацієнтів з різними режимами нутритивної підтримки.

5. Оцінити безпосередні результати лікування хворих після панкреатодуоденальної резекції при стандартному периопераційному веденні та при застосуванні раннього ентерального харчування в концепції програми прискореного відновлення.

*Об'єкт дослідження* – хірургічна технологія панкреатодуоденальної резекції.

*Предмет дослідження* – ентеральне харчування в концепції програми прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції.

**Методи дослідження:** клінічні (аналіз скарг, анамнезу та об'єктивного стану, огляд хворих); лабораторні (біохімічний аналіз крові, імунологічні, біохімічне дослідження вмісту виділень з дренажів); інструментальні (ультразвукове дослідження, мультиспіральна комп'ютерна томографія, магніторезонансна холангіопанкреатографія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, ендоскопічна фіброгастродуоденоскопія, ендосонографія, рентгенологічне дослідження); визначення енергетичної цінності харчування; математичний (статистична обробка отриманого матеріалу).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доведено, що раннє ентеральне харчування в розробленому режимі може бути оптимальним та

єдиним шляхом нутритивної підтримки у хворих після панкреатодуоденальної резекції.

Встановлено, що раннє пероральне харчування не знижує рівень протеїнів та є достатнім для покриття енергетичних потреб у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції.

Виявлено, що у хворих після панкреатодуоденальної резекції застосування запропонованого перорального режиму харчування в концепції програми прискореного відновлення знижує рівень стресової відповіді на операційну травму в порівнянні з традиційним підходом до післяопераційного нутритивного забезпечення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Впроваджений для практичного застосування розроблений протокол мультимодальної програми прискореного відновлення дає змогу досягти зменшення кількості ускладнень на 20,5 % і скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих з 18 до 14 діб у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції.

Розроблені покрокові рекомендації щодо раннього перорального харчування дозволяють покрити енергетичні потреби організму на 96 % у пацієнтів протягом 7 діб після панкреатодуоденальної резекції.

Результати роботи впроваджені в лікувальний процес Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачка самостійно визначила напрямок, мету та завдання роботи, обрала методи дослідження, вивчила й теоретично узагальнила результати виконаних досліджень, обґрунтувала висновки та практичні рекомендації. За безпосередньою участю дисертантки прооперовано ряд хворих, які склали клінічний матеріал дисертації. Результати лікування хворих проаналізовані авторкою самостійно. Статистичний аналіз різних клінічних параметрів з використанням комп'ютерних прикладних програм проведено особисто дисертанткою. Авторка самостійно підготувала матеріали для наукових публікацій,

забезпечила наукові розробки для практичної діяльності Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати та положення дисертації було представлено на: Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної хірургії» (м. Київ, 2017 р.), Міжнародному конгресі Європейсько-африканської гепатопанкреатобіліарної асоціації (м. Майнц, Німеччина, 2017 р.), 49-тій зустрічі Європейського клубу панкреатологів (м. Будапешт, Угорщина, 2017 р.), Міжнародному конгресі з медичної і психологічної реабілітації (м. Київ, 2017 р.), XXIV з'їзді хірургів України (м. Київ, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної хірургії» (м. Київ, 2018 р.), 13-му Всесвітньому конгресі міжнародної Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів (м. Женева, Швейцарія, 2018 р.), 17-тій конференції з мініінвазивної хірургії (м. Любек, Німеччина, 2019 р.), 51-ій щорічній зустрічі Європейського клубу панкреатологів (м. Берген, Норвегія, 2019 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких стаття у науковому фаховому виданні України; 3 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; стаття у закордонному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus; стаття у науковому виданні іншої держави; 9 тез наукових доповідей, 1 патент на корисну модель.



**РОЗДІЛ 1**  
**ВИДИ НУТРИТИВНОЇ ПІДТРИМКИ ПРИ ВИКОНАННІ**  
**ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ**  
**(огляд літератури)**

Рак підшлункової залози посідає сьоме місце серед причин смерті від онкологічної патології в світі та третє місце за поширеністю в США. Щорічно в світі реєструється 495,773 нових випадків, в Україні – 4,476. У 85 % пацієнтів його діагностують на пізніх стадіях, що впливає на 5-річну виживаність лише у 5 % [16, 49].

Операція Whipple є однією із найскладніших операцій в абдомінальній хірургії та одним з основних методів радикального хірургічного лікування злоякісних і доброякісних новоутворень голівки підшлункової залози, периампулярної зони та дистальних відділів спільної жовчної протоки, що дає можливість довгострокової виживаності пацієнтів [52, 53, 54, 55].

Технічні аспекти ПДР постійно змінювалися протягом багатьох років завдяки зусиллям ряду хірургів, перш ніж досягти сучасного рівня. На рубежі століть одними з перших демонстрували технічну можливість резекції голівки підшлункової залози А. Codivilla (1898 р.), W. S. Halsted (1899 р.), які використовували принципи паліативного хірургічного лікування пацієнтів з периампулярною карциномою при виконанні складних анатомічних реконструкцій [6, 7]. Німецький хірург W. Kausch у 1912 р., спираючись на накопичені знання, отримані за попередні 11 років, вперше виконав парціальну ПДР в два етапи для мінімізації хірургічного ризику [8, 56]. А. О. Whipple у 1934 р. удосконалив техніку операції і виконав першу двох-етапну анатомічну ПДР при хірургічному лікуванні ампулярної карциноми [6]. Перше повідомлення про ПДР або операцію Whipple у великій групі, що складалась із 41 пацієнта, з'явилося в 1941 р., смертність в якому становила 29 % [7]. Якщо протягом останніх 50 років з моменту появи перших робіт Whipple (1935), Child (1948), Orr (1952) піднімалося питання поліпшення

безпосередніх результатів ПДР, то в останні десятиліття з'являється все більше робіт, присвячених функціональній адаптації шлунково-кишкового тракту у хворих, які перенесли ПДР. Результатом цих пошуків з'явився органозберігаючий варіант ПДР, запропонований Traverso і Longmair (1978), який передбачає поліпшення травлення після ПДР [7–9].

Завдяки прогресу в хірургічній техніці та медикаментозному забезпеченні на сьогоднішній день відмічено суттєве зменшення показників летальності до 1–3 % [4]. Навіть незважаючи на досягнення в хірургії, анестезіології, інтенсивній терапії, матеріально-технічному та медикаментозному забезпеченні операцій кількість післяопераційних ускладнень залишається на стабільно високому рівні й досягає 40–60 % [5].

Останніми роками відбуваються суттєві зміни в тактиці ведення пацієнтів у периопераційному періоді, що асоціюється із новими підходами до післяопераційного харчування, впровадженням методів, які знижують стресову відповідь організму. Впровадження нових підходів при складних планових хірургічних втручаннях знижує кількість післяопераційних ускладнень, скорочує час перебування в стаціонарі та прискорює процес відновлення пацієнтів [24, 26].

Хоча у більшості пацієнтів показами до операцій на підшлунковій залозі є злоякісні пухлини, зустрічаються пацієнти з доброякісними захворюваннями голівки підшлункової залози та периампулярної зони, що потребує оперативного втручання. Кожна патологія має різний вплив на нутритивний статус пацієнта перед операцією.

Одним з головних завдань післяопераційного лікування є вибір оптимального способу харчування.

На сьогоднішній день використовують різні способи нутритивної підтримки (ентеральний, що може здійснюватися пероральним або зондовим способом, парентеральним (повним або частковим) та комбінованим), але кожен з них не є оптимальним та має свої недоліки. При застосуванні ентерального харчування через мікросюноному у 5–12 % хворих виникає

оклюзія та зміщення катетера, у 2–8 % – інфекційні ускладнення внаслідок порушення герметичності мікросюностами, у 2 % – мезентеріальна ішемія [30]. При ентеральному харчуванні через назосюнальний зонд спостерігається його зміщення у 4,7–36 %, що потребує його повторного встановлення, оклюзія у 7–12 %, непереносимість ентеральної суміші у 20 %, респіраторні ускладнення у 21 % хворих [43]. Парентеральне харчування асоціюється із септичними та метаболічними ускладненнями у 10–35 % пацієнтів [57].

Термін призначення ентерального харчування після ПДР також у різних панкреатологічних хірургічних центрах різний. Деякі автори наполягають на ранньому ентеральному харчуванні з 1 доби [58, 59], інші надають перевагу його початку у віддаленіші терміни після ПДР. Наразі немає стандартних термінів застосування методів нутритивної підтримки після ПДР.

Концепція харчування після великих операцій на ШКТ протягом останнього десятиріччя зазнала еволюційних змін. Погляди змінювалися від переважного використання парентерального харчування, різних способів ентерального та застосування виключно перорального харчування.

### **1.1. Вплив раннього ентерального харчування на моторику шлунково-кишкового тракту у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції**

Традиційний підхід до харчування пацієнтів після операції включав голодування до відновлення моторики кишечника, показником якої є початок відходження газів. Теоретичною основою тактики застосування повного парентерального нутритивного забезпечення була профілактика неспроможності кишкового анастомозу та досягнення його часткового загоєння до моменту застосування ентерального харчування [85].

За даними А. McClave та співавт. ентеральне харчування підтримує функціональну цілісність кишківника, підтримуючи щільні сполучення між

інтраепітеліальними клітинами, стимулюючи кровотік та стимулюючи вивільнення трофічних ендогенних агентів (наприклад, холецистокініну, гастрину, бомбезину та жовчних солей). Ентеральне харчування підтримує структурну цілісність, підтримуючи висоту ворсинок і підтримуючи масу секреторних імуноглобулінів А -продукуючих імуноцитів (В-клітин і плазматичних клітин), які складають асоційовану з кишечником лімфоїдну тканину і, в свою чергу, сприяють розвитку асоційованої з слизовою лімфоїдної тканини в таких ділянках, як легені, печінка та нирки [87].

J. Song та співавт. наголошують, що атрофія слизової кишківника є найпоширенішим явищем при парентеральному харчуванні за відсутності ентерального, і відомим довгостроковим наслідком голодування. Дослідження на тваринах підтвердило морфологічну картину атрофії слизової тонкої кишки під час повного парентерального харчування [60]. Y. Feng та співавт. також підкреслюють, що повне парентеральне харчування, за відсутності ентерального, аналогічним чином призводить до гіпоплазії слизової оболонки тонкої кишки у гризунів. В експериментальному дослідженні на гризунах при застосуванні повного парентерального харчування виявили менший вміст пееєрових бляшок і Т-клітин у слизовій щурів, ніж у тих, які харчувались ентерально [61]. H. Yang та співавт. у дослідженні на тваринах продемонстрували, що повне парентеральне харчування викликає апоптоз ентероцитів, який призводить до втрати бар'єрної функції тонкої кишки [62]. P. Kovalenko та співавт. у дослідженні на щурах підтвердили морфологічну та біохімічну атрофію ентероцитів сегменту слизової оболонки кишки, виключеної за Ру. Автори роблять висновок про необхідність прямої взаємодії порожнини кишки з хімусом для підтримання нормального функціонування кишечника [63]. Відсутність надходження їжі до кишечника знижує його перистальтичну активність, що призводить до розмноження патогенних бактерій, їхньої адгезії до стінки кишечника, активації макрофагів і розвитку синдрому системної запальної відповіді [64]. Ентеральне ж харчування стимулює скоротливу здатність

кишечника та утворення секреторного імуноглобуліну А, що сприяє підтримці оптимальної концентрації бактерій в проксимальних відділах кишечника і зниженню адгезії бактерій до його слизової оболонки [65, 66, 67]. З точки зору фізіології, К. Fukatsu та співавт. продемонстрували, що ентеральне харчування сприяє підтримці функціональної та структурної цілісності кишкового епітелію, в першу чергу, за рахунок поліпшення трофіки кишечника [68]. В незалежних експериментальних дослідженнях G. Moss та співавт. і D. Schroeder та співавт. підкреслюють, що раннє ентеральне харчування збільшує вміст колагену і міцність міжкишкового анастомозу, а також покращує процеси репарації тканин [69, 70].

Однак у рандомізованому дослідженні 206 пацієнтів, яким було виконано ПДР, автори порівняли застосування раннього ентерального харчування через назоєюнальний зонд з повним парентеральним харчуванням і встановили, що перше було пов'язане з більшою частотою загальних післяопераційних ускладнень (77,5 проти 64,4 %,  $P=0,040$ ), більшою частотою післяопераційних фістул, вищою смертністю на 90 день (9,8 проти 3,0 % відповідно,  $P=0,049$ ). Зроблено висновок про надання переваги повному парентеральному харчуванню порівняно з ентеральним через назоєюнальний зонд [71]. Однак це дослідження, термін якого складав лише 40 міс, включало малу кількість пацієнтів з 9 університетських клінік Франції, в яких виконували лише 30 панкреатодуоденальних резекцій на рік [72].

Багато авторів у дослідженнях підкреслюють, що раннє ентеральне харчування визнано найбільш фізіологічним шляхом введення нутрієнтів в організм хворого та має ряд переваг над парентеральним [35, 73, 74]. Прихильники цього підходу стверджують, що застосування парентерального харчування збільшує кількість післяопераційних ускладнень. В зв'язку з цим ентеральне харчування стало методом вибору в підтримці білково-енергетичного статусу після операцій на підшлунковій залозі [75].

Вплив ентерального харчування на перебіг раннього післяопераційного періоду оцінювали у 60 пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози та периампулярної зони. Основна група (n=30) отримувала ентеральне харчування, контрольна (n=30) перебувала на повному парентеральному харчуванні. В основній групі в порівнянні з контрольною відзначені більш рання поява кишкової перистальтики (p=0,00089) і стула (p=0,004), скорочення післяопераційних ліжко-діб (p=0,038), зниження частоти інфекційних ускладнень (p=0,01), тому автори рекомендують пацієнтам після ПДР ентеральний спосіб нутритивного забезпечення [76].

За даними Н. Varadi та співавт., раннє післяопераційне ентеральне зондове харчування знижує частоту інфекційних ускладнень, підтримує структуру та функції кишківника і може потенційно послаблювати реакції катаболічного стресу у пацієнтів після операції [57]. Але J. C. Padussis та співавт. продемонстрували збільшення частоти загальних ускладнень у пацієнтів, яким після ПДР ентеральне харчування здійснювали через мікросюноному (43,3 проти 34,6 %, p<0,0001) [77]. Назогастральні та назоєюнальні зонди незручні, легко мігрують, пов'язані з синуситом та травмою носа, гастроєзофагеальним рефлюксом та респіраторними ускладненнями [78, 79, 80]. У пацієнтів після операцій на ШКТ за допомогою гастроєюнального зонда з подвійним просвітом можливе тривале ентеральне харчування в тонку кишку з декомпресією шлунка через шлунковий порт при необхідності без дискомфорту та ускладнень, пов'язаних із тривалою інтубацією носа. L. A. Mask та співавт. у РКД вивчали ефективність застосування двохпросвітнього гастроєюнального зонда у 20 пацієнтів основної групи після ПДР, порівнюючи з рутинною практикою харчування у 16 пацієнтів контрольної групи (застосування НГЗ з парентеральним харчуванням). Автори повідомляють про зниження частоти гастростазу (0 проти 25 %, p=0,03) та скорочення термінів госпіталізації (15,8±7,8 діб проти 11,5±2,9 діб відповідно; p=0,01) при стандартизації застосування ентерального харчування через гастроєюноному у пацієнтів після ПДР.

Ентеральне харчування через гастроєюностому з подвійним просвітом після ПДР є можливим, але без чітких переваг у зменшенні смертності, ускладнень, тривалості перебування в лікарні та економії витрат порівняно з назоєюнальним зондом [36, 81].

При застосуванні сумішей для харчування можуть виникнути такі ускладнення, як діарея, здуття живота, блювота та абдомінальні спазми, що може впливати на тривалість госпіталізації [82]. Діарея у пацієнтів, які отримують ентеральне харчування, є дуже частим явищем але може бути серйозним ускладненням, оскільки частота його коливається від 2% до 95% і часто призводить до порушення електролітного балансу, зневоднення та перианального запалення [87].

A. Gerritsen та співавт. в систематичному огляді 15 досліджень, що включали 3474 пацієнтів проаналізували п'ять способів харчування після ПДР: пероральне харчування у 2210 пацієнтів, ентеральне харчування через назоєюнальний зонд у 165 пацієнтів, через гастроєюностому у 52 хворих, через мікроєюностому у 623 пацієнтів, парентеральне харчування у 424 хворих. Зроблено висновок, що відновлення нормального перорального харчування відбувалося швидше у групі пацієнтів, які харчувались самостійно з першої післяопераційної доби (6 діб). У групах хворих, в яких використовували ентеральне харчування, цей термін склав 8 діб (з використанням назоєюнального зонда), 12 діб (з мікроєюностомою), 14 діб (з гастроєюностомою) та з парентеральним харчуванням – 11 діб. Частота загальних ускладнень була меншою у групі пацієнтів з пероральним харчуванням та у групі пацієнтів, у яких використовували ентеральне харчування через мікроєюностому – 43,8 % (81 із 185) та 49,4 % (310 із 627) відповідно. Цей показник склав 50 % (48 із 96 пацієнтів) у групі пацієнтів з парентеральним харчуванням, 56 % (24 із 43) у групі хворих з назоєюнальним зондом, 75 % (24 із 32) у групі хворих з гастроєюностомою. Автори наголошують, що частота зонд-асоційованих ускладнень становила 12 % (5 із 43) в групі пацієнтів з назоєюнальним зондом, 14 % (14 із 98) у

групі пацієнтів з мікроєюностомією, 34 % (11 із 32) у групі пацієнтів з гастроєюностомою. Ускладнення, пов'язані з використанням зондів для ентерального харчування, зумовлені їхньою міграцією та непрохідністю. Загальні ускладнення при використанні мікроєюностомії менш часті, проте серйозніші, що включають перекрут кишківника з подальшим некрозом. У цьому ж мета-аналізі було проаналізовано середню тривалість стаціонарного перебування, яка була найкоротшою у групах пацієнтів з пероральним харчуванням та з гастроєюностомою – 15 діб, в групі пацієнтів з мікроєюностомою – 19 діб, з парентеральним харчуванням – 20 діб та 25 діб у групі пацієнтів з ентеральним харчуванням через назоєюнальний зонд. Зроблено висновок про відсутність будь-яких доказів на підтримку ентерального зондового або парентерального харчування у пацієнтів після ПДР. Автори наголошують, що пероральний шлях харчування повинен бути оптимальним вибором у даній категорії пацієнтів [83].

З точки зору фізіології підшлункова залоза – ключовий орган травлення, що забезпечує синтез і секрецію всіх значущих ферментів, які беруть участь в гідролізі нутрієнтів у проксимальній частині тонкої кишки. До основних механізмів панкреатичної секреції відносять холинергічні рефлекторні (переважно гастродуоденопанкреатичні), гормональні (зокрема, визначаються мотиліном, концентрація якого в крові змінюється синхронно з періодичністю секреції підшлункової залози) та інтрапанкреатичну регуляцію періодичної секреції органу [84].

Резекція підшлункової залози, хірургічна зміна анатомії шлунка та проксимальних відділів тонкої кишки викликає ряд патофізіологічних процесів. Через зникнення антрофундального та дуоденофундального рефлексів відбувається порушення фундальної релаксації і, як наслідок, порушення стимуляції панкреатичної секреції. Зміна анатомії та фізіології ДПК призводить до зниження холецистокінінової стимуляції секреції підшлункової залози [85]. Як відомо, між екзо- і ендокринною функціями ПЗ існує тісний взаємозв'язок. Показано, що трипсин відіграє роль в синтезі



інсуліну і глюкагону. На зовнішню секрецію впливає рівень глюкози крові, що визначає секрецію інсуліну, який, в свою чергу, регулює поступлення надходження амінокислот і глюкози в ацинуси. Інсулін посилює вивільнення ферментів, особливо амілази, у відповідь на вплив холецистокініну, секретину, ацетилхоліну в експериментальних умовах. Після резекції залози і внаслідок її основного захворювання зменшується обсяг ацинарної та острівцевих тканин. В результаті знижується її секреція, що посилюється порушеннями регуляції, викликані змінами взаємодії підшлункової залози з шлунком і ДПК [86]. Тому початок раннього перорального харчування не викликає загрози вивільнення повного об'єму панкреатичного соку і, як наслідок, не впливає на репаративну здатність панкреатоєюноанастомозу.

У Європейських рекомендаціях товариства з вивчення парентерального та ентерального харчування пропонують застосовувати раннє ентеральне харчування у пацієнтів після операції тільки при неможливості перорального прийому їжі протягом 24 годин та в тих, що протягом більше ніж 7 діб не вдається забезпечити адекватний калораж їжі пероральним способом харчування [27, 87]. У рекомендаціях Американського товариства теж вважають застосування ентерального харчування після ПДР тільки при неможливості перорального протягом 10 діб [88].

За рекомендаціями Американської асоціації з вивчення ентерального та парентерального харчування клініцисти повинні визначати енергетичні потреби для встановлення цілей нутритивного забезпечення. Потреби в енергії можуть бути розраховані за спрощеними формулами (25–30 ккал / кг / день) [87].

## **1.2. Застосування принципів мультимодальної програми прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції**

Наразі все більшу роль в успішному лікуванні пацієнтів починає відігравати введення протоколів Fast track surgery (FTS) або програми прискореного відновлення – Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) [23].

Концепція програми прискороного відновлення була вперше запропонована професором Генріком Кейлетом [38] з Університету Копенгагена в Данії в 1997 р. ERAS представляє собою мультимодальний та мультидисциплінарний підхід до хірургічних хворих, спрямований на оптимізацію периопераційного лікування й покращення післяопераційних результатів. Метою цього підходу є зниження частоти післяопераційних ускладнень та скорочення терміну перебування в стаціонарі шляхом мінімізації стресової реакції організму пацієнта, сприяння функціонального відновлення та досягнення швидкого одужання [39]. Концепція FTS є принципово новим підходом до хірургічного лікування хворих і ґрунтується на патофізіологічних принципах та охоплює всі етапи періопераційної терапії: передопераційний, інтраопераційний та післяопераційний. Саме нівелювання наслідків стресу стало наріжним каменем цієї концепції. У пілотному дослідженні Н. Kehlet довів, що комбінація оптимального знеболювання на основі перидуральної анестезії, ранньої активізації хворих і раннього ентерального харчування зменшує тривалість відновлення і перебування в стаціонарі після операцій. Надалі концепція була доопрацьована і всебічно розширена на основі принципів доказової медицини [38]. Мультимодальна програма FTS або ERAS згідно з визначенням її автора передбачає «... застосування епідуральної або регіонарної анестезії та техніки післяопераційної реабілітації, що включає: раннє ентеральне харчування та ранню активізацію. В поєднанні заходи дозволяють знизити стресорну реакцію організму та значно скоротити час, необхідний для повного відновлення» [43]. В програмі систематизовано основні патофізіологічні механізми розвитку післяопераційних ускладнень та методи їхньої профілактики, обґрунтовано необхідність мультимодального підходу для комплексного впливу на різні ланки патофізіологічного механізму й передбачено перегляд багатьох стандартів, що давно стали класичними [39].

Концепція fast-track була вперше запропонована і набула найбільшого поширення в колоректальній хірургії, що призвело до публікації в 2009 р першого консенсусу щодо застосування програми ERAS в колоректальній хірургії. Надалі, ефективність програми ERAS при колоректальних операціях була підтверджена в ряді мета-аналізів [40-42], останній з яких об'єднує результати 13 рандомізованих досліджень і включає 1910 пацієнтів [40]. У мета-аналізі продемонстровано, що застосування ERAS-протоколу в порівнянні з традиційним веденням пацієнтів в периопераційний період призводить до статистично значимого зниження частоти ускладнень ( $P = 0,0006$ ) і скорочення терміну перебування в стаціонарі ( $P < 0,003$ ) [41]. В даний час опубліковано безліч досліджень, які свідчать про високу ефективність застосування програми ERAS в різних областях хірургії - ортопедії, урології, гінекології та ін. [45-47]. Крім цього, дані літератури переконливо доводять економічну обгрунтованість впровадження підходу fast-track при різних операціях.

К. Lassen та співавт. узагальнили чинники периопераційного ведення у вигляді рекомендацій, які необхідно враховувати при використанні програми прискореного відновлення у клінічній практиці при ПДР [43]. Описані рекомендації були схвалені асоціацією ERAS, Європейським товариством з вивчення клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) і Міжнародною асоціацією з вивчення метаболізму та харчування при хірургічних втручаннях (IASMEN). Концепція програми прискореного відновлення охоплювала двадцять сім чинників периопераційного ведення при ПДР, які визначені в рекомендаціях ERAS (Consensus Guidelines), створених у 2012 році, що були доопрацьовані та доповнені результатами нових рандомізованих досліджень у 2019 році [43, 87, 88]. Достовірність наукових доказів і переконливості рекомендацій оцінювалась на підставі системи GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Якість доказів оцінювалась як «висока», «помірна», «низька». Рекомендації визначались як «сильні» або «слабкі» [89].

Досвід програми прискореного відновлення в панкреатобіліарній хірургії обмежений, що робить актуальною оцінку безпосередніх результатів впровадження цієї програми [29]. Протоколи периопераційного ведення пацієнтів при ПДР різняться в дослідженнях, але в їхній основі завжди лежить мультимодальний клінічний підхід, що включає такі постулати fast-track: раннє видалення НГЗ та раннє ентеральне харчування. Наведено різні дані щодо способу, термінів початку, об'єму, тривалості проведення харчування в післяопераційному періоді, необхідності та термінів видалення НГЗ [90].

Згідно рекомендацій ESPEN 2017 року, раннє пероральне харчування визнано кращим шляхом нутритивної підтримки для пацієнтів після хірургічного втручання, головним аспектом яких є концепції програми прискореного відновлення ERAS. ASPEN також надають перевагу пероральному харчуванню, наголошуючи на використанні післяопераційної штучної нутритивної підтримки тільки при необхідності [87].

G. Balzano та співавт. при застосуванні концепції ERAS у пацієнтів в разі ПДР повідомляють про видалення НГЗ на 1 післяопераційну добу, вживання рідкої їжі на 3 післяопераційну добу, твердої їжі на 4 післяопераційну добу, що призвело до значного зменшення частоти гастростазу (13,9 проти 24,6 %;  $P=0,004$ ) та скорочення післяопераційного перебування в стаціонарі (в середньому від 18 до 11 діб;  $P<0,001$ ). Незалежний ефект програми прискореного відновлення на зниження гастростазу був підтверджений множинним регресійним аналізом (скориговане відношення шансів 0,477;  $p=0,005$ ) [91].

За даними S. A. Pillai та співавт., пацієнти в групі прискореного відновлення могли вживати рідину ( $p=0,0005$ ) і тверду їжу ( $p=0,0001$ ) раніше, і в них раніше відбувалося випорожнення ( $p = 0,02$ ) порівняно з контрольною групою. Гастростаз був значно нижчим у групі прискореного відновлення ( $p=0,02$ ) [92].

C. Williamsson та співавт. показали, що НГЗ у групі хворих, лікування яких здійснювали за програмою прискореного відновлення, видаляли на 1 або 2 післяопераційну добу і вони починали пити рідину й вживати тверду їжу. Отже, програма прискореного відновлення є безпечною, враховуючи значне зниження частоти гастростазу (26 проти 48 %;  $p=0,030$ ), тривалості стаціонарного перебування (10 проти 14 діб;  $p=0,001$ ) і стаціонарних витрат ( $p<0,001$ ) [93].

P. Verberat та співавт. повідомили, що в спеціалізованому панкреатологічному центрі при використанні програми прискореного відновлення у пацієнтів після ПДР НГЗ був видалений після закінчення операції у більшості пацієнтів (80,4 %) або в 1 післяопераційну добу (у 13,3 %). Повторна установка зонда потрібна була 11,4 % пацієнтам. Їм призначали рідку їжу в середньому в 1 післяопераційну добу (0–6 діб), а тверду їжу вживали в середньому на 5 добу (1–24 діб) [94]. S. Kobayashi та співавт. повідомляють про результати впровадження програми прискореного відновлення у 88 % пацієнтів, яким видаляли НГЗ та застосовували пероральне харчування в 1 добу після операції. При цьому у випадках гастростазу та післяопераційного парезу пероральне харчування було відновлене в середньому на 3 добу після операції [95]. M. Nikfarjam та співавт. у дослідженні групи хворих з використанням програми прискореного відновлення, НГЗ видаляли вранці після хірургічного втручання. Рідке харчування починали на 2 післяопераційну добу з переведенням пацієнта на тверду їжу наступної післяопераційної доби [96].

Однак у рандомізованому дослідженні S. Grizas та співавт. в групі пацієнтів після ПДР при застосуванні раннього ентєрального зондового харчування навпаки відзначено зменшення частоти інфекційних ускладнень у порівнянні з групою пацієнтів, у яких застосовували пероральне харчування від 53,3 до 23,3 %, та не виявлено статистично значущої різниці гастростазу між двома групами [97].

У РКД Х. Deng та співавт. повідомили про статистично значуще зниження гастростазу в групі ERAS, за відсутності впливу на частоту післяопераційної ПФ та 30-денну летальність [98]. Проведений Z. Xie та співавт. мета-аналіз 16 досліджень поряд з істотним скороченням тривалості стаціонарного лікування продемонстрував достовірно меншу кількість ускладнень, в тому числі ПФ і гастростазу, в групах пацієнтів із застосуванням програми ERAS при ПДР [99]. В деяких дослідженнях з меншим рівнем доказів показано статистично значуще зниження частоти загальних післяопераційних ускладнень і гастростазу при використанні протоколу ERAS [14, 35, 44, 100, 101] але в інших не виявлено жодних відмінностей [55, 57, 102, 103, 104, 105].

J. Xiong та співавт. у мета-аналізі PRISMA 2016 року [106] дійшли висновку, що частота гастростазу та загальних післяопераційних ускладнень була меншою у групі ERAS, однак у мета-аналізі 2013 року M. Coolsen та співавт. виявили лише незначне зниження частоти загальних післяопераційних ускладнень [107].

Незважаючи на застосування раннього перорального харчування після операції на підшлунковій залозі, переконливих даних про адекватне відновлення нутритивних потреб у хворих групи ERAS немає [108].

S. E. Hwang та співавт. проаналізували раннє пероральне (рідка дієта протягом 48 годин після операції) та традиційне (парентеральне з першої доби, пероральне після початку перистальтики) харчування у порівнянні. Отримано наступні результати: відновлення добових енергетичних потреб протягом перших 2 тижнів було подібним у групі пацієнтів, в яких застосовували раннє пероральне харчування в порівнянні з пацієнтами, в яких використовували традиційну методику перорального харчування (1018 ккал проти 972 ккал;  $p=0,30$ ), але в групі пацієнтів, у яких застосовували раннє пероральне харчування ці потреби відновились до 5 післяопераційної доби (847,0 ккал проти 745,6 ккал;  $p=0,04$ ). Зроблено висновок, що

пероральне харчування клінічно безпечний та ефективний спосіб нутритивної підтримки у пацієнтів після ПДР [109].

В багатьох опублікованих дослідженнях не аналізували рівень комплаенсу протоколів ERAS та повідомляли про неповні дані, зокрема про раннє пероральне харчування [53, 90]. Якщо доцільність застосування програми ERAS при виконанні ПДР в основному не піддається сумніву, то оцінка її впливу на розвиток таких хірургічних ускладнень, як ПФ, кровотеча і гастростаз, неоднозначна. По ряду причин повна імплементація програми ERAS не завжди можлива. За даними E. Zouros та співавт., комплаенс кожному елементу протоколу ERAS становив від 74,7% до 100% [132]. N. Robertson та співавт. надали співвідношення пацієнтів, у яких вдалося досягти ключових цілей програми: видалення зонда на першу добу після операції – у 78%, видалення сечового катетера на першу післяопераційну добу – у 48%, переведення з ВРІТ на першу добу після операції – 82%, активізація з першої післяопераційної доби - 84%, раннє видалення дренажів – у 72%. N. Robertson та співавт. повідомили, що рівень відповідності для відновлення перорального споживання рідкої їжі становив 82 %, а толерантності до дієтичного харчування – до 86 %. Серед 100 досліджуваних пацієнтів перорально рідку їжу споживали 55 % пацієнтів, а тверду їжу – 53 %, проте при виникненні важких післяопераційних ускладнень рівень комплаенсу до відновлення перорального харчування суттєво зменшувався [110]. M. Braga та співавт. [160] виявили, що рівень відповідності компонентів передопераційного та інтраопераційного періодів до програми ERAS була вищою (84% -100%), тоді як відповідність до компонентів післяопераційного періоду ERAS була відносно низькою (38–66 %). Аналіз підгруп показав, що у пацієнтів без ускладнень спостерігається кращий комплаенс, ніж у пацієнтів з ускладненнями. Крім того, цей рівень поступово знижувався у міру виникнення більш серйозних післяопераційних ускладнень. Автори в дослідженнях також продемонстрували, що рівень доопераційної відповідності основним елементам ERAS становив 74,8–100

%; однак, рівень післяопераційної відповідності був меншим та склав 60,4–95,2 % [90].

Відповідно до міжнародних рекомендацій, нутритивна підтримка повинна використовуватись у ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів: з мальнутрицією або з високим ризиком її розвитку, при розвитку важких післяопераційних ускладнень, а також у пацієнтів, які не досягають принаймні 50 % своїх енергетичних і протеїнових потреб на 7 післяопераційну добу із будь-яких причин [28].

М. Coolsen та співавт. виконали мета-аналіз 1558 пацієнтів після ПДР з використанням протоколу ERAS. Серед них п'ять досліджень випадок-контроль, два ретроспективні дослідження, і одне проспективне дослідження. Реалізація протоколу ERAS призвела до значного зниження тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (зниження від 2 до 6 днів) в чотирьох з п'яти порівняльних дослідженнях. Мета-аналіз чотирьох досліджень продемонстрував значну різницю в частоті ускладнень на користь групи ERAS (різниця абсолютного ризику 8,2 %, 95 % (ДІ) 2,0–14,4,  $p=0,008$ ). Впровадження протоколу ERAS не призвело до збільшення летальності та підвищення частоти повторних госпіталізацій. Однак частота гастростазу та ПФ достовірно не відрізнялася між групами ( $p>0,05$ ) [107].

Р. Nussbaum та співавт. проаналізували 142 пацієнтів, яким виконали ПДР за програмою прискореного відновлення та 100 пацієнтів – за стандартною методикою. При аналізі післяопераційного перебігу у групах пацієнтів виявили наступне: в групі прискореного відновлення спостерігали більшу частоту встановлення назосюнального зонда для харчування (38 проти 94 %, ( $p<0,001$ )), скорочення терміну початку перорального харчування в групі ERAS (5 доба проти 8 доби, ( $p<0,001$ )) та скорочення тривалості стаціонарного перебування від 13 до 11 діб відповідно, ( $p=0,015$ ). Частота повторної госпіталізації була однаковою в обох групах [111].

При оцінці першого досвіду впровадження протоколу FTS при лапароскопічній ПДР у 15 пацієнтів, який включав раннє пероральне



післяопераційне харчування, активізацію та видалення НГЗ, дренажів з черевної порожнини і катетерів, зафіксовано достовірне скорочення середньої тривалості стаціонарного перебування після операції із застосуванням протоколу FTS більш ніж у 2 рази ( $10,4 \pm 6,3$  і  $22,15 \pm 10,6$  днів відповідно,  $p=0,001$ ). Відмінностей між групами за кількістю післяопераційних ускладнень ( $40$  і  $46,1$  %;  $p=0,67$ ) та летальності ( $6,7$  і  $5,8$  %;  $p=0,89$ ) не було. Отже, досвід першого застосування протоколу FTS після лапароскопічної ПДР показав, що достовірно скорочуються терміни перебування хворих у стаціонарі після операцій без збільшення кількості післяопераційних ускладнень і летальності. И. Е. Хатьков та співавт. вважають за необхідне подальшого вивчення застосування протоколу FTS для оцінки його впливу на результати лікування і можливість застосування в хірургії підшлункової залози [112].

Перевагами мультимодальної стратегії ведення хірургічних хворих вважають швидше відновлення всіх життєвих функцій, скорочення терміну перебування в стаціонарі, зниження вартості лікування, швидше повернення до активного життя та праці. Результати, отримані при застосуванні FTS програми, піднімають питання про необхідність змін традиційної системи хірургічної допомоги для поліпшення післяопераційних результатів і подальшого вивчення кожного із компонентів цієї програми. Подальше удосконалення методики потребує комбінованого застосування мінімально інвазивних операцій, фармакологічного пригнічення стресу та ефективної мультимодальної неопіоїдної аналгезії з методами активної реабілітації [113, 114].

Однак серед пацієнтів, що перенесли ПДР зареєстрований відсоток пацієнтів, у яких програма прискореного відновлення була припинена у зв'язку з виникненням післяопераційних ускладнень. А. Lee та співавт. [49] вивчали предикторні фактори, пов'язані з недотриманням протоколу прискореного відновлення у пацієнті після ПДР. Ретроспективне дослідження 194 пацієнтів, які перенесли ПДР виявило, що у 25 пацієнтів

(12,9%) програма прискореного відновлення була припинена. Факторами ризику, що асоціюються з припиненням використання програми прискореного відновлення були: куріння (OR = 2,21, 95% ДІ = 1.10-4.46), передопераційно високий рівень АлАт, АсАт (OR = 3,55, 95% ДІ = 1.68-7.49) і післяопераційні ускладнення (OR = 2,69, 95% ДІ = 1.30-5.56). Порівнюючи пацієнтів з успішним дотриманням програми прискореного відновлення, у групі пацієнтів з припиненою програмою прискореного відновлення було пролонговане перебування у ВРІТ (медіана становить 19 годин проти 25 годин,  $p < 0,001$ ) та тривале стаціонарне перебування (медіана 7 проти 13 днів,  $p = 0,003$ ). Мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання дає змогу пацієнтам виконувати програмовану мобілізацію, що пришвидшує післяопераційну реабілітацію та скорочує тривалість стаціонарного перебування. Рання мобілізація пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді стимулює перистальтику ШКТ, що дає можливість уникнути пролонгації назогастральної інтубації та початку раннього перорального харчування [50]

У 2016 році Міжнародна дослідницька група з хірургії підшлункової залози (ISGPS) переглянула систему визначення та оцінювання панкреатичної фістули (ПФ). Згідно з оновленим консенсусом, ПФ ступеня А перевизначається як біохімічний витік, а клінічно значуща ПФ ступеня В визначається при будь-якому вимірюванні об'єму рідини у вмісті з дренажу з рівнем амілази, що перевищує верхню межу активності амілази в сироватці крові на 3 післяопераційну добу, з порушенням клінічного стану пацієнта. ПФ, що призвели до моно- або поліорганної недостатності, яка вимагає повторної операції або смерті, належать до ступеня С [115].

Пероральне харчування збільшує продукцію панкреатичного соку та активацію трипсиногену, що теоретично може впливати на ПФ. Навпаки, раннє пероральне харчування зменшує катаболізм і знижує післяопераційні ускладнення [116]. Крім нутритивних аспектів раннього перорального

харчування, пасаж викликає секрецію інкретину, що нормалізує метаболізм глюкози [117].

Наразі немає специфічної техніки операції, яка може запобігти розвитку ПФ [34]. В кількох дослідженнях зроблено наголос на безпеці раннього перорального харчування в концепції ERAS після ПДР [33, 118], але в більшості цих досліджень немає даних про корекцію режиму перорального харчування при розвитку ПФ. Т. Fujii та співавт. проаналізували вплив раннього перорального харчування на розвиток ПФ. У багатоцентровому РКД вони порівнювали групу із 30 пацієнтів, у яких застосовували раннє пероральне харчування, з іншою групою із 29 пацієнтів, у яких застосовували парентеральне харчування, в тому числі при розвитку ПФ. Суттєвих відмінностей між групами за показниками нутритивного індексу на 5, 12 і 21 післяопераційну добу не спостерігали. Рівень панкреатичного соку у вмісті з дренажу був більшим у групі пацієнтів, у яких застосовували раннє пероральне харчування. Незважаючи на різницю в продукції панкреатичного соку, прогресування до більш клінічно значимої ПФ чи розвитку внутрішньочеревної кровотечі або ускладнень, пов'язаних із фістулою, статистично не відрізнялися. Ці дані підтверджують, що пероральне харчування не збільшує частоту розвитку фістули у цій підгрупі пацієнтів [119].

З точки зору метаболізму ключовими аспектами периопераційної допомоги програми ERAS є: уникнення тривалих періодів передопераційного голодування, відновлення перорального харчування в ранньому післяопераційному періоді, рання мобілізація для стимуляції синтезу білка та м'язової функції [120]. Однак ПДР відносять до категорії операцій з високим рівнем стресової відповіді організму на значну хірургічну травму. Оцінка стресу та його взаємозв'язок з розвитком післяопераційних ускладнень залишається актуальним завданням сучасних досліджень, що присвячені імунореактивності в периопераційному періоді [120]. Хірургічне втручання, як і будь-яка травма, викликає ряд реакцій, включаючи вивільнення гормонів

стресу та медіаторів запалення – цитокінів. Цитокіни – це багатофункціональні білки, які відіграють важливу роль у ініціюванні та підтримці імунної відповіді [120]. Цитокіни типу ІЛ-6 відіграють важливу роль у визначенні локальної та системної запальної відповіді на операційну травму, інфекційні ускладнення, а також на онкологічну патологію, стимулюючи обмінні процеси [121, 122]. ІЛ-6 відносять до плеїотропних цитокінів, що мають як про-, так і протизапальні властивості, а його вивільнення в периферичну кров є раннім маркером тяжкості травми після операції. Прозапальні властивості ІЛ-6 відіграють роль у ініціюванні системної запальної відповіді, а протизапальні ефекти – у імуномодуючому впливі регулювання фактору некрозу пухлини [123]. Незважаючи на те, що вироблення прозапальних цитокінів є важливою функцією імунної системи, надмірна їхня продукція може призвести до підвищення частоти післяопераційних ускладнень та летальності. Це пояснюється тим, що антиоксидантні механізми виснажуються під час продукції цитокінового каскаду, збільшуючи ризик пошкодження тканин. Підвищені концентрації ІЛ-6 у післяопераційному періоді вказують на системність і масштабність запальної реакції [124]. Цитокінова відповідь або «синдром системної запальної відповіді» викликає катаболізм глікогену, жиру та білка з виділенням глюкози, вільних жирних кислот й амінокислот в циркуляцію, які беруть участь в імунній відповіді [125, 126]. Наслідками катаболізму білка є втрата м'язової тканини, що викликає сповільнення післяопераційного відновлення [127]. Важливими механізмами компенсації для збереження запасів білка є ліполіз, окислення ліпідів і зниження окислення глюкози [98]. Нутритивна підтримка може забезпечити енергію для оптимального загоєння і відновлення, але в ранньому післяопераційному періоді може лише мінімально протидіяти м'язовому катаболізму. Для відновлення периферичної білкової маси організму необхідно адекватно боротися з хірургічною травмою. Раннє пероральне харчування та активізація є передумовами для відновлення маси периферичних білків та клітинної маси

тіла, що прискорює відновлення після операції [120]. Деякі автори демонструють зменшення ІЛ-6 у хворих після операцій з використанням ентерального харчування (зондового або через мікросюноному) в порівнянні з парентеральним [125]. Однак у літературі відсутні дані порівняльного аналізу ІЛ-6 при застосуванні перорального харчування порівняно з поєднаним ентеральним зондовим у пацієнтів після операцій на шлунково-кишковому тракті, що робить це дослідження нагальним.

Різні види та способи нутритивної підтримки в панкреатобіліарній хірургії мають свої переваги та недоліки, що демонструють автори в своїх дослідженнях. Наразі пошук оптимального шляху харчування є дискутабельним і невирішеним питанням, що робить цю задачу актуальною.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

#### 2.1. Загальна характеристика клінічних груп пацієнтів

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 78 хворих із патологією біліопанкреатодуоденальної зони у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України за період 2008–2017 рр. Дослідження обсерваційне різноспрямоване: формування когорти частково здійснювали ретроспективно впродовж 2008–2014 рр. та проспективно протягом 2015–2017 рр.

З метою порівняльного аналізу ефективності застосування підходів ERAS та традиційного лікування здійснено стратифікований розподіл хворих на дві групи. I група порівняння – ретроспективна, склала 39 пацієнтів, у яких застосували традиційну методику лікування за період з 2008 по 2014 роки. II група дослідження склала 39 пацієнтів, набраних проспективно послідовно за період з 2015 по 2017 роки, лікування яких проводили за програмою прискореного відновлення. Група дослідження була розділена на 2 підгрупи:

II а підгрупа: 24 пацієнти, у яких на початковому етапі впровадження програми прискореного відновлення застосовували пероральний та ентеральний (через мікроєюностому) шляхи нутритивної підтримки;

II б підгрупа: 15 пацієнтів, у яких застосували тільки пероральний шлях нутритивної підтримки.

Критеріями виключення були панкреатодуоденальна резекція з резекцією судин, інші способи реконструкції шунково-кишкового тракту.

В досліджуваних групах виконали стандартну ПДР з приводу раку голівки підшлункової залози у 27 (34,6 %) хворих, раку великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДК) у 22 (28,2 %), дистальної холангіокарциноми у 10 (12,8 %), нейроендокринної пухлини у 6 (7,7 %), цистаденоми голівки

підшлункової залози у 6 (7,7 %), лімфоми дванадцятипалої кишки (ДПК) у 1 (1,3 %) та хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту у 6 (7,7 %) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

## Розподіл хворих за показами до ПДР у досліджуваних групах

Характер патології	Кількість хворих				Точний двосторонній тест Фішера, p-value
	Група I		Група II		
	абс.	%	абс.	%	
Рак голівки підшлункової залози	13	33,3	14	35,9	1
Рак ВСДК	10	25,6	12	30,8	0,80
Дистальна холангіокарцинома	5	12,8	5	12,8	1
Нейроендокринна пухлина голівки підшлункової залози	4	10,3	2	5,1	0,67
Цистаденома голівки підшлункової залози	3	7,7	3	7,7	1
Лімфома ДПК	1	2,6	0	0,0	1
Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит (з дуоденальним стенозом та біліарною гіпертензією)	3	7,7	3	7,7	1
Всього	39	100,0	39	100,0	

Групи пацієнтів були співставні за основними показниками – статтю та віком. В дослідження включено 41 (52,6 %) пацієнт жіночої статі та 37 (47,4 %) пацієнтів чоловічої. В I групі прооперовано 21 (53,8 %) жінку та 18 (46,2 %) чоловіків, у II групі – 20 (51,3 %) жінок та 19 (48,7 %) чоловіків

( $p=0,95$ ). Середній вік хворих складав у I групі пацієнтів  $54,9 \pm 9,8$  років та  $54,7 \pm 11,5$  років у II групи, при цьому 65,4 % пацієнтів були віком до 60 років, у найбільш працездатному періоді життя, що є соціально-економічною проблемою ( $p=0,98$ ) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

## Розподіл хворих за віком у досліджуваних групах

Група	33–44	45–59	60–74	>75	Загалом
I	9	16	12	2	39
II	6	20	12	1	39
Загалом	15	36	24	3	78

Однорідність груп за вказаними показниками перевірено за статистичним критерієм Мана-Уїтні (Mann-Whitney U Test) ( $p>0,001$ ) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

## Розподіл хворих за статтю та віком у досліджуваних групах

Показник	Величина показника в групах		p
	Група I	Група II	
Загальна кількість хворих	39	39	
Стать, ч/ж	19/20	18/21	0,95
Вік, роки (медіана)	57,0	55,0	0,98

## 2.2 Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції

В 2015 р. в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» нами розроблено та впроваджено в клінічну практику програму прискореного відновлення для передопераційного, інтраопераційного та семидобового післяопераційного періоду при ПДР, отримано патент №125576 від 10.05.18. Спосіб хірургічного лікування пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони [128], що



схвалений на засіданні комісії з медичної етики ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України від 13.05.2016 р.

**Лікувально-діагностичний алгоритм мультимодальної програми прискороного відновлення пацієнтів при ПДР.**

**Передопераційний період:**

1. Інформування пацієнта про майбутню операцію в концепції програми прискороного відновлення.

2. Відмова від передопераційного механічного очищення товстого кишківника, в т.ч. пероральної підготовки.

3. Відмова від премедикації опіоїдними анальгетиками.

4. Припинення прийому твердої їжі за 6 години, рідини за 2 години перед операцією.

5. Призначення 200 мл ізоосмолярної вуглеводної суміші перорально за 2 години перед операцією (чай з 40 г глюкози).

6. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

7. При обтураційній жовтяниці:

а) інфузійна терапія: збалансованими кристалоїдними розчинами (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) в обсязі 25 мл/кг/добу;

б) профілактика гострих виразок ШКТ і кровотеч з них (блокатори протонної помпи пантопразол 40 мг 1 раз/добу, препарати групи вітаміну К1 1 раз/добу);

в) дренивання жовчних шляхів при показнику білірубіну вищому ніж 250 ммоль/л.

**Інтраопераційний період:**

1. Наркоз: загальна анестезія + ШВЛ + епідуральне або внутрішньовенне введення лідокаїну.

2. Інфузійна терапія збалансованими кристалоїдними розчинами в режимі «близько нульового балансу» з розрахунку 4 мл/кг/год.

3. Забезпечення інтраопераційної нормотермії (термоматрац, підігріті розчини).
4. Антибіотикопрофілактика: 1 г цефалоспорину II покоління за 30–60 хв перед початком операції, повторно через 4 години.
5. Прокінетики: метоклопрамід 10 мг, ондансетрон 4 мг.
6. Нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг або декскетопрофен 25 мг) за відсутності протипоказів.
7. Диференційований підхід до дренування черевної порожнини з урахуванням ризику утворення ПФ за класифікацією ISGPF.
8. Гемотрансфузія при рівні гемоглобіну нижче ніж 80 г/л (у хворих на ішемічну хворобу серця нижче ніж 100 г/л).
9. При ризику утворення ПФ понад 6 балів за шкалою ISGPF – октрестатин в дозі 300 мкг/добу.

### **Післяопераційний період:**

#### **I доба**

1. Переведення пацієнтів з ВРІТ у відділення.
2. Рентгенологічний контроль пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ.
3. УЗД ОЧП-контроль перистальтики кишківника.
4. Видалення НГЗ за наявності евакуації зі шлунка.
5. Пероральне харчування (м'яка їжа): 250 мл.
6. При неможливості перорального харчування – ентеральне харчування в мікросюноному із розрахунку (3–7 ккал/кг/добу) – 250 мл.
7. Мультиmodalьна аналгезія:
  - 1) Нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг з інтервалом 4–6 годин або декскетопрофен 50 мг з інтервалом 8 годин) за відсутності протипоказів.
  - 2) Парацетамол 200 мг з інтервалом 6 годин.
  - 3) Лідокаїн 80 мг в епідуральний катетер з інтервалом 4–6 годин під контролем АТ.

8. Стимуляція перистальтики:

1) Прокінетики: метоклопрамід 10 мг кожні 4–6 годин, ондансетрон 4 мг кожні 12 годин.

2) Лактулоза 10 мг 3 рази/добу.

9. Контроль амілази у виділеннях з дренажу.

10. Інфузійна терапія в режимі «близько нульового балансу»: збалансовані кристалоїдні розчини (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) в обсязі 15–20 мл/кг/добу.

11. Окстрестатин в дозі 300 мкг при ризику утворення ПФ понад 6 балів за шкалою ISGPF.

12. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

13. Видалення сечового катетера.

14. Рання мобілізація пацієнта (перебування у вертикальному положенні не менше 2 годин/добу).

**II доба**

1. Пероральне харчування (м'яка їжа): 500 мл.

2. При неможливості перорального, ентерального харчування в мікроєюностому (8–10 ккал/кг/добу) – 500 мл.

3. Мультимодальна аналгезія:

1) Нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг з інтервалом 4–6 годин або декскетопрофен 50 мг з інтервалом 8 годин).

3) Парацетамол 200 мг з інтервалом 6 годин.

2) Лідокаїн 80 мг в епідуральний катетер з інтервалом 4–6 годин під контролем АТ.

4. Стимуляція перистальтики:

1) Прокінетики: метоклопрамід 10 мг кожні 4-6 годин, ондансетрон 4 мг кожні 12 годин.

2) Лактулоза 10 мг 3 рази/добу.

5. Інфузійна терапія в режимі «близько нульового балансу»: збалансовані кристалоїдні розчини (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) в обсязі 5–10 мл/кг/добу.

6. Окстрестатин 300 мкг при ризику утворення ПФ понад 6 балів за шкалою ISGPF.

7. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

8. Мобілізація пацієнта (перебування у вертикальному положенні 4 години протягом доби).

### **III доба**

1. Контроль інструментальних методів обстеження: УЗД ОЧП, ентерографія.

2. Контроль амілази у виділеннях з дренажів.

3. Пероральне харчування м'якою їжею (1000 мл).

4. При неможливості перорального, ентерального харчування в мікроєюностому (10–15 мл/кг/добу – 1000 мл).

5. Мультиmodalьна аналгезія:

1) Нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг з інтервалом 4–6 годин або декскетопрофен 50 мг з інтервалом 8 годин) за відсутності протипоказів.

2) Парацетамол 200 мг з інтервалом 6 годин.

3) Лідокаїн 80 мг в епідуральний катетер з інтервалом 4–6 годин під контролем АТ.

6. Стимуляція перистальтики:

1) Прокінетики: метоклопрамід 10 мг кожні 4–6 годин, ондансетрон кожні 12 годин.

2) Лактулоза 10 мг кожні 6 годин.

7. Інфузійна терапія в режимі «близько нульового балансу»: збалансовані кристалоїдні розчини (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) в обсязі 5–10 мл/кг/добу.

8. Окстрестатин 300 мкг при ризику утворення панкреатичної фістули понад 6 балів за шкалою ISGPF.

9. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

10. Мобілізація пацієнта (пня у вертикальному положенні 6 годин протягом доби).

#### **IV доба**

1. Пероральне харчування твердою їжею 1500 мл (15–20 ккал/кг/добу).

2. Мультиמודальна аналгезія :

3. Парацетамол 200 мг з інтервалом 6 годин.

4. Видалення епідурального катетера.

5. Анальгетики в таблетованій формі.

6. Припинення інфузійної терапії.

7. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

8. Мобілізація пацієнта без рестрикцій.

#### **V доба**

1. Тверда їжа без рестрикції (20-25 ккал/кг/добу).

2. Анальгетики при потребі в таблетованій формі.

3. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

#### **VI доба.**

1. Тверда їжа без рестрикції.

2. Анальгетики при потребі в таблетованій формі.

3. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

4. Видалення дренажів.

#### **VII доба.**

1. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

2. Виписка пацієнта.

#### **Примітка**

1. Альбумін, плазма, еритроцитарна маса за показаннями.

2. Антибіотикотерапія при розвитку гнійних ускладнень.

Основними відмінностями даної програми від запропонованих рекомендацій щодо периопераційного ведення при ПДР є встановлені терміни, склад та об'єм периопераційної інфузійної терапії, мультимодальної аналгезії, терміни видалення НГЗ і дренажів, строки початку та об'єм раннього перорального харчування.

Традиційне периопераційне ведення ПДР включає наступні компоненти: передопераційне очищення кишківника, голодування перед операцією, ліберальний режим інтраопераційної інфузійної терапії, часто необґрунтована гемотрансфузія, рутинну установку 3–4 дренажів черевної порожнини, тривале використання назогастрального зонда для декомпресії (до 3–4 діб) та назоєюнального зонда для харчування, тривале перебування та іммобілізація пацієнта у ВРІТ (до 2–3 діб), антибіотикотерапію (7–10 діб), переважно парентеральне харчування збалансованими емульсіями, пероральне харчування не раніше 3–4 післяопераційної доби, знеболювання наркотичними препаратами.

Передопераційне ведення хворих згідно програми прискореного відновлення передбачало: оцінку нутритивного статусу із виявленням ознак мальнутриції, інформування пацієнта про інтра- та післяопераційний план лікування, відмову від голодування за добу перед операцією та механічне очищення кишківника операцією, прийом вуглеводних сумішей за 3–4 години перед хірургічним втручанням.

Під час хірургічних втручань використання інфузійної терапії проводилося в режимі «білянкульового балансу» збалансованими кристалоїдними розчинами із розрахунку 4 мл/кг/год під контролем середнього артеріального тиску, темпу діурезу не менше 0,5 мл/кг/год при задовільному температурному режимі пацієнта ( $T_{\text{cor}}$  – 36,2–36,5), за необхідності у випадку гіпотензії вводили низькі дози симпатоміметиків (норепінефрин в дозах 30–60 нг/кг/хв); основними орієнтирними показниками до проведення гемотрансфузії вважали величину гемоглобіну нижче ніж 80 г/л; установку дренажів до черевної порожнини проводили в

залежності від показника ризику утворення панкреатичної фістули за класифікацією ISGPF; для антибіотикопрофілактики використовували цефалоспорини II покоління відповідно до керівництва з антибіотикопрофілактики в абдомінальній хірургії [54] за 30–60 хвилин перед операцією та повторно через 4–6 годин.

Протягом 24 годин більшість хворих, визначених як «компенсовані» за основними вітальними показниками (параметри гемодинаміки, збережена задовільна респіраторна функція, достатній темп діурезу тощо) були переведені із ВРІТ у хірургічне відділення для продовження ранньої активізації.

Всім пацієнтам проводили рентгенологічний контроль пасажу із шлунка, та, при його наявності, видаляли НГЗ. У 1 добу післяопераційного періоду об'єм рідкої їжі складав 200–250 мл (у більшості випадків застосовували звичайну рідку їжу, збалансовані суміші для ентерального харчування використовували у пацієнтів, які з певних причин не могли отримувати належний об'єм перорального харчування та не досягали 50 % добового калоражу при використанні звичайної їжі або мали граничну величину ІМТ – 18,5), на 2 добу – до 500 мл, на 3 – до 1 л (за умов відсутності ознак мальнутриції у передопераційному періоді) [6, 9, 55].

Прийом твердої їжі пацієнти розпочинали із 4 доби післяопераційного періоду. Інфузійну терапію збалансованими кристалоїдами проводили в режимі «білянкульового балансу» та призупиняли на 4 добу за відсутності додаткових патологічних втрат та за умов нормоволемії.

Концентрацію амілази у виділеннях із дренажа визначали на 1 та 3 добу.

Дренажі видаляли на 4–6 добу за відсутності виділень та підвищення рівня амілази в три рази від норми в крові та відсутності її у виділеннях з дренажа протягом періоду спостереження.

Тромбопрофілактика полягала у застосуванні компресії нижніх кінцівок еластичним трикотажем та призначенні препаратів низькомолекулярних гепаринів.

Аналоги соматостатину використовували протягом 3 діб тільки при високому ризику утворення панкреатичної фістули за визначенням ISGPF.

Для знеболення використовували нестероїдні протизапальні препарати (за відсутності протипоказів) та епідуральну анальгезію шляхом безперервного введення у ранньому післяопераційному періоді із переходом на болюсне «за потребою» пацієнта.

В таблиці 2.3.1 наведена порівняльна характеристика впровадженої програми прискореного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в передопераційному періоді лікування при ПДР.

**Таблиця 2.3.1**

**Порівняльна характеристика впровадженої програми прискореного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в передопераційному періоді лікування при ПДР**

Пункти	Програма прискореного відновлення	Традиційні підходи до періопераційного ведення
1. Передопераційне консультування усіма членами мультидисциплінарної команди лікування	+	–
2. Передопераційне ентеральне харчування	У пацієнтів з мальнутрицією	–
3. Передопераційне дренивання жовчних шляхів	У пацієнтів з рівнем білірубіну вище 250 ммоль/л	У пацієнтів з обтураційною жовтяницею, в тому числі з рівнем білірубіну нижче 250 ммоль/л



<b>Продовження таблиці 2.3.1</b>		
4. Передопераційна очистка кишківника	Відмова від механічної очистки кишківника, в тому числі ос мотичними препаратами	Використання механічної очистки кишківника (клізма + фортранс)
5. Передопераційне голодування та застосування вуглеводних сумішей	Припинення прийому твердої їжі за 6 год, а рідини за 2 год перед операцією. Призначення пероральної ізоосмолярної вуглеводної суміші перед операцією у пацієнтів без діабету	Голодування за добу, відмова від вживання рідини за 12 год перед операцією
6. Премедикація	–	+
7. Антитромботична профілактика протягом 4 тижнів після виписки	+	–

В таблиці 2.3.2 наведена порівняльна характеристика впровадженої програми прискореного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в інтраопераційному періоді лікування при ПДР.

**Таблиця 2.3.2**

**Порівняльна характеристика впровадженої програми прискореного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в інтраопераційному періоді лікування при ПДР**

1. Антибіотики	Антибіотико профілактика	Рутинне використання антибіотиків до 14 діб у післяопераційному періоді
----------------	--------------------------	---

2. Використання лідокаїну в/в для обмеження застосування наркотичних аналгетиків інтраопераційно	+	–
3. Інтраопераційна інфузійна терапія	Інфузійна терапія рестриктивного типу збалансованими кристалоїдними розчинами з розрахунку 4 мл/кг/год	Введення колоїдних і кристалоїдних розчинів
4. Інтраопераційна нормотермія	Термоматрац і підігріті розчини для внутрішньовенної інфузії та роботи в операційному полі	Відсутність рутинного моніторингу температури тіла пацієнтів інтраопераційно, епізодичне інтраопераційне зігрівання
5. Дренування черевної порожнини	Диференційований підхід до установки дренажів у пацієнтів з низьким ризиком виникнення ПФ та їхнє раннє видалення на 6 добу	Рутинна установка 4 дренажів черевної порожнини та їхнє пролонговане перебування

В таблиці 2.3.3 представлена порівняльна характеристика впровадженої програми прискороного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в післяопераційному періоді лікування при ПДР.

**Порівняльна характеристика впровадженої програми прискореного відновлення та попередньо традиційно застосованого підходу в післяопераційному періоді лікування при ПДР**

1. Перебування у ВРІТ	Протягом 24 годин більшість хворих, оцінених як «компенсовані» за основними вітальними показниками (параметри гемодинаміки, збережена задовільна респіраторна функція, достатній темп діурезу, тощо) були переведені із ВРІТ у хірургічне з метою продовження ранньої активізації	Перебування у ВРІТ протягом 3–4 післяопераційних діб
2. Видалення НГЗ	Рентгенологічний контроль пасажу із шлунка в першу післяопераційну добу та, при його наявності, видалення НГЗ	Видалення НГЗ на 4–6 післяопераційну добу
3. Післяопераційне ентеральне харчування	Пероральне харчування з першої післяопераційної доби. Парентеральне харчування тільки при неможливості ентерального	Рутинне використання ентерального (зондового), парентерального харчування та відтерміноване пероральне
4. Стимуляція моторики ШКТ	Мультиmodalний фармакологічний підхід включає комбінацію превентивного	Поетапне застосування фармакологіч-

	застосування у пацієнтів жувальної гумки, прокінетиків центральної та периферичної дії, послаблюючих засобів	них засобів за потребою
5. Використання аналогів соматостатину	Тільки при наявності факторів ризику за визначенням ISGPF	Рутинне призначення аналогів соматостатину
6. Мультиmodalна аналгезія	Використання комбінації епідуральної аналгезії, нестероїдних протизапальних препаратів та інгібіторів ЦОГ-1,2,3. Відмова від наркотичних анальгетиків	Знеболення наркотичними анальгетиками протягом 3–5 діб
7. Сечовий катетер	Видалення на 1 п/о добу	Видалення на 4–5 п/о добу
8. Післяопераційна мобілізація	Рання запрограмована мобілізація починаючи з наступного ранку першої післяопераційної доби	Довготривала іммобілізація (в тому числі тривале перебування у ВРІТ до 3–4 діб)
9. Виписка пацієнта	На 7 добу	Довготривале перебування у стаціонарі

### 2.3. Методи дослідження

Обстеження хворих з патологією біліопанкреатодуоденальної зони включало: збір анамнезу захворювання та життя, первинний огляд з

пальпацією та перкусією, лабораторні, інструментальні методи дослідження, спеціальні методи дослідження нутритивного статусу пацієнта, а також комплекс методів дослідження ризику периопераційних ускладнень.

При госпіталізації пацієнтів виконували загальноприйняті лабораторні методи, які включали розгорнутий загальний аналіз крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, показник гематокриту, розрахунок лейкоцитарної формули).

У всіх пацієнтів забір крові виконували натще з наступним центрифугуванням і заморожуванням.

Біохімічний аналіз крові включав визначення рівня холестерину, тригліцеридів сироватки крові – для оцінки ліпідного обміну; креатиніну сироватки крові (за допомогою методу Яффе з пікриновою кислотою) та сечовини (за допомогою ферментативного методу з уреазою та глутаматдегідрогеназою) – для оцінки азотовидільної функції нирок. Вимірювання виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі «Hitachi» фірми «Roche Diagnostics», США, за допомогою ензиматичного методу за стандартними методиками з використанням реагенту виробника.

Дослідження функціонального стану печінки включало визначення в сироватці крові показників білкового, ліпідного і пігментного обмінів, активності ферментів печінки. Дослідження сироватки виконували на біохімічному аналізаторі фірми «Labsystems» Fr-901 M (Фінляндія) за допомогою діагностичних наборів фірми «Boehringer Mannheim», Німеччина).

Білково-синтетичну функцію печінки оцінювали за показниками загального білка (за допомогою біуретової реакції), білкової фракції - альбуміну (за допомогою реакції з бромкрезоловим зеленим). В коагулограмі оцінювали чинники згортання крові, що синтезуються переважно в печінці – протромбін і фібриноген.

Щодо пігментної функції печінки судили за рівнем загального і прямого білірубіну сироватки крові (методом Ієндрашека-Гросса).

Ферментну функцію печінки вивчали за допомогою визначення активності ферментів – маркерів цитолізу аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) (за допомогою кінетичного методу), маркерів холестазу – лужної фосфатази (ЛФ) і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГТТП).

Також біохімічний аналіз крові включав дослідження глюкози (за глюкозооксидантним методом), активності альфа-амілази (за допомогою глюкозокластичного методу) та електролітів (за іоноселективним методом) сироватки крові. Всі дослідження виконані на напівавтоматичному аналізаторі з використанням одиниць виміру міжнародної системи СІ.

Лабораторне імунологічне дослідження включало визначення концентрації цитокіну ІЛ-6 перед операцією та на 3 добу після операції в сироватках крові імунохімічним методом ECLIA з електрохемілюмінесцентною детекцією з використанням аналізатора Cobas 6000 (с 501 модуль) Roche Diagnostics (Швейцарія) і тест-системи компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Принцип тест-системи полягає у використанні двох специфічних моноклональних антитіл до кожного з досліджуваних цитокінів. Одне антитіло фіксоване на твердій фазі полістиролового планшету, друге – мічене біотином, зв'язуються з цитокіном сироватки крові. Утворений комплекс реагує із спорідненим до біотину стрептавідином, міченим пероксидазою хрому. Далі планшет промивають для видалення незв'язаних компонентів, після чого додають розчин субстрату, який реагує з пероксидазою хрому, в результаті чого відбувається кольорова реакція. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації цитокіну в досліджуваному зразку.

Кількісний вміст цитокінів визначався за калібрувальною кривою. Діапазон вимірюваних концентрацій коливався від 0 до 526 пг/мл. Концентрацію ІЛ-6 вимірювали в сироватці (плазмі) крові, взятої з 9 до 11 години ранку натще. Нормативними вважалися значення від 0 до 10 пг/мл.

Для виявлення ризику периопераційних ускладнень та летальності в передопераційному періоді у пацієнтів оцінювали соматичний стан, що включає визначення нутритивного статусу, анестезіологічного та хірургічного ризику за шкалою ASA та ризику післяопераційних ускладнень і летальності за шкалою P-POSSUM.

Оцінка нутритивного статусу включала визначення індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до рекомендацій ВООЗ за формулою ( $I = m/h^2$ ) та ризику мальнутриції шляхом застосування шкали MUST (Malnutrition Universal Screening Tool – універсальна шкала оцінки мальнутриції). Діагноз ожиріння встановлювали за класифікацією Міжнародної групи з вивчення ожиріння (IOTF – International Obesity Task Force), згідно якої при ІМТ 16 і менше діагностували виражений дефіцит маси тіла, при ІМТ 16,5–18,49 – дефіцит маси тіла, при 18,5–24,99 – нормальну масу тіла, при 25–29,99 – надлишкову масу тіла (предожиріння); при 30–34,99 – ожиріння I ступеня, при 35–39,99 – ожиріння II ступеня, при 40 і більше – ожиріння III ступеня (морбідне ожиріння). За допомогою шкали MUST оцінювали ризик мальнутриції в передопераційному періоді. Дана шкала оцінки має три ступені важкості мальнутриції, що визначають за кількістю балів, формуючи пацієнтів за ступенем ризику мальнутриції (низького, середнього та високого).

Основою для визначення операційно-анестезіологічного ризику за шкалою ASA (American Society of Anesthesiologists – Американського товариства анестезіологів) був розподіл хворих на 5 класів залежно від ступеня тяжкості стану: клас I – пацієнт повністю здоровий; клас II – у пацієнта легкий перебіг захворювання, що не призводить до інвалідизації; клас III – у пацієнта важкий перебіг захворювання, що призводить до інвалідизації; клас IV – у пацієнта патологія, яка становить загрозу життю; клас V – агонуючий стан пацієнта.

За допомогою шкали p-POSSUM (Portsmouth Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity [129, 130] визначали ризики виникнення післяопераційних ускладнень і смертності в

післяопераційному періоді. Дана шкала враховує 12 фізіологічних параметрів (вік, патологія серцево-судинної та дихальної системи, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), рівень артеріального тиску і частота серцевих скорочень, рівень гемоглобіну й лейкоцитів в крові, кількість сечі, рівень натрію, калію в сироватці крові, кількість балів за шкалою Глазго) та 6 інтраопераційних параметрів (обсяг, терміновість і кратність хірургічного втручання, обсяг інтраопераційної крововтрати, наявність онкопроцесу, наявність випоту в черевній порожнині). Розрахунок ґрунтувався на визначенні тяжкості стану пацієнта перед операцією за фізіологічною шкалою і операційної тяжкості. Оцінку за шкалою фізіологічної тяжкості визначали, як суму балів з 1–12, за шкалою операційної тяжкості, як суму балів від 1 по 6 пункт. Отримані дані вносили в формулу розрахунку прогнозованої ймовірності виникнення післяопераційних ускладнень і смертності. Оцінка визначалась відповідно до формули:  $[R / (1-R) = -7,04 + 0,13 \text{ фізіологічна оцінка ризику} + 0,16 \text{ операційна оцінка ризику}]$ . Результати представляли в процентному обчисленні.

Загальні інструментальні методи дослідження включали:

- електрокардіографію;
- ехокардіографію;
- оглядову рентгенографію органів грудної клітини;
- фіброколоноскопію.

Спеціальні інструментальні методи дослідження в перед- та післяопераційному періоді включали:

- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза;
- мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітини, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза;
- магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини з прицільним скануванням панкреатобіліарного тракту (холангіопанкреатографію);



- ендоскопічну фіброгастродуоденоскопію з ультрасонографією;
- дуоденоскопію з ендоскопічно ретроградною холангіопанкреатографією та папілосфінкторотомією;
- рентгенологічне дослідження пасажу контрасту по шлунково-кишковому тракту.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза застосовувалось як діагностичний інструмент першої лінії для виявлення патологічного утворення у пацієнтів зі скаргами на біль у черевній порожнині, жовтяницю, схуднення, втрату апетиту і при підозрі на наявність пухлинного ураження органів черевної порожнини й заочеревинного простору. Ультразвуковими апаратами AU-530, AU-4 Idea, Technos MPX – розробник Ote Biomedica (Італія) та Echo Camera SSD-630, SSD-1400 – розробник Aloka (Японія) проводили ультразвукове дослідження всіх 78 досліджуваних пацієнтів, за допомогою якого виявляли патологічні утворення голівки підшлункової залози та періампулярної зони. За допомогою УЗД ОЧП оцінювали розмір печінки, стан її паренхіми, наявність патологічних утворень, рідинних скупчень. Інструментальне дослідження дозволяло виявити супутню патологію органів черевної порожнини та малого таза. УЗД ОЧП застосовували як при госпіталізації, так і в післяопераційному періоді для динамічного моніторингу пацієнтів I та II груп. Цей метод дослідження в післяопераційному періоді дозволяв виявити наявність внутрішньочеревних патологічних рідинних скупчень в над- і підпечінкових просторах, в ділянці самої підшлункової залози та її парапанкреатичній клітковині, у фланках черевної порожнини та в порожнині малого таза. Ультразвукова діагностика вказаних локалізацій допомагала у вирішенні питання терміну видалення дренажів і надавала оцінку післяопераційного стану пацієнтів для корекції лікувальної тактики. За допомогою ультразвукового дослідження також визначали перистальтичну активність на 1 та 3 післяопераційну добу у

пацієнтів I групи, що було діагностичним критерієм для вирішення питання видалення назогастрального зонда.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної клітини (ОГК), черевної порожнини (ОЧП) та малого тазу (ОМТ) з подвійним внутрішньовенним контрастуванням дозволяла ідентифікувати пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони, виявити їхні межі, ступені розповсюдження та інвазії в оточуючі тканини та судини. Артеріальна та венозна фази сканів МСКТ з внутрішньовенним контрастуванням дозволяла ретельно проаналізувати анатомію структур гепатопанкреатодуоденальної зони та виявити анатомічні особливості відходження судин, що вкрай важливо для їхньої ідентифікації під час операції. Дослідження проводили за допомогою комп'ютерного томографа "SOMATOM-CR" фірми "Siemens" (Німеччина). МСКТ ОГК застосовували у 15 (38,4 %) пацієнтів I групи та у 2 (5,1 %) пацієнтів II групи. У 39 (100 %) пацієнтів I групи та у 10 (25,6 %) пацієнтів II групи застосовували МСКТ ОЧП та ОМТ з подвійним контрастуванням.

Для точнішої діагностики рівня та причин обструкції панкреатобіліарної зони і для аналізу стану протокової системи печінки й підшлункової залози використовували безконтрастну магнітно-резонансну томографію з прицільною холангіопанкреатографією за допомогою магнітно-резонансного томографа Magnetom Vision Plus фірми Siemens (Німеччина) з напруженням магнітного поля 1,5 Тесла. Це дослідження виконували у 15 (38,5 %) пацієнтів I групи та у 1 (2,6 %) пацієнта II групи.

Для візуальної оцінки стану фатерового сосочка дванадцятипалої кишки та верифікації ампулярних утворень проводили дуоденоскопію за допомогою фіброгастроудоденоскопа з бічною оптикою "IF-1T" і "IF-IT10" фірми "Olympus" (Японія) з використанням електронно-оптичного перетворювача "Telemax" (Угорщина). Для ендоскопічно-рентгенологічного дослідження жовчних і панкреатичного протоків проводили ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРПХГ) з або без застосування

контрасту, в залежності від необхідності та морфологічного стану підшлункової залози і клінічного стану пацієнта. У пацієнтів з обтураційною жовтяницею (за рівнів білірубіну понад 250 ммоль/л) при виконанні ЕРПХГ додатково застосовували ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) та проводили стентування загальної жовчної протоки. ЕРПХГ проводили у 25 (64,1 %) пацієнтів I групи та у 12 (30,7 %) пацієнтів II групи. Ендобіліарне стентування виконано у 8 (20,5 %) пацієнтів I групи та у 9 (23,1 %) пацієнтів II групи.

Для більш прецизійного деталізованого зображення патологічного утворення панкреатобіліарної зони застосовували ендоскопічну ультрасонографію, що поєднує в собі ендоскопічне та ультразвукове дослідження. За рахунок високої роздільної здатності менше 1 мм та трансдуоденального доступу цей комбінований інструментальний метод дослідження дозволяв чітко виявляти утворення підшлункової залози, фатерового сосочка, внутрішньопрокових пухлини малих діаметрів, які при трансабдомінальному УЗД не могли бути виявлені через технічні аспекти товщини підшкірно-жирової клітковини передньої черевної стінки та екранування ультразвуку скупченнями газу в шлунку та товстій кишці. Ендосонографічне дослідження проводили у 5 (12,8 %) пацієнтів I групи. У пацієнтів II групи це дослідження не проводили.

Рентгенологічне дослідження пасажу водорозчинного контрасту по шлунково-кишковому тракту виконували в пацієнтів у післяопераційному періоді в 1 добу для вирішення питання видалення НГЗ та з подальшим моніторингом шлунково-кишкової евакуації пацієнтів на 3 та 7 добу. За наявності повного або часткового спорожнення шлунку, динаміки пасажу контрастної речовини в тонку кишку у пацієнтів у 1 добу видаляли НГЗ та розпочинали пероральне вживання м'якої їжі (рис. 2.1).

На 3 добу після операції проводили рентгенологічний контроль пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ та при відсутності ознак перерозтягнення

шлунку дозволяли розширювати пероральне вживання твердої їжі на 4 післяопераційну добу.

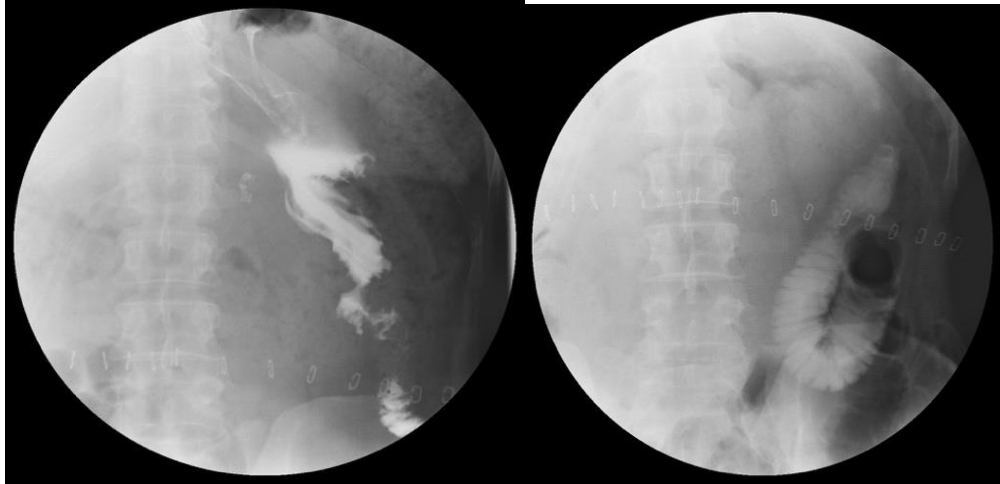


Рис. 2.1. Рентгенологічне дослідження пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ.

Дослідження проводили на рентген-апараті BV-300 фірми “Philips” (Німеччина) з комп'ютерною обробкою рентгеновського зображення в пацієнтів у 3 положеннях. Це дослідження проводили всім пацієнтам I групи рутинно на 1 та 3 добу, як один з основних критеріїв ефективності впровадженої методики програми прискореного відновлення після ПДР та для контролю при розвитку післяопераційного гастростазу. У пацієнтів II групи рентгенологічне дослідження пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ проводили у 19 (48,7 %) пацієнтів на 4–6 післяопераційну добу для контролю його моторно-евакуаторної функції перед видаленням назоєюнального зонда.

За допомогою стандартних методів інструментальної діагностики, таких як електро- та ехокардіографія, фіброгастродуоденоскопія, фіброколоноскопія та обзорної рентгенографії органів грудної клітини діагностували супутню соматичну патологію у пацієнтів перед операцією та здійснювали моніторинг за необхідності у післяопераційному періоді.

В післяопераційному періоді на 1 та 3 добу проводили біохімічне дослідження амілази ферментативно-колориметричним методом у

виділеннях з дренажів, які розташовані над та під панкреатоєноанастомозом. Це дозволяло визначити біохімічне підтікання панкреатичного соку, що в поєднанні з будь-яким порушенням клінічного стану пацієнта інтерпретували як наявність панкреатичної фістули ступеня В або С згідно з останніми рекомендаціями міжнародної асоціації з вивчення панкреатичних фістул. Наявність панкреатичного соку визначали коли в виділеннях з дренажу показник ферменту амілази був втричі більший, ніж сироватковий (понад 300 Од амілази). Від цього показника залежала подальша тактика лікування пацієнта в післяопераційному періоді. Біохімічне дослідження амілази у виділеннях з дренажу проводили у всіх пацієнтів I групи, панкреатичний сік був виявлений у 4 (10,2 %) та у 5 (12,8 %) пацієнтів II групи.

Згідно з класифікацією ISGPS, гастростаз в залежності від тяжкості та клінічних проявів класифікували на 3 ступені: ступінь А – назогастральний зонд необхідний протягом 4–7 діб або коли є потреба в повторному його встановленні з 3 доби після операції, або при непереносимості твердої їжі перорально до 7 післяопераційної доби; ступінь В: назогастральний зонд необхідний протягом 8–14 діб або коли непереносимість твердої їжі до 14 доби; ступінь С: коли потреба в назогастральному зонді >14 діб або нездатність вживання твердої їжі до 21 післяопераційної доби [116].

Згідно з класифікацією ISGPF біохімічний витік панкреатичного соку у вмісті дренажів без порушення клінічного стану пацієнта визначався як клінічно незначуща ПФ, ПФ ступеня В була визначена як клінічно значуща при будь-якому вимірюванні об'єму рідини у вмісті з дренажу з рівнем амілази, що перевищує верхню межу активності амілази в сироватці крові на третю післяопераційну добу, з порушенням клінічного стану пацієнта. ПФ, що стала причиною моно- або поліорганної недостатності або ускладнень, що вимагає повторної операції, або смерті, належать до ступеня С [117].

Післяопераційну кровотечу визначали за класифікацією ISGPS як ранню – до 24 годин після операції та пізню – після 24 годин після операції.

За тяжкістю визначали помірну післяопераційну кровотечу, що не потребувала інвазивного методу лікування та тяжку з порушенням клінічного стану пацієнта та необхідністю оперативного лікування [131].

Загальні післяопераційні ускладнення включали будь-які ускладнення протягом 30 днів від операції до виписки. Для визначення післяопераційних ускладнень була застосована класифікація Clavien-Dindo, за якою запропоновано 5 ступенів тяжкості, з них ускладнення ступеня III та IV були поділені на IIIa, IIIb та IVa, IVb відповідно. До I ступеня належали ускладнення, при яких порушення клінічного стану пацієнта не потребувало фармакологічної та хірургічної корекції. До II ступеня належали ускладнення, при яких порушення клінічного стану пацієнта потребувало фармакологічної корекції, в тому числі тотальне парентеральне харчування, переливання компонентів крові. До III ступеня важкості відносились ускладнення, при яких виникала необхідність у хірургічних, ендоскопічних чи радіологічних втручаннях. При виникненні ускладнень ступеня III а всі втручання були проведені без застосування загального наркозу, ступеня III b – із застосуванням загальної анестезії. До IV ступеня важкості відносились ускладнення, які потребували лікування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та реанімації. В залежності від органної дисфункції ускладнення IV ступеня були поділені на IV a – з моноорганною дисфункцією та IV b – з поліорганною дисфункцією. До V ступеня відносились ускладнення з летальним наслідком [132].

Реадмісія визначалася як повторна госпіталізація протягом 30 діб після виписки. Летальність визначалася як смерть пацієнта протягом 30 діб від операції до виписки.

Статистичний аналіз даних проводили на підставі пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 11 (SPSS Inc., USA) та за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 (StatSoft Inc). Для кількісних показників з нормальним розподілом змінних у виділених групах визначали середні значення та їхню стандартну похибку

( $M \pm m$ ). Змінні, що не відповідали нормальному розподілу, представляли медіаною ( $Me$ ) та міжквартильним інтервалом – 25 і 75 перцентилями (25; 75 %). При аналізі непараметричних якісних порядкових ознак здійснювали порівняння кількісних даних двох незалежних груп за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні (U test Mann-Whitney). Для порівняння показників частот у групах, що досліджуються, використовувався двосторонній точний тест Фішера, що пов'язано з наявністю в групах досить рідкісних подій  $< 5$ . Рівень статистичної значущості для перевірки статистичних гіпотез прийнятий на рівні 5%. Для порівняння двох груп за кількісними нормально розподіленими ознаками застосовували t-критерій Стюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем достовірності  $< 0,05$ . Всі статистичні розрахунки виконували при рівні значущості 95 % ( $p=0,05$ ). Для визначення сили та напрямку взаємозв'язку між змінними розраховували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman) ( $r_s$ ) та двосторонній точний тест Фішера. Для аналізу даних, отриманих в ході дослідження, використовували також статистичні функції комп'ютерної програми «Excel».

#### **2.4 Техніка панкреатодуоденальної резекції**

В групи дослідження включені пацієнти з доброякісною і злоякісною патологією біліопанкреатодуоденальної зони без судинної інвазії, які, відповідно, не потребували судинної реконструкції та розширення об'єму ПДР й об'єму лімфаденектомії.

У всіх пацієнтів була виконана планова стандартна ПДР, що включала пересічення підшлункової залози в області перешийка, холецистектомію, пересічення загальної печінкової протоки, резекцію дистальної частини шлунка і першої петлі тонкої кишки та стандартну лімфаденектомію. Операція виконана з використанням трансплантаційних технологій, основою яких є використання прецизійної техніки при мобілізації панкреатодуоденального комплексу, максимально щадне маніпулювання на підшлунковій залозі, забезпечення ретельного гемостазу під час операції,

використання мікрохірургічної техніки, біноккулярного збільшення та атравматичного шовного матеріалу при формуванні анастомозів.

Виконували білатеральний субкостальний хірургічний доступ і верхньо-серединну лапаротомію з розширенням вправо.

Першим етапом втручання було виконання ревізії черевної порожнини. При огляді звертали увагу на наявність метастазів у ділянці великого чепця, печінково-дванадцятипалої зв'язки, брижі ободової та тонкої кишки, парієтальної очеревини. Оцінювали морфологічний стан печінки, лімфатичних вузлів гепатодуоденальної зв'язки. Мобілізацію панкреатодуоденального комплексу починали з розсічення парієтальної очеревини у правому латеральному каналі і зміщення дванадцятипалої кишки та голівки підшлункової залози вліво (метод Kocher) та мобілізацію печінкового кута ободової кишки. Візуалізували дистальний сегмент загальної жовчної протоки, задню поверхню підшлункової залози, нижню порожнисту вену, аорту, початковий сегмент верхньо-брижової артерії. Далі виконували дисекцію гепатодуоденальної зв'язки зі скелетизацією трубчастих структур, загальної печінкової артерії, черевного стовбура і його гілок. Шлунково-дванадцятипалу артерію ідентифікували та проводили тест з її перетисканням для оцінки кровотоку по печінковій артерії. При збереженому кровотоку, шлунково-дванадцятипалу артерію виділяли та лігували.

Розсічення підшлункової залози виконували скальпелем, судини залози і парапанкреатичної клітковини прошивали тонкою ниткою на атравматичній голці (5/0). У всіх пацієнтів проводили екстренне патогістологічне дослідження на чистоту зрізу краю резекції залози.

Одним блоком видаляли голівку підшлункової залози і ДПК з перетином тонкої кишки на 10 см дистальніше зв'язки Трейтца з резекцією дистальної частини шлунка на відстані 7–10 см від пілоричного відділу лінійним зшиваючим апаратом. При наявності пухлини обов'язково видаляли паракавальну клітковину зі стандартною лімфаденектомією, що включала:



верхні та нижні лімфовузли загальної жовчної протоки (12b1, 12b2, 12c), задні панкреатодуоденальні лімфовузли (13a, 13b), лімфовузли верхньої брижової артерії (14a, 14b), передні панкреатодуоденальні лімфовузли (17a, 17b), лімфовузли передньоверхньої ділянки загальної печінкової артерії (8a).

Реконструктивний етап полягав у послідовному формуванні панкреатико-, гепатико- і попередуободового гастроентероанастомозу на одній кишковій петлі за Child (рис. 2.3.1).

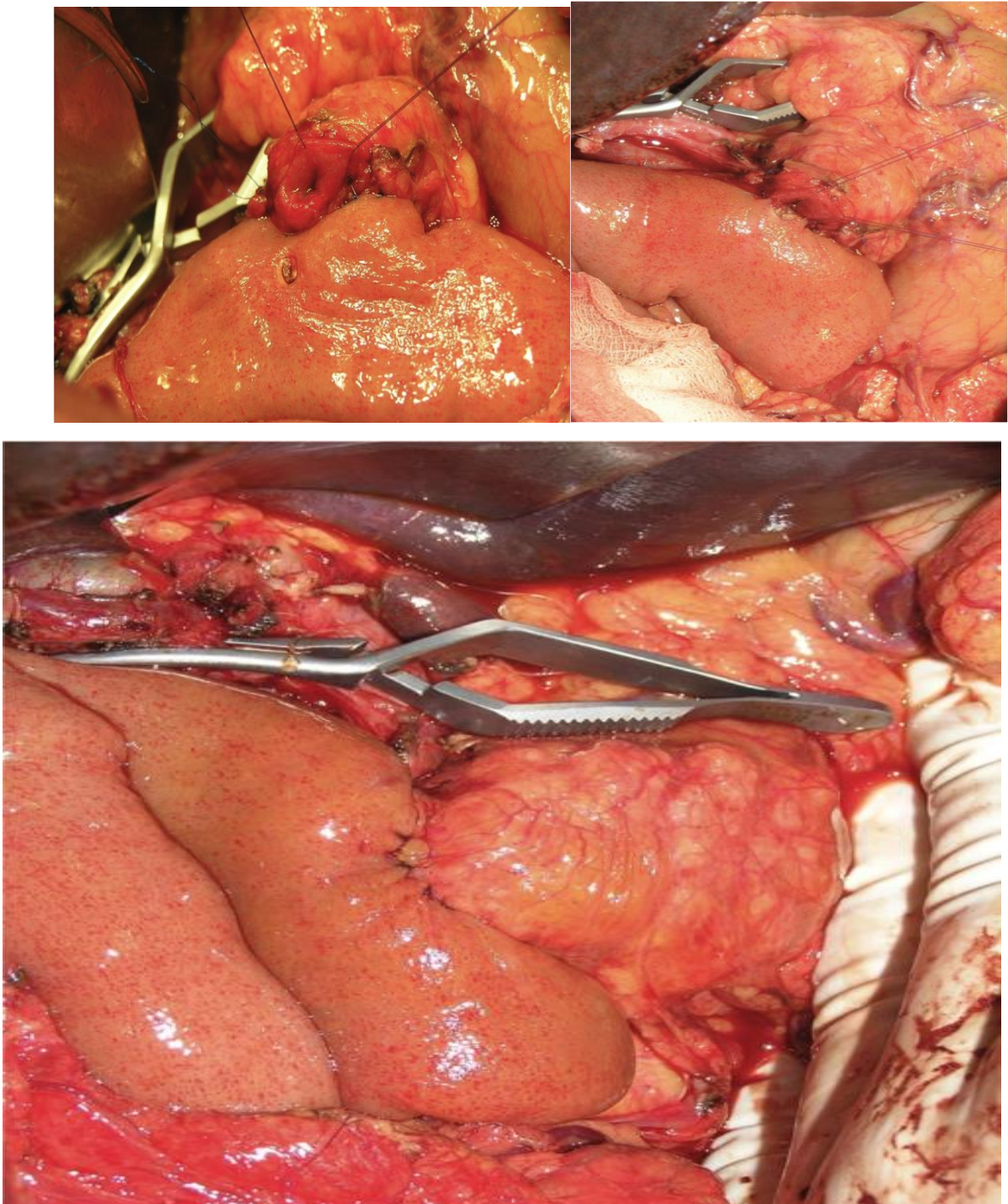


Рис. 2.3.1. Етапи формування панкреатикоєюноанастомозу.

Панкреатикоєюноанастомоз кінець в бік (duct-to-mucosa) формували дворядним швом із ізольованою імплантацією головної протоки підшлункової залози з використанням прецизійного вузлового шва за допомогою атравматичної нитки PDS 5/0 і бінокулярного збільшення.

При формуванні гепатикоєюноанастомозу для профілактики рубцевої стриктури та неспроможності анастомозу дотримувались наступних принципів:

- при накладенні гепатикоєюноанастомозу для збільшення периметра співустя, незалежно від ступеня розширення жовчної протоки, передню стінку розсікали поздовжньо на 1–1,5 см;

- анастомоз формували з використанням дворядного вузлового шва атравматичними нитками PDS 4/0.

Формували гастроентероанастомоз шириною 3 см двома рядами вузлових швів.

У 24 пацієнтів II групи операцію доповнювали формуванням підвісної мікроєюностоми на рівні 20 см від гастроентероанастомозу. Всі операції виконані однією хірургічною бригадою.

Основні положення розділу 2 опубліковані в роботах автора: [133], [134], [135], [136].

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1 Результати порівняльного аналізу клінічних груп пацієнтів

Порівняльний аналіз клінічних груп пацієнтів включав визначення трофологічного статусу (ІМТ, ступінь ризику мальнутриції за шкалою MUST), соматичного стану (за шкалою ASA), ризику післяопераційних ускладнень (за шкалою p-POSSUM) та ризику виникнення післяопераційної панкреатичної фістули (за шкалою ISGPF).

Групи хворих за ІМТ були однорідні (медіана 24,5 проти 26,0 кг/м<sup>2</sup>, p=0,11) (рис. 3.1.1).

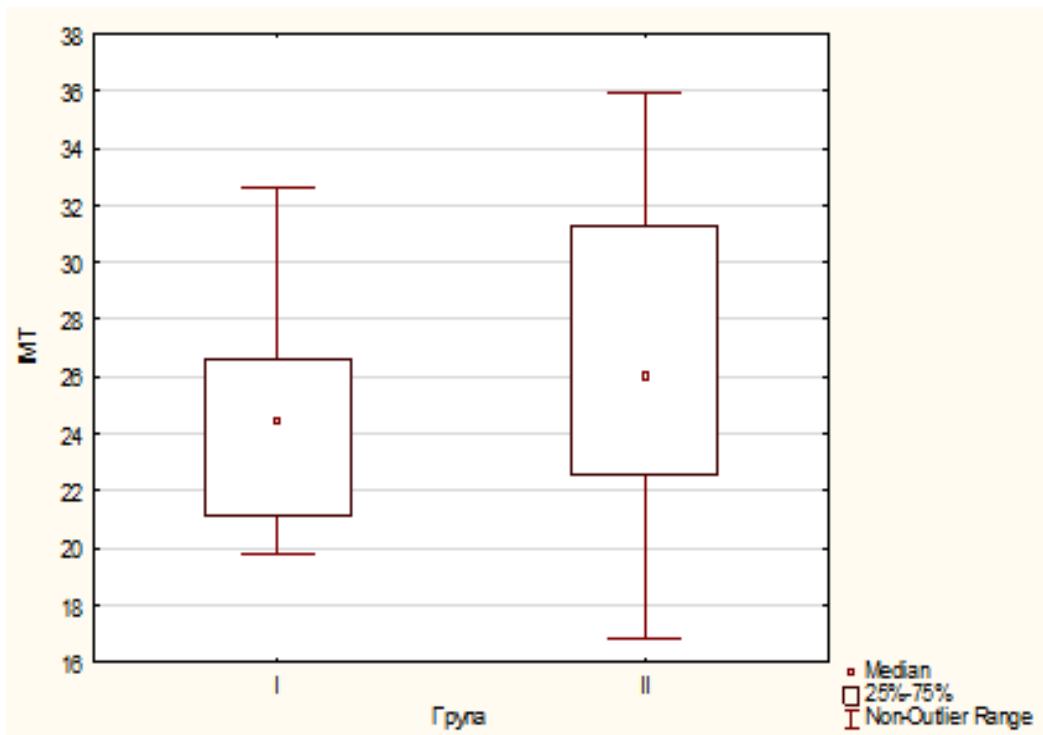


Рис. 3.1.1. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за ІМТ.

Надлишкову масу тіла діагностували у 10 (25,6 %) хворих I групи та у 11 (28,2 %) хворих II групи, різний ступінь ожиріння – у 5 (12,8 %) хворих I групи та у 7 (17,9 %) хворих II групи. Хворих з дефіцитом маси тіла в групах не зафіксовано.

Всі пацієнти I та II груп відносились до низького та середнього ступеня ризику мальнутриції за шкалою MUST. За оцінкою ризику післяопераційних ускладнень та летальності за шкалою p-POSSUM пацієнти досліджуваних груп були класифіковані як групи середнього та низького ризику відповідно та належали до II-III класу за класифікацією ASA ( $p > 0,05$ ). За ризиком виникнення післяопераційної панкреатичної фістули групи пацієнтів були розподілені на  $>6$  балів та  $<6$  балів за рекомендаціями ISGPF (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

## Характеристика пацієнтів I та II груп за шкалами оцінки ризику

Показник	I група (n=39)	II група (n=39)	p
Соматичний стан за класифікацією ASA, n (%)			
II клас	25 (64,1 %)	29 (74,3 %)	0,25
III клас	14 (35,9 %)	10 (25,6 %)	0,21
Ризик мальнутриції за шкалою MUST			
Низький ризик	19 (48,7 %)	17 (43,6 %)	0,15
Середній ризик	20 (51,3 %)	22 (56,4 %)	0,12
Ризик виникнення панкреатичної фістули			
$>6$ балів	8 (20,5 %)	6 (15,4 %)	0,19
$<6$ балів	31 (79,5 %)	33 (84,6 %)	0,23
Ризик п/о ускладнень за шкалою p-POSSUM	27,3 %	24,2 %	0,32
Ризик летальності за шкалою p-POSSUM	1,10 %	0,90 %	0,16

Серед супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваних груп діагностували хворобу Бехтерева, цукровий діабет 2 типу, жовчно-кам'яну хворобу, вірусний гепатит С, гіпертонічну хворобу серця (табл. 3.1.3).

**Таблиця 3.1.3**

**Характеристика супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваних груп**

Патологія	Група I	Група II	
Хвороба Бехтерева	–	1 (2,6 %)	p>0,05
Цукровий діабет 2 типу	2 (5,1 %)	3 (7,7 %)	
Жовчно-кам'яна хвороба	4 (10,2 %)	3 (7,7 %)	
Вірусний гепатит С	1 (2,6 %)	2 (5,1 %)	
Гіпертонічна хвороба серця	10 (25,6%)	12 (30,8%)	

Обтураційна жовтяниця мала місце у 16 (41 %) хворих I групи та у 25 (54,1 %) хворих II групи (p>0,05). Малоінвазивне ендобіліарне стентування виконано у 8 (20,5 %) пацієнтів I групи та у 9 (23,1 %) II групи (p>0,05). ЧЧХС перед операцією виконано у 2 (5,1 %) пацієнтів I групи та у 4 (10,2 %) пацієнтів II групи (p>0,05).

**3.2 Результати застосування різних способів нутритивної підтримки при виконанні ПДР**

У пацієнтів I групи рутинно паралельно з зондовим ентеральним харчуванням застосовували парентеральне нутритивне забезпечення. Нутритивну підтримку у пацієнтів II групи проводили комбінованим ентеральним шляхом – пероральним з ентеральним через мікроєюностому (II а підгрупа) та з використанням тільки перорального харчування (II б підгрупа) (табл. 3.2.1).

У пацієнтів I групи на 1 добу після операції рутинно використовували 500–750 мл багато- та однокомпонентні суміші для парентерального харчування (Аміносол, Гепасол, Аміноплазмаль, Кабівен, Нутріфлекс,

Олікліномель, Ліпофундін, 10 % Глюкоза) та в назоінтестинальний зонд вводили 250–400 мл розчину Рінгера.

Таблиця 3.2.1

**Принципи нутритивної підтримки у пацієнтів I та II груп після ПДР**

П/о доба	I група	II а підгрупа	II б підгрупа
1	250 мл розчину Рінгера в назоєюнальний зонд + 250–500 мл парентерального харчування	250 мл м'якої їжі (3–4 ккал/кг/добу) + 250 мл ентерального харчування	250–500 мл м'якої їжі (3–7 ккал/кг/добу)
2	500–750 мл ентерального харчування в назоєюнальний зонд + 500–750 мл парентерального	500 мл м'якої їжі (8–10 ккал/кг/добу) + 500 мл ентерального харчування	500–1000 мл м'якої їжі (8–10 ккал/кг/добу)
3	750–1000 мл ентерального харчування в назоєюнальний зонд + 500–750 мл парентерального	1000 мл м'якої їжі (10–15 ккал/кг/добу) + 750 мл ентерального харчування	1000–1500 мл м'якої їжі (10–15 ккал/кг/добу)
4	250–500 мл м'якої їжі + 500–750 мл парентерального харчування	1000–1500 мл перорального харчування з включенням твердої їжі (15–20 ккал/кг/добу)	1000–1500 мл Перорального харчування з включенням твердої їжі (15–20 ккал/кг/добу)

<b>Продовження таблиці 3.2.1</b>			
5	500–750 мл м'якої їжі + 500–1000 мл парентерального харчування	Пероральне харчування (20–25ккал/кг/добу)	Пероральне харчування (20–25 ккал/кг/добу)
6	М'яка їжа 1000–1750 мл	Пероральне харчування без рестрикції	Пероральне харчування без рестрикції
7	Пероральне харчування з включенням твердої їжі 1000–1750 мл	Пероральне харчування	Пероральне харчування

З другої доби паралельно з 500–750 мл парентерального харчування розпочинали ентеральне через назоінтестинальний зонд в об'ємі від 500 до 750 мл.

Починаючи з 3–4 доби у пацієнтів I групи об'єм парентерального харчування складав 500–750 мл, а зондового ентерального – 1000–1500 мл. На 3–4 добу після операції пацієнтам I групи виконували рентгенологічне дослідження пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ та за його наявності видаляли назоінтестинальний, назогастральний зонди та призупиняли парентеральне харчування. Після чого дозволяли пероральне вживання рідкої їжі з поступовим переходом до твердої на 6–7 добу.

У 28 (71,8 %) пацієнтів I групи НГЗ був видалений на 3–4 добу післяопераційного періоду, у 11 (28,2 %) – на 5–28 добу. Необхідність у повторному введенні НГЗ виникла у 3 (7,7 %) пацієнтів (рис. 3.2.1).

Явища гастростазу зафіксовано у 14 (35,9 %) хворих: ступеня А – у 7 (17,9 %), ступеня В – у 5 (12,8 %), ступеня С – у 2 (5,1 %). У 8 (20,5 %) пацієнтів гастростаз розвинувся первинно та у 6 (15,4 %) – вторинно (у 5 – на

фоні розвитку панкреатичної фістули та у 1 на фоні перфорації поперечно-ободової кишки).

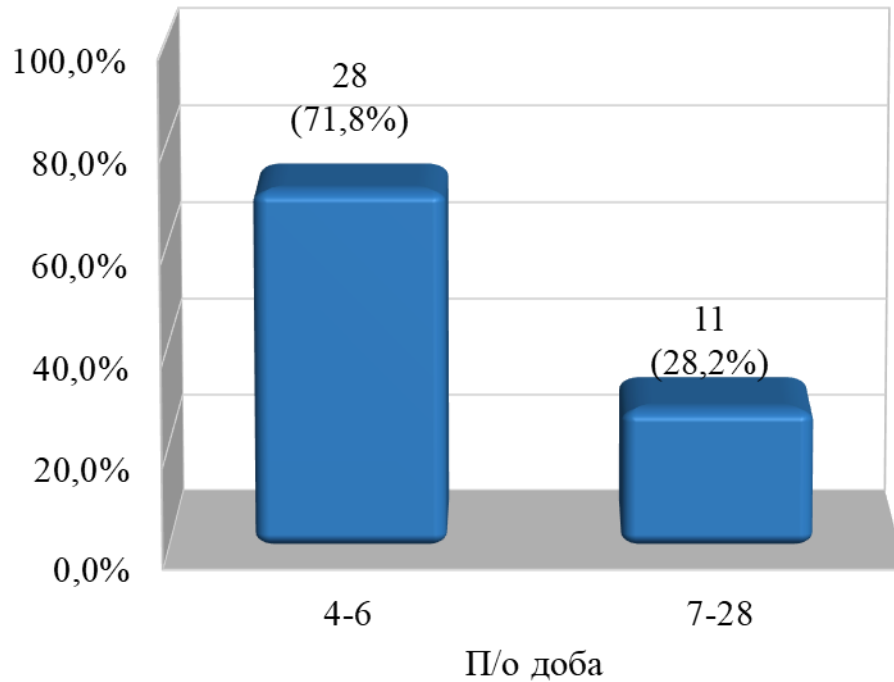


Рис. 3.2.1. Термін видалення назогастрального зонда у пацієнтів I групи.

Пацієнтам II групи, після переведення із відділення реанімації та інтенсивної терапії у хірургічне відділення стаціонару, на наступну добу після операції проводили ультразвуковий контроль перистальтики та рентгенологічний контроль пасажу із ШКТ, за його наявності видаляли назогастральний зонд.

Для перорального харчування у пацієнтів II групи застосовували стандартизоване меню з розрахованим об'ємом порцій на кожен день, а для ентерального – ізо- та гіперосмолярні адаптовані суміші в залежності від наявності: Оксепа, Осмолайт, Пептамен AF, Фрезубін.

У 1 добу післяопераційного періоду у пацієнтів II групи об'єм м'якої їжі складав 250 мл (солодкий чай з галетним печивом). Пацієнтам II а підгрупи додатково вводили 250 мл суміші для ентерального харчування в мікроєюноному.



На 2 добу об'єм м'якої їжі складав 500 мл, пацієнтам II а підгрупи в мікроєюностому додатково вводили 500 мл ентеральної суміші.

На 3 добу пацієнтам II групи виконували рентгенологічний контроль пасажу по ШКТ, ультразвуковий контроль перистальтики та за їхньої наявності розширяли пероральне вживання м'якої їжі до 1 л. Пацієнтам II а підгрупи в мікроєюностому вводили 750 мл суміші для ентерального харчування. У випадку недостатньої переносимості їжі пероральним шляхом, об'єм ентерального харчування збільшували, а при задовільній переносимості пероральної дієти в повному обсязі, об'єм ентерального харчування поступово зменшували.

На 4 добу при споживанні адекватного за калоражем (20–25 ккал/кг/добу) та складом (тверда їжа) перорального харчування припиняли нутритивну підтримку через мікроєюностому.

На 7 добу при повній переносимості перорального харчування та при задоволенні не менше 50 % від добових енергетичних потреб у пацієнтів II а підгрупи видаляли мікроєюностому.

Обов'язковою умовою для видалення НГЗ та фізіологічним підґрунтям для початку перорального харчування були наявність вільної евакуації контрасту із шлунку, підтверджена за допомогою рентгенологічного дослідження та наявність перистальтики з використанням УЗД. Таким чином, у 20 (51,3 %) пацієнтів II групи пасаж із шлунку відмічений на початку дослідження, у 28 (71,8) % – через 2 години (рис. 3.2.2).

Перистальтичну активність за допомогою ультразвукового моніторингу у пацієнтів II групи визначали до прийому їжі та після харчування. Загалом перистальтика на першу післяопераційну добу була наявна у 35 (89,7 %) пацієнтів. При чому ефективність частоти та амплітуди перистальтичних хвиль суттєво збільшилась після прийому їжі. Це пов'язано з тим, що необхідною передумовою ефективності інтестинальної активності перистальтичної хвилі є наявність хімусу в порожнині кишки.

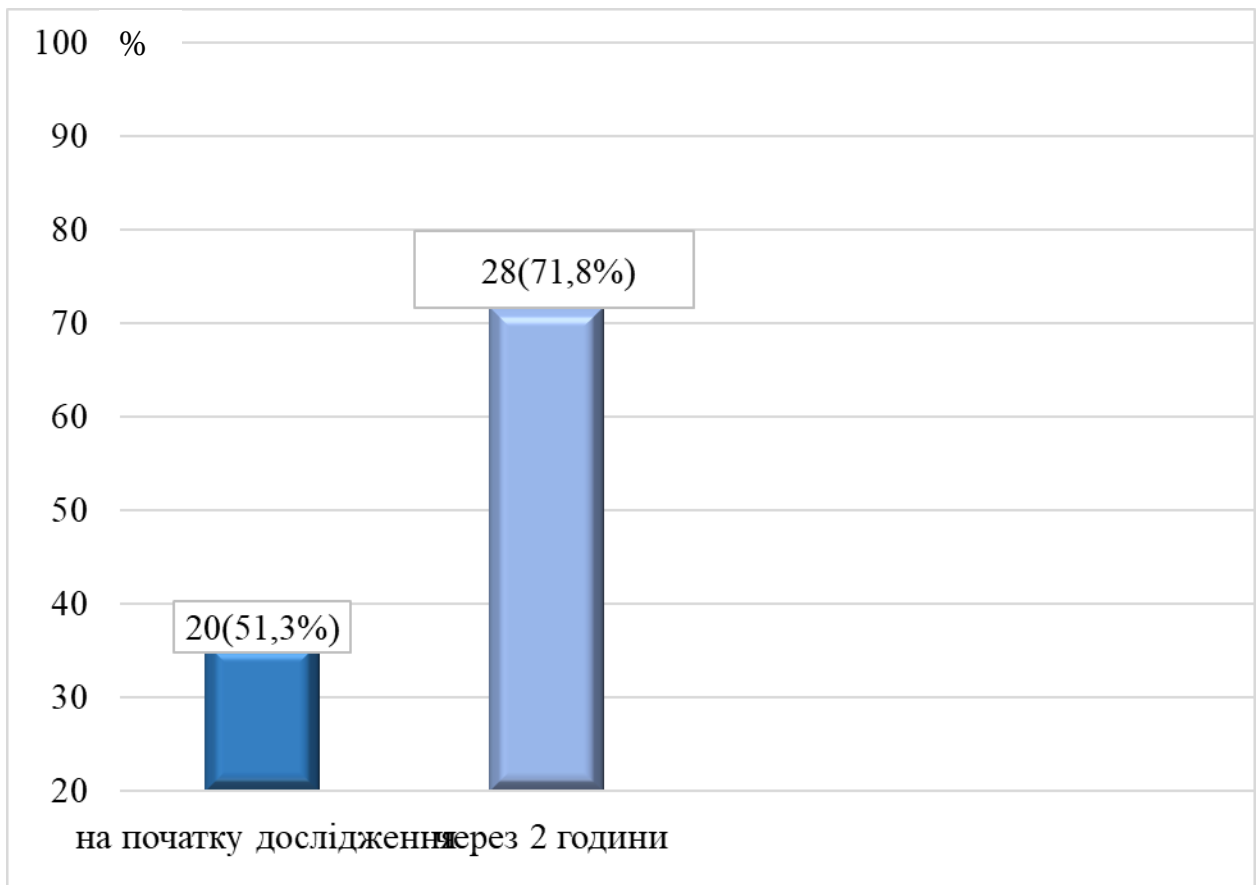


Рис. 3.2.2. Результати рентгенологічного дослідження евакуації шлунка у пацієнтів II групи.

У 28 (71,8 %) пацієнтів наявність вільної евакуації водорозчинного контрасту із шлунка була підтверджена рентгенологічним дослідженням, після цього у них був видалений назогастральний зонд. У 7 (17,9 %) пацієнтів II групи, незважаючи на наявну перистальтику кишківника на 1 добу, вільна евакуація із шлунка спостерігалась тільки на 2 добу, що було діагностичним критерієм для видалення у них НГЗ. У 4 (10,3 %) хворих II а підгрупи ультразвукових ознак перистальтики та рентгенологічних ознак вільної евакуації із шлунка не спостерігалось на 1 добу через гастростаз. Термін їхнього ентерального харчування через мікроєюностому був подовжений від 5 до 19 доби. Повторно НГЗ встановлений у 2 (5,1 %) пацієнтів. У 2 хворих II б підгрупи в зв'язку з явищами гастростазу для проведення ентерального харчування ендоскопічно встановлено назоінтестинальний зонд (рис. 3.2.3).

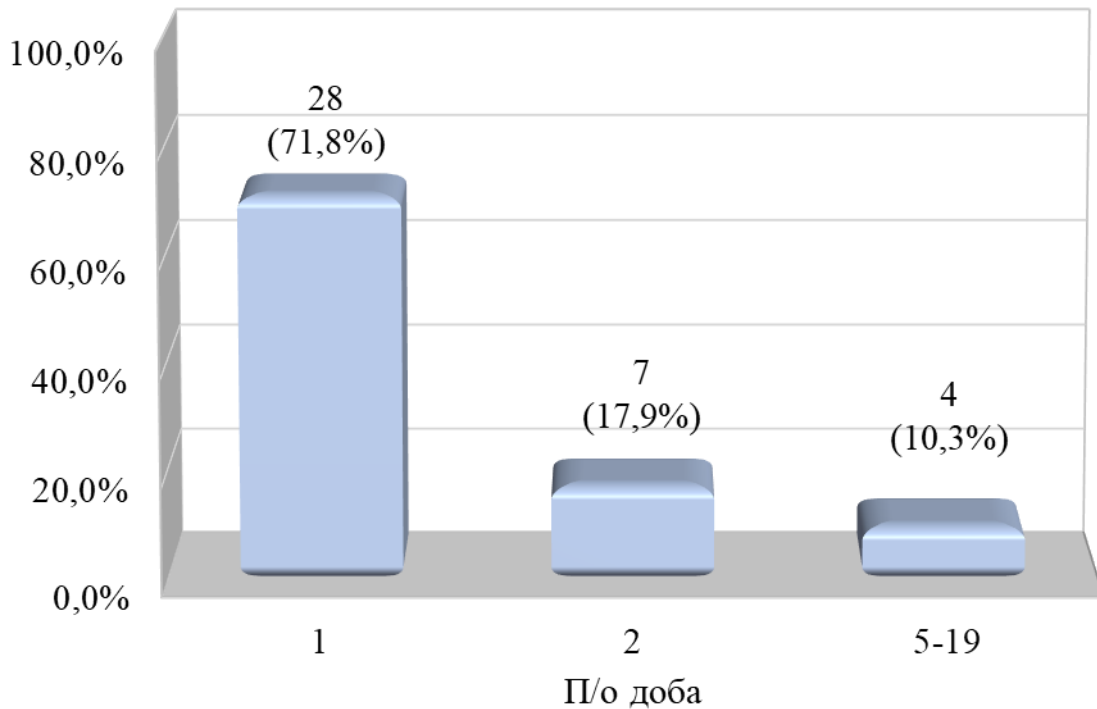


Рис. 3.2.3. Термін видалення назогастрального зонда у пацієнтів II групи.

Загалом ознаки гастростазу спостерігали у 6 (15,4 %) хворих II групи: ступеня А – у 2 (5,1%), ступеня В – у 3 (7,7%), ступеня С – у 1 (2,6%). Серед 6 пацієнтів з затримкою випорожнення шлунка у 2 випадках гастростаз розвинувся первинно, як самостійне ускладнення, у 4 пацієнтів – вторинно, на фоні розвитку зовнішньої панкреатичної фістули.

Таким чином, частота виникнення гастростазу у хворих II групи була суттєво меншою, ніж в I групі (15,4 % проти 35,9 % відповідно, за точним тестом Фішера,  $p = 0,009$ ) (рис. 3.2.4).

Загалом, у 33 (84,6 %) пацієнтів II групи відновлення перорального харчування мало перебіг згідно з програмою прискореного відновлення.

Пацієнти II групи повернулися до звичайної дієти швидше, ніж пацієнти I групи (4 доба 95 % ДІ: [4; 4] проти 6 діб 95 % ДІ: [6; 10];  $p < 0,05$ ) (рис 3.2.5).

За даними двостороннього точного критерію Фішера, раннє пероральне харчування з першої доби виявлено достовірним фактором впливу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у пацієнтів без ускладнень після панкреатодуоденальної резекції ( $p=0,02$ ).

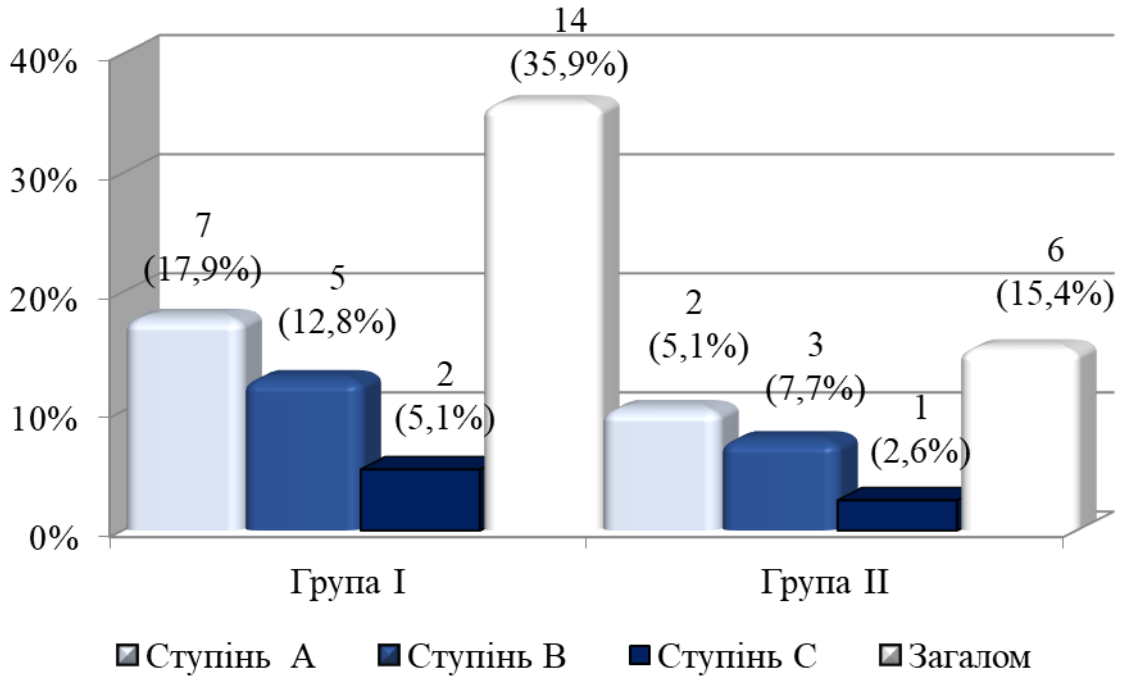


Рис. 3.2.4. Частота випадків гастростазу у пацієнтів I та II груп.

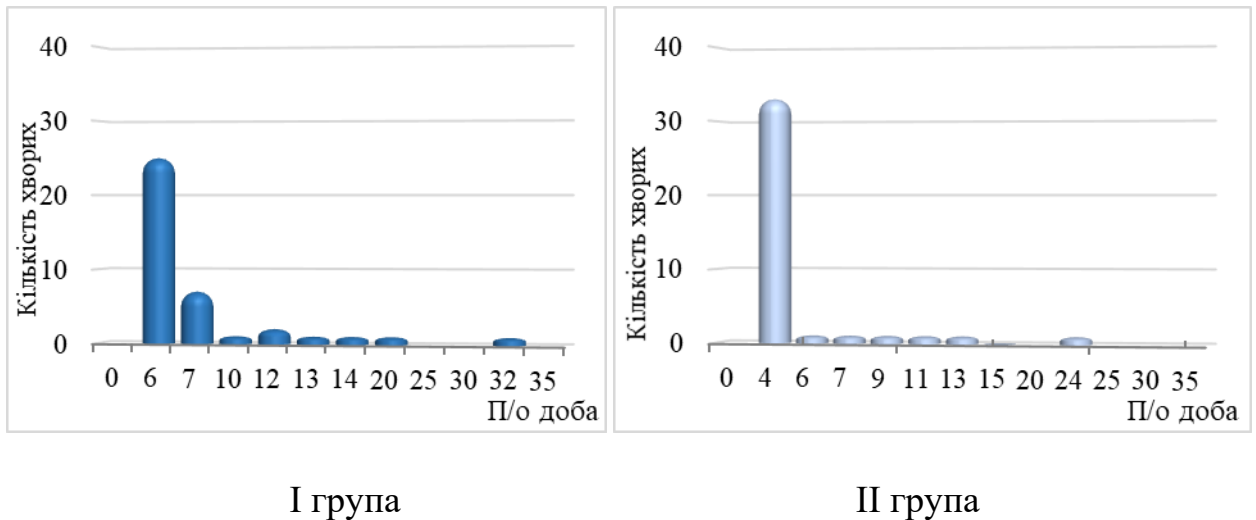


Рис. 3.2.5. Розподіл пацієнтів за термінами відновлення перорального харчування з включенням твердої їжі у пацієнтів I та II груп.

Для оцінки ефективності забезпечення енергетичних потреб організму у пацієнтів з різними режимами харчування досліджували середню енергетичну цінність нутритивного забезпечення.

У пацієнтів I групи середня енергетична цінність харчування в 1 добу складала  $467,5 \pm 93,5$  ккал (26 % добових енергетичних потреб), на 2 добу –  $546,9 \pm 196,5$  ккал (31,2 %), на 3 добу –  $867,1 \pm 316,4$  ккал (49 %), на 4 добу –  $1304,2 \pm 222,7$  ккал (74 %), від 5 до 7 доби – від  $1541,8 \pm 331,6$  ккал до  $1701,7 \pm 215,6$  ккал (88–97 %). Середня енергетична цінність харчування у пацієнтів II а підгрупи в 1 добу складала  $332,4 \pm 204,1$  ккал, що становить 19 % від добових енергетичних потреб, на 2 добу –  $477,1 \pm 165,1$  ккал (27 % від потреб), на 3 добу –  $641,4 \pm 152,6$  ккал (37 %), на 4 добу –  $863,5 \pm 234,3$  ккал (49 %). Від 5 до 7 доби середня енергетична цінність харчування пацієнтів II а підгрупи складала від  $1381,3 \pm 326,3$  ккал до  $1646,2 \pm 355,6$  ккал, що відповідає 79–94 % добових енергетичних потреб. У пацієнтів II б групи середній калораж перорального харчування на 1 добу складав 224 ккал (13 % добових енергетичних потреб), на 2 добу –  $516,1 \pm 90,9$  ккал (29 % добових потреб), на 3 добу –  $847,7 \pm 63,7$  ккал (48 %), на 4 добу –  $1309,7 \pm 193,3$  ккал (75 %). Від 5 до 7 доби середній калораж харчування пацієнтів II б підгрупи складав  $1511,5 \pm 219,1$  ккал до  $1681,7 \pm 215,6$  ккал, що відповідає 86–96 % добових енергетичних потреб (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

**Середня енергетична цінність харчування у пацієнтів I та II груп  
з 1 до 7 післяопераційної доби**

Шляхи харчування	Післяопераційний день/калораж (ккал)						
	1	2	3	4	5	6	7
Пероральне + ентеральне зондове (II а група)	$332,4 \pm 204,1$	$477,1 \pm 165,1$	$641,4 \pm 152,6$	$863,5 \pm 234,3$	$1381,3 \pm 326,3$	$1558,4 \pm 324,3$	$1646,2 \pm 355,6$

Продовження таблиця 3.2.2							
Пероральне (II б група)	224	516,1 ±90,9	847,7 ±63,7	1309,7 ±193,3	1511,5 ±219,1	1538,1 ±373,5	1581,7 ±215,6
Загальний калораж II групи	278,2 ±204, 1	496,6 ±128	759,4 ±108,1	1058,8 ±213,8	1446,4 ±272,7	1698,2 ±348,9	1613,9 ±285,6
Ентеральне + паренте- ральне (I група)	467,5 ±93,5	546,9 ±196,5	867,1 ±316,4	1304,2 ±222,7	1541,8 ±331,6	1600,5 ±396,7	1701,7 ±215,6

Отже, загальна середня енергетична цінність харчування у пацієнтів I та II груп від 1 до 7 доби після операції суттєво не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.2.6).

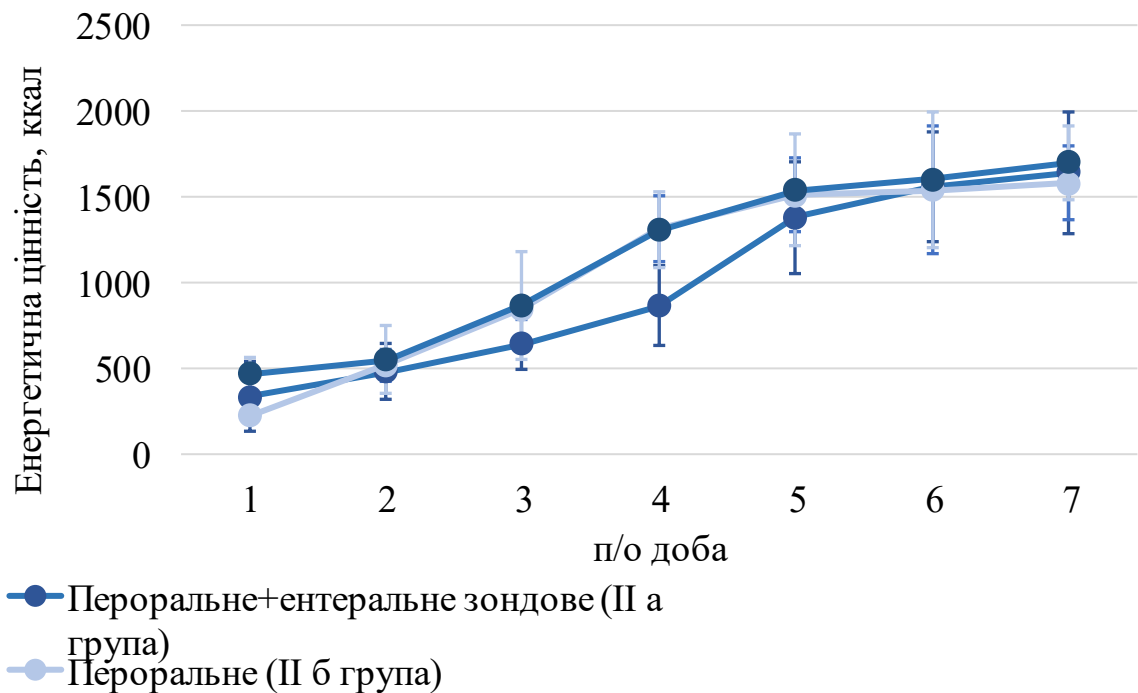


Рис. 3.2.6. Середня енергетична цінність нутритивного забезпечення у пацієнтів I та II груп від 1 до 7 післяопераційної доби.

Таким чином, пацієнти II б пігрупи, перебуваючи на повному пероральному нутритивному забезпеченні після операції, за енергетичною цінністю на 96 % компенсували свої нутритивні потреби до 7 доби.

Основні положення підрозділу опубліковані в роботах автора: [137], [138].

### 3.3 Білковий обмін у хворих з різними способами харчування

Для оцінки оптимальності режимів харчування вивчали рівні протеїнів (загального білка та альбуміну) у пацієнтів досліджуваних груп протягом тижня. Показники середнього рівня загального білка та альбуміну сироватки крові у пацієнтів I та II груп на 1, 3, 7 добу післяопераційного періоду суттєво не відрізнялись, незважаючи на різні шляхи харчування (табл. 3.3.1).

**Таблиця 3.3.1**

**Динаміка середнього рівня загального білка та альбуміну у пацієнтів I та II груп в післяопераційному періоді на 1, 3, 7 післяопераційну добу, г/л**

Термін визначення	Групи пацієнтів		p
	I	II	
Рівень загального білка, г/л			
1 п/о доба	60,5±3,8	59±6,1	p>0,05
3 п/о доба	60,1±3,9	55,8±4,7	
7 п/о доба	58,3±5,6	58,7±4,5	
Рівень альбуміну, г/л			
1 п/о доба	31±4,1	34,1±3,1	p>0,05
3 п/о доба	31,3±4,2	33,5±3,3	
7 п/о доба	35,0±3,4	34,1±3,5	

При застосуванні різних способів харчування – комбінованого та перорального, не виявили достовірних відмінностей в середніх рівнях альбуміну та загального білка крові на 1, 3, 7 післяопераційну добу після ПДР (p>0,05) (табл. 3.3.2).

Не дивлячись на менший (хоча й не достовірно) рівень загального білку та альбуміну на першу добу після операції у пацієнтів з пероральним

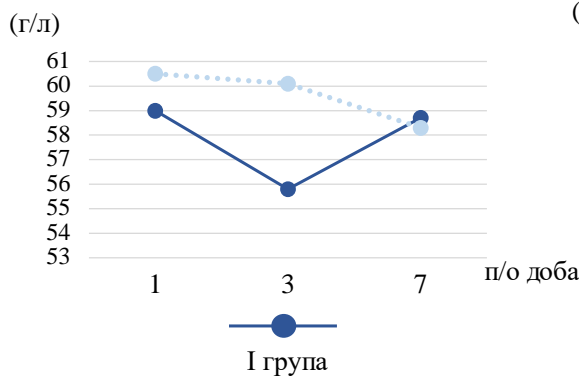
нутритивним забезпеченням в порівнянні з пацієнтами з комбінованим режимом харчування, до сьомої доби ці показники вирівнялись (рис. 3.3.1).

Таблиця 3.3.2

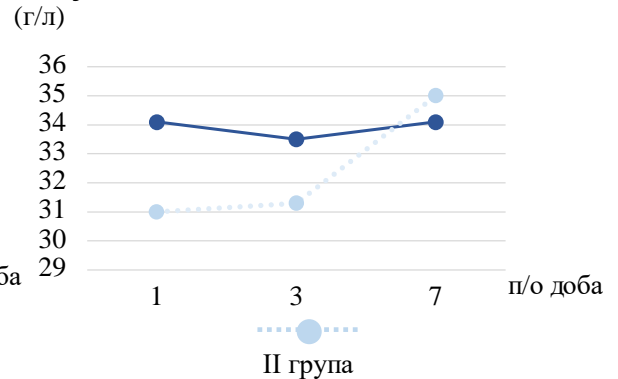
**Динаміка середнього рівня загального білка та альбуміну у пацієнтів II а та II б підгрупи на 1, 3, 7 післяопераційну добу, г/л**

Термін визначення	II а підгрупа	II б підгрупа	p
Рівень загального білка, г/л			
1 п/о доба	58,3±4,6	59,6±3,54	p>0,05
3 п/о доба	57,0±4,9	55,1±4,71	
7 п/о доба	59,2±4,43	59,1±4,72	
Рівень альбуміну, г/л			
1 п/о доба	33,8±2,31	34,0±3,32	p>0,05
3 п/о доба	33,7±3,51	33,4±3,22	
7 п/о доба	34,4±2,12	34,1±4,1	

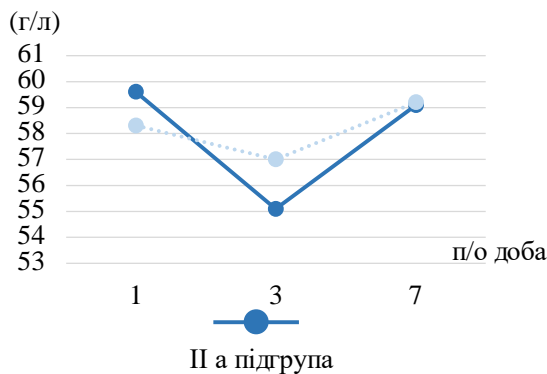
## Загальний білок



## Альбумін



## Загальний білок



## Альбумін

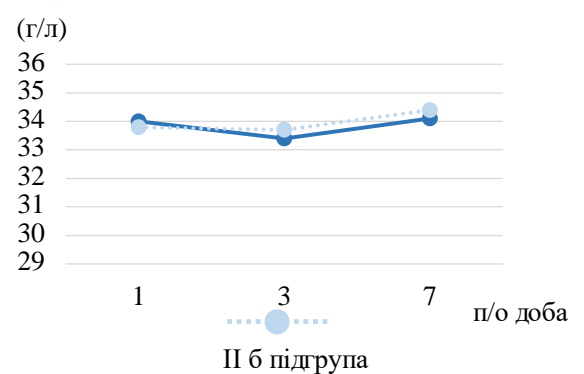


Рис. 3.3.1. Динаміка середнього рівня загального білка та альбуміну у пацієнтів досліджуваних груп, г/л.



Таким чином, застосування перорального харчування у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції не призводить до гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії і є оптимально достатнім для забезпечення нутритивних потреб

Основні положення підрозділу опубліковані в роботах автора: [137], [138].

### 3.4. Імунологічний статус у хворих після ПДР при різних способах харчування

Для порівняльної оцінки рівня стресової відповіді у пацієнтів з комбінованим пероральним і зондовим ентеральним харчуванням (II а підгрупа) та пероральним харчування (II б підгрупа) досліджували показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) перед операцією та на 3 післяопераційну добу, який є раннім маркером стресової відповіді на операційну травму та відповідає за імунологічний статус у пацієнтів після хірургічних втручань.

На момент госпіталізації у пацієнтів II а та II б підгруп концентрація ІЛ-6 не відрізнялась (медіана 5,4 [3,34; 6,8] проти 3,9 [2,7; 5,9] пг/мл відповідно,  $p=0,26$ ) (рис. 3.4.1).

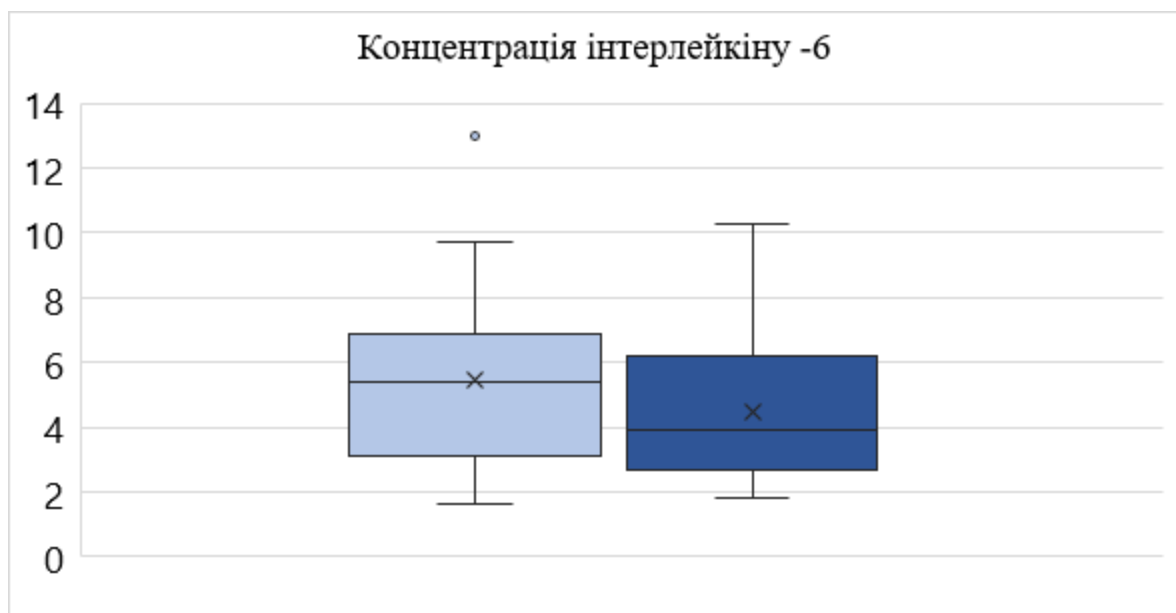


Рис. 3.4.1. Динаміка концентрації ІЛ-6 перед операцією у пацієнтів II а та II б підгруп.

Однак на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а підгрупи була виявлена тенденція до підвищення концентрації ІЛ-6 на межі статистичної достовірності в порівнянні з пацієнтами II б підгрупи (медіана 76,2 [51,5; 96,4] проти 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл відповідно,  $p=0,055$ ) (рис. 3.4.2).

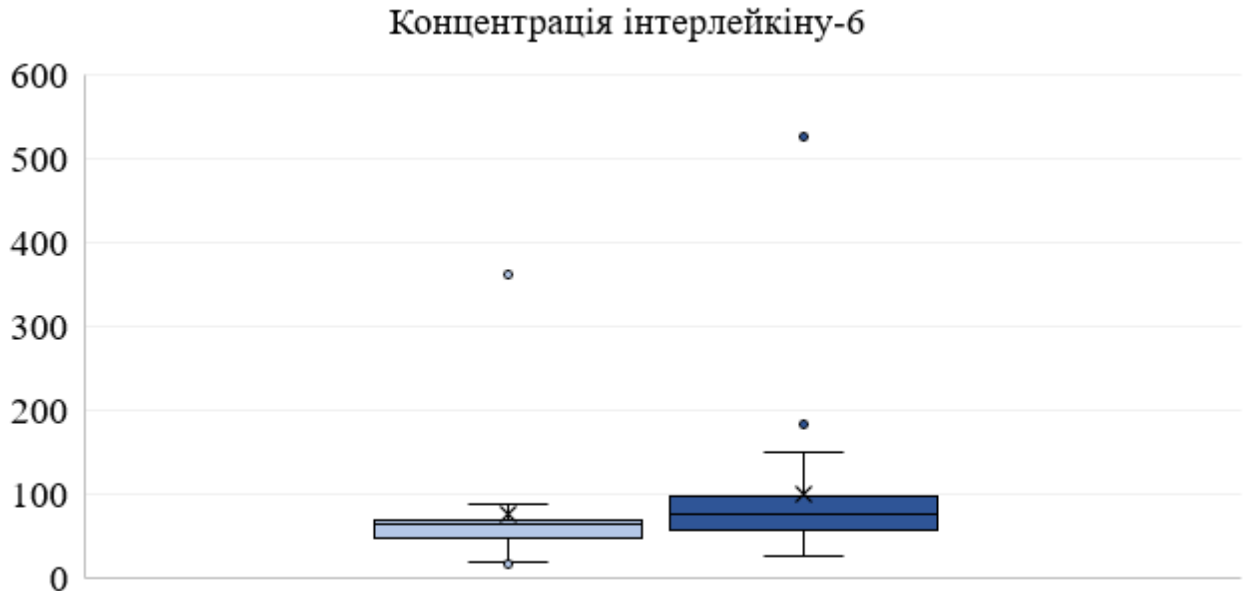


Рис. 3.4.2. Динаміка концентрації ІЛ-6 на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а та II б підгруп.

В нашому дослідженні у пацієнтів, яким здійснювали нутритивну підтримку за допомогою комбінованого ентерального способу сумішами через мікросюноному та пероральним шляхом, концентрація ІЛ-6 була вищою в порівнянні з пацієнтами, які харчувались тільки перорально в післяопераційному періоді, що свідчить про зниження рівня стресової відповіді на операційну травму ( $p=0,05$ ).

Також відзначено, що чим вища концентрація ІЛ-6 перед операцією, тим вона була вища на 3 післяопераційну добу. Кореляційна залежність концентрації ІЛ-6 після операції та на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а та II б підгруп за коефіцієнтом Спірмена дорівнює 0,514, що відповідає наявному взаємозв'язку ( $p=0,004$ ) (рис. 3.4.3).

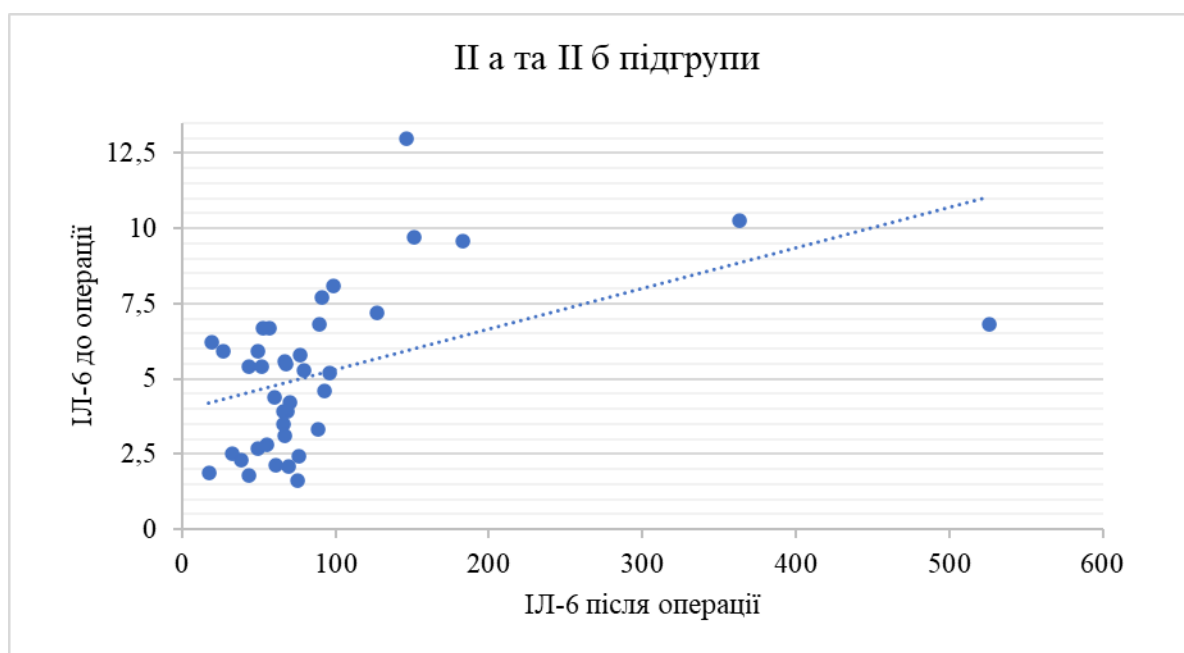


Рис. 3.4.3. Кореляційна залежність концентрації ІЛ-6 перед операцією та на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а та II б підгруп.

Однак достовірної різниці в інфекційних ускладненнях між підгрупами виявлено не було (4,2 проти 6,7 % відповідно,  $p > 0,05$ ).

Таким чином, застосування раннього перорального харчування доцільне, безпечне та сприяє зниженню прозапального цитокіну ІЛ-6 у хворих після ПДР.

Основні положення підрозділу опубліковані в роботах автора: [137], [138].

### **3.5. Характеристика післяопераційних ускладнень у хворих після ПДР**

Летальних випадків та повторної госпіталізації в досліджуваних групах зафіксовано не було. Ускладнення спостерігали частіше у пацієнтів I групи (10 (25,6 %) проти 18 (46,2 %) пацієнтів II групи,  $p = 0,029$ ). Ускладнення II–III ступеня за класифікацією Clavien-Dindo виникли у 17 (43,6 %) хворих I групи та у 10 (25,6 %) хворих II групи (табл 3.5.1).

Таблиця 3.5.1

**Кількість хворих з ускладненнями за класифікацією Clavien-Dindo в залежності від важкості**

Ступінь	*Кількість хворих з ускладненнями			
	Група I		Група II	
	абс.	%	абс.	%
Ступінь I	1	2,6	0	0
Ступінь II–III	17	43,6	10	25,6
Всього	18	46,2	10	25,6

Примітка: \* При виникненні більше одного ускладнення у хворого, враховували важче.

Спостерігали як специфічні, так і неспецифічні післяопераційні ускладнення (рис. 3.5.1).

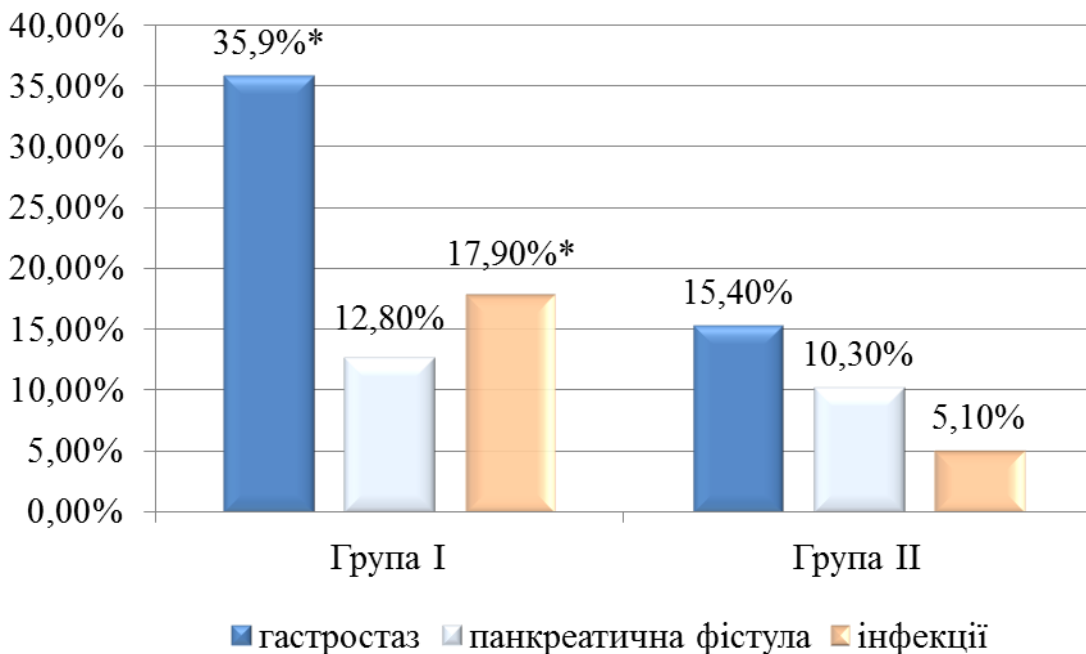


Рис. 3.51. Частота випадків специфічних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп.

У пацієнтів I групи було 28 (71,8 %) випадків ускладнень, а у пацієнтів II групи – 13 (33,3 %). Поєднання двох і більше ускладнень відзначили у 2 пацієнтів II групи та у 7 пацієнтів I групи (табл. 3.5.2).

Таблиця 3.5.2

### Характеристика післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Кількість ускладнень				p
	Група I		Група II		
	абс.	%	абс.	%	
Гастростаз	14	35,9	6	15,4	0,0098
Панкреатична фістула	5	12,8	4	10,2	0,36
Кровотеча з гастродуоденальної артерії	1	2,6	1	2,6	1
Нагноєння післяопераційної рани	7	17,9	2	5,1	0,031
Перфорація поперечно-ободової кишки	1	2,6	–	–	–
Всього	28	71,8	13	33,3	–

У 1 (2,6 %) пацієнта I групи спостерігали кровотечу з гастродуоденальної артерії, клінічний приклад якого розглянутий нижче.

#### Клінічний випадок №1.

Пацієнт К., 1975 року народження поступив 4.09.15 зі скаргами на тупий та ниючий біль у ділянці правого підребер'я, епігастрії, жовтушність шкірних покривів та склер, загальну слабкість. З анамнезу захворювання було відомо, що 23.08.15 пацієнт вперше відзначив жовтяницю та 25.08.15 йому було виконано ендобіліарне стентування у Вінницькій міській клінічній лікарні, після чого звернувся до ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України з метою вирішення питання подальшої лікувальної тактики. При клінічному обстеженні видимі шкірні покриви та склери були іктеричні, при пальпації живіт чутливий в ділянці правого підребер'я та епігастрія, також був визначений позитивний симптом Курвуаз'є. При лабораторному обстеженні виявлено: БАК

(07.09.2015): загальний білок – 65,3 г/л, заг. білірубін – 279,4 мкмоль/л, білірубін прямий – 168,5 мкмоль/л, АлАТ – 205 (N-10-41), АсАТ – 168 (N-10-40), креатинін – 86,4 мкмоль/л, сечовина – 4,9 ммоль/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л; коагулограма (07.09.2015): ПТІ – 10,0 с, ПТЧ – 105 %, INR – 0,95, фібриноген 3,04 г/л. При інструментальному дослідженні: УЗД (07.09.2015): Печінка не збільшена, внутрішньопечінкові жовчні протоки заповітрені. Жовчний міхур 5,6 x 1,7см, стінки потовщені до 5 мм. ЗПП – 1,2 см, в просвіті та частково у правій жовчній протоці ендобіліарний стент. Стент також визначається в інтрапанкреатичному відділі холедоха. КТ ОЧП (07.08.15): Заключення: КТ-ознаки біліарної гіпертензії, застійного жовчного міхура, наявність додаткового м'якотканинного компонента в місті з'єднання міхурової та печінкової протоків. КТ-ознаки хронічного панкреатиту на фоні дифузних змін підшлункової залози, розширення ЗЖП, невираженої портальної гіпертензії. МРПХГ (02.09.15): Заключення: МР-картина найхарактерніша для перидуктальної форми холангіокарциноми загальної жовчної протоки. Стан після операції стентування загальної жовчної протоки. Холецистит. Аерохолія. Після повного обстеження та виставлення попереднього діагнозу: Рак загальної жовчної протоки T2NхM0. 07.09.15 було виконано повторне ендобіліарне стентування. З протоколу оперативного втручання: “Стан фатерового соска після ендоскопічної папілосфінктеротомії, однак попередній стент ендоскопічно не визначався, рентгенологічно стент розташовувався в інтрапанкреатичному відділі загальної жовчної протоки на відстані 2 см від стінки ДПК. Був установлений ендобіліарний стент 10F 7–8 см”. Після чого протягом тижня була відзначена тенденція до зниження рівня загального та прямого білірубіну. Після зниження рівня загального білірубіну від 279,4 мкмоль/л до 160,7 мкмоль/л, а прямого білірубіна від 168,5 мкмоль/л до 91,1 мкмоль/л 17.09.15 вирішили виконати гастропанкреатодуоденальну резекцію за Whipple. З протоколу операції: “При ревізії в черевній порожнині випіт відсутній, печінка збільшена, темно-сірого кольору, явища холангіту, гепатиту, без вогнищевої

патології. Жовчний міхур 10 x 3,5 см, холедох 1,5 см в діаметрі, в дистальній його частині пальпується бугристе щільне утворення довжиною 2 см, без інвазії в прилеглі судинні структури. Виконана мобілізація ілеоцекального, висхідного та печінкового кутів товстої кишки. ДПК мобілізована по Кохеру. Розкрита чепцева сумка. Підшлункова залоза візуально не змінена, м'якої та тістуватої консистенції, вірсунгова протока 2 мм. Іншої патології в черевній порожнині не виявлено. Вирішено виконати гастропанкреатодуоденальну резекцію за Whipple. Виділено та видалено єдиним блоком 2/3 шлунка, жовчний міхур, голівка підшлункової залози та ДПК. Проведений щільний гемостаз. Реконструктивний етап полягав у накладанні дуктопанкреатоєюноанастомозу, виконанні гепатикоєюностомії та попередуючої гастроенетростомії з формуванням мікроєюностомії".

Пацієнт у задовільному стані був переведений з ВРІТ у відділення на 1 добу післяопераційного періоду. Після ультразвукового контролю перистальтики та рентгенологічного контролю пасажу водорозчинного контраста по ШКТ у нього був видалений НГЗ та розпочате пероральне харчування за програмою прискореного відновлення. В післяопераційному періоді з 1 післяопераційної доби по дренажах над та під панкреатоєюноанастомозом визначалось 200–400 мл панкреатичного соку, підтвердженого біохімічно. При біохімічному дослідженні сироваткової амілази 18.09.15 її рівень був 666 г/мл. Пацієнт отримував октрестатин. На 4 добу післяопераційного періоду (21.09.15) стан хворого різко погіршився, було відмічено зниження артеріального тиску до 85/55 мм.рт.ст., збільшення частоти серцевих скорочень до 130 ударів за хвилину та загальмованість свідомості. При пальпаторному обстеженні виявлені позитивні перитонеальні ознаки, при аускультативному обстеженні черевної порожнини – перистальтика не визначалась. При лабораторному дослідженні рівень гемоглобіну знизився до 66 г/л. Було прийнято рішення щодо оперативної хірургічної тактики в ургентному порядку. З протоколу операції: при ревізії в черевній порожнині в підпечінковому просторі, по лівому фланку та в порожнині малого таза –

згустки крові та лізована кров об'ємом до 2 літрів. При ревізії виявлений дефект передньої стінки загальної печінкової артерії діаметром 2 мм. В ділянці культі підшлункової залози та малого чепця вогнища стеатонекрозів. Дефект артерії ушитий Prolen 5-0. Пульсація артерії дистальніше збережена. Загальна печінкова артерія окутана прядкою великого чепця. Панкреато-, гепатико- та гастроентероанастомози спроможні". Був виставлений діагноз: Рак загальної жовчної протоки T2NxM0. Післяопераційний панкреатит культі. (Панкреатодуоденальна резекція 17.05.15). Арозивна внутрішньочеревна кровотеча із загальної печінкової артерії. Постгеморагічна анемія. Після релапаротомії та стабілізації гемодинамічних показників для профілактики рецидиву кровотечі 21.09.15 рентгеновазкулярно правим трансфеморальним доступом було виконано установку стент-графта Abbott в загальну печінкову артерію діаметром 4–6 мм, довжиною 28 мм. 22.09.15 пацієнту проведений рентгенологічний контроль пасажу по ШКТ, за даними якого, через 40 хвилин після прийому контрасту, основна маса його була в тонкій кишці. Проведено ультразвукове дослідження перистальтики, після чого прийнято рішення видалити НГЗ та продовжити пероральне харчування. В умовах ВРІТ протягом 2 діб та в подальшому післяопераційному періоді в стаціонарі було призначено програмовану мобілізацію, рестриктивну інфузійну терапію та безопіїдну мультимодальну анальгезію. Незважаючи на важке ускладнення – арозивної кровотечі, з культі загальної печінкової артерії, пацієнту застосовували принципи програми прискореного відновлення та мультидисциплінарний підхід. В післяопераційному періоді незважаючи на утворення ПФ ступеня С, у пацієнта не спостерігались явища гастростазу, нутритивне забезпечення проведено переважно пероральним шляхом. Після стабілізації клінічного стану, усунення явищ постгеморагічної анемії, закриття ПФ та видалення дренажів пацієнт був виписаний на 28 добу для подальшого хіміотерапевтичного лікування.



В нашому дослідженні загальна частота формування ПФ у хворих I та II груп істотно не відрізнялася та становила: 5 (12,8 %) пацієнтів проти 4 (10,2 %) пацієнтів відповідно (за точним тестом Фішера  $p=0,36$ ).

Біохімічний витік панкреатичного соку у вмісті з дренажів без порушення клінічного стану пацієнтів досліджуваних груп після ПДР не спостерігали.

Частоту формування ПФ ступеня В спостерігали у 4 (10,3 %) пацієнтів I групи, у 3 (7,8 %) пацієнтів II, ступеня С у 1 (2,5 %) пацієнта I групи та 1 (2,5 %) II групи (рис. 3.5.1).

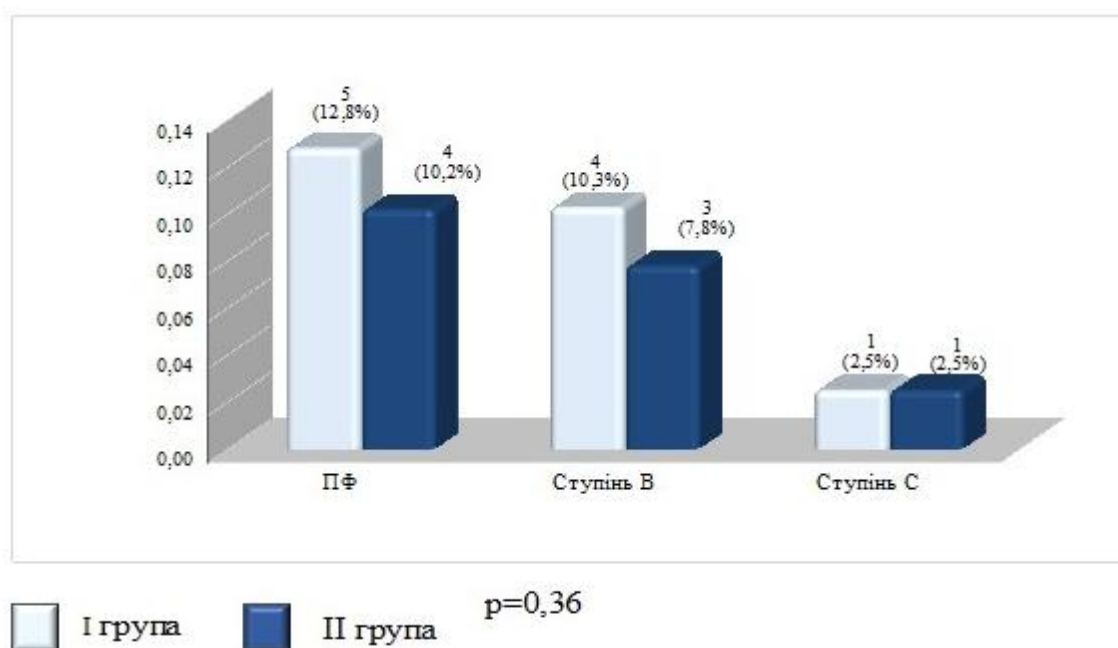


Рис. 3.5.1. Частота випадків ПФ у пацієнтів досліджуваних груп.

При аналізі впливу застосування програми прискореного відновлення з методикою раннього ентерального харчування виявлено, що у пацієнтів II групи зареєстрували меншу частоту виникнення інфекційних ускладнень у порівнянні з I групою пацієнтів (2 (5,1 %) проти 7 (17,9 %), за точним тестом Фішера,  $p = 0,031$ ) (рис. 3.5.2).

В одному випадку після видалення мікросюностомічної трубки виникла анаеробна флегмона передньої черевної стінки, що потребувало

відповідного оперативного втручання, цей клінічний випадок наведений нижче.

### **Клінічний випадок №1.**

Пацієнт Б., 1955 р.н., медична карта №1447, поступив 01.03.17 в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України зі скаргами на жовтушність шкірних покривів та склер, загальну слабкість протягом тижня. З анамнезу, за даними ультразвукової діагностики органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза (28.02.17) виявлено блок на рівні дистального відділу загальної жовчної протоки з підозрою на захворювання великого сосочка дванадцятипалої кишки.

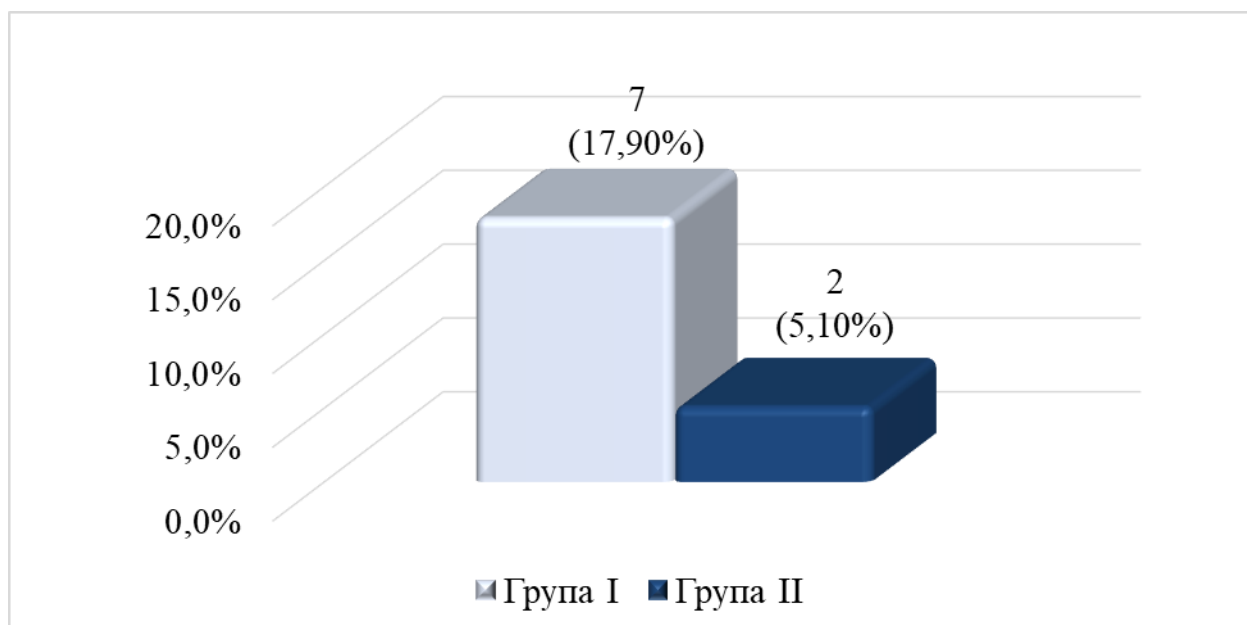


Рис. 3.5.2. Частота випадків інфекційних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп.

При лабораторному обстеженні на момент госпіталізації рівень загального білірубіну складав 126,3 мкмоль/л, прямого білірубіну – 96,6 мкмоль/л, рівень загального білка – 60,9 г/л. При інструментальному обстеженні мультidetекторною комп'ютерною томографією органів черевної порожнини та заочеревинного простору (02.03.17 р.) виявлено біліарну

гіпертензію до 1 см. При дуоденоскопії виявлено пухлину великого сосочка дванадцятипалої кишки. Після проведеної інфузійної терапії кристалоїдними розчинами протягом 6 діб рівень загального білірубіну (06.03.17 р.) знизився до 75,6 мкмоль/л, прямого – до 55,9 мкмоль/л. 07.03.17 р. виконано гастропанкреатодуоденальну резекцію з підвісною мікроєюностомою.

З протоколу операції № 58: у місці впадіння загальної жовчної протоки у дванадцятипалу кишку визначається щільний утвір неправильної форми, розміром 1,0 x 1,0 см. Виявлені збільшені лімфовузли 8а групи відправлено на негайну біопсію та підтверджено їхню гіпертрофію без ознак злоякісного росту. Отримано патогістологічне заключення (ПГЗ №306-18): протокова помірнодиференційована (G2) аденокарцинома на фоні аденоматозу фатерового сосочка.

В післяопераційному періоді на 1 добу пацієнт був переведений з ВРІТ у відділення. Після підтвердження рентгенологічним дослідженням наявності пасажу водорозчинного контрасту по ШКТ та перистальтики ультразвуковим дослідженням, видалили НГЗ. Нутритивна підтримка пацієнта була забезпечена пероральним та ентеральним шляхами через мікроєюностому згідно з програмою прискореного відновлення.

З 1 по 3 добу після операції пацієнт отримувач м'яку їжу поступово збільшуючи об'єм з 250 мл до 1 л та додатково було застосовано ентеральне харчування в мікроєюностому об'ємом починаючи з 250 мл до 750 мл. У пацієнта спостерігали повну толерантність до споживаної їжі пероральним шляхом. На 6 добу після операції видали мікроєюностомічну трубку.

З 7 доби після операції пацієнт відчув погіршення щодо загального стану, підвищення температури тіла до 37,8–38 °С, втрату апетиту, загальну слабкість. На УЗД ОЧП виявлено рідинні скупчення в правому та лівому підпечінковому просторі, в правому фланку та порожнині малого таза до 160 мл. Лабораторні методи обстеження показали наростаючий лейкоцитоз у динаміці від 13,5 до 25 x 10<sup>9</sup>/л. В ділянці післяопераційної рани видаленої мікроєюностомічної трубки спостерігали набряклість і гіперемію передньої

черевної стінки, що поширювались до надлобкової ділянки площею до 10 см у діаметрі.

При огляді набряклість також спостерігали по лівому фланку, поширюючись на сідничну ділянку. 23.03.17 р. (на 15 добу) виконано розкриття флегмони передньої черевної стінки під місцевою анестезією. Отримано сливкоподібний гній об'ємом до 150 мл, який відправлено на бактеріологічне дослідження. На МСКТ ОЧП в проекції передньої черевної стінки (в ділянці м'язів та підшкірно-жирової клітковини) зліва вище пупка визначається негомогенне рідинне утворення, з наявністю щільних включень та повітря, розміром 4,7 x 3,5 x 5 см у діаметрі. В проекції передньої черевної стінки зліва нижче пупка з поширенням на підшкірну клітковину сідничної ділянки спостерігали набряклу клітковину, включення повітря та тінні дренажів.

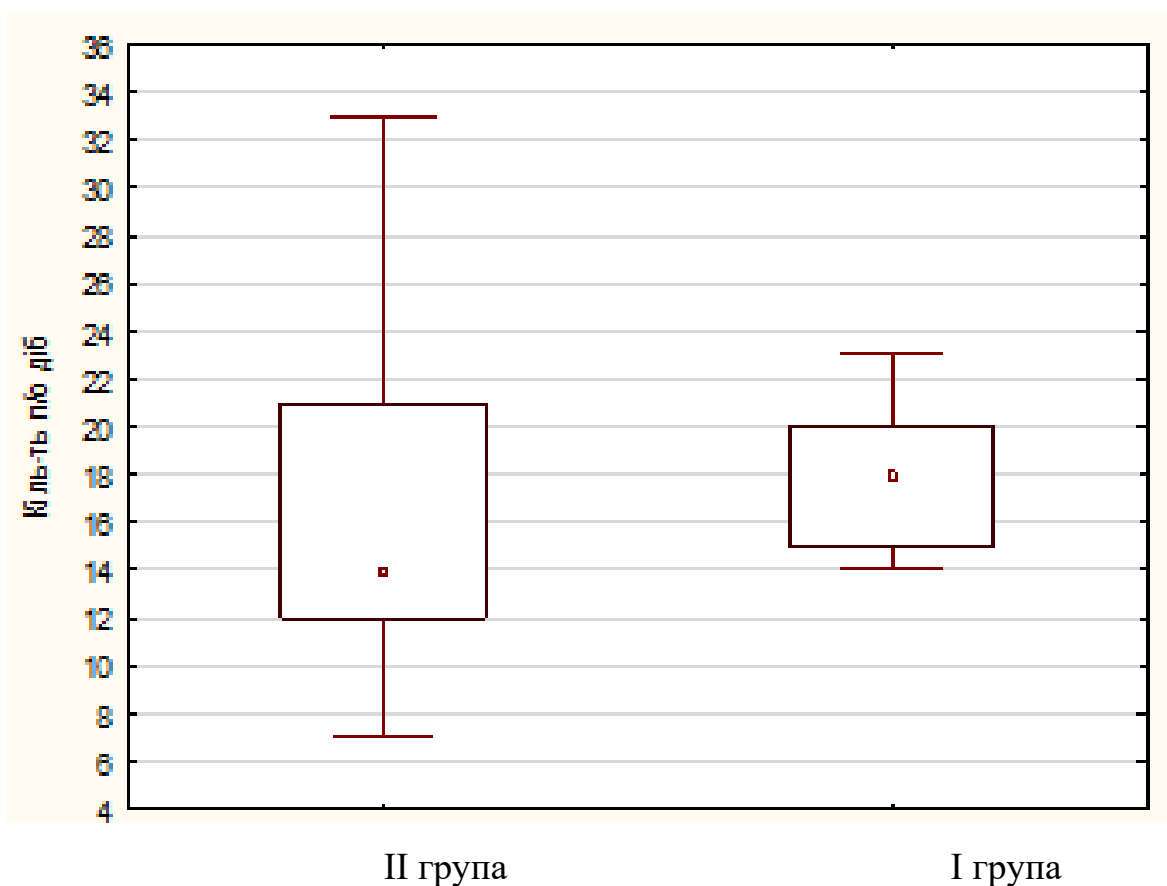


Рис. 3.5.3. Тривалість стаціонарного перебування хворих в досліджуваних групах.

В підшкірно-жировій клітковині надлобкової ділянки зліва спостерігали негомогенне рідинне утворення з включеннями повітря розміром 8 x 1,7 x 5 см. 24.03.17 проведено повторне розкриття та дренування флегмони передньої черевної стінки під загальною внутрішньовенною седацією. Після застосування антибіотикотерапії та проведення місцевої санації рани, ознаки запалення зменшились. Хворий харчувався самостійно з 1 доби та з ентеральною підтримкою з 1 до 4 доби післяопераційного періоду. Виписаний 13.04.17 р. на 32 добу після ПДР в задовільному клінічному стані.

В дослідженні тривалість стаціонарного перебування хворих I групи була достовірно меншою в порівнянні з хворими II групи (14 днів; 95 % ДІ: [13; 17] проти 18 днів; 95 % ДІ: [16; 18]; за критерієм Манна-Уїтні  $p=0,012$ ) (рис. 3.5.3).

### **Висновки до розділу 3.**

Застосування раннього перорального харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення у пацієнтів II групи після ПДР дало змогу повернутися до звичайної дієти достовірно швидше, ніж у пацієнтів I групи (4 доба 95 % ДІ: [4; 4] проти 6 діб 95 % ДІ: [6; 10],  $p<0,05$ ). Також у дослідженні продемонстровано, що раннє пероральне харчування сприяє зменшенню імунологічної реактивності організму за рахунок зниження рівня ІЛ-6 у відповідь на операційну травму ( $p=0,055$ ).

Порівняльний аналіз середнього рівня протеїнів (загального білка та альбуміну) та середньої енергетичної цінності харчування у пацієнтів I та II груп, II а та II б підгруп на 1, 3, 7 післяопераційну добу не виявив суттєвої різниці в залежності від різних шляхів харчування ( $p>0,05$ ).

Тому запропонований режим нутритивної підтримки та його об'єм слід вважати оптимально достатнім, що дозволяє забезпечити енергетичні потреби організму, відповідно до рекомендацій ESPEN.

В ході дослідження встановлено, що формування мікроєюности з метою проведення ентерального харчування не слід вважати обов'язковим компонентом ПДР. В окремих випадках при необхідності ентерального харчування перевагу слід віддавати назоєюнальному способу.

Застосування раннього перорального харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення у пацієнтів після ПДР дозволяє достовірно зменшити частоту загальних післяопераційних ускладнень від 46,1 до 25,6 % ( $p=0,029$ ), частоту випадків гастростазу – від 35,9 до 15,4 % ( $p=0,0098$ ), частоту виникнення інфекційних ускладнень від 17,9 до 5,1 % ( $p=0,031$ ) і скоротити тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі від 18 до 14 діб ( $p=0,012$ ). Таким чином, враховуючи вищевказане, застосування перорального харчування слід вважати доцільним і безпечним при відсутності післяопераційних ускладнень у пацієнтів з 1 доби після ПДР.

Основні положення розділу 3 опубліковані в роботах автора: [139], [140], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Програма прискореного відновлення ERAS представляє мультимодальний, мультидисциплінарний підхід до лікування хірургічних пацієнтів, спрямована на модифікацію метаболічного відповіді при планових операціях, прискорення одужання за рахунок зниження стресового відповіді організму на операційну травму, що може привести до зниження частоти ускладнень і рівня смертності, зменшення терміну госпіталізації і витрат на лікування. За останнє десятиріччя використання принципів fast-track surgery зросло в шлунково-кишковій хірургії. Цей мультидисциплінарний підхід фокусується на багатьох аспектах периопераційної допомоги, таких як малоінвазивні методи, оптимізований контроль болю, рання мобілізація та раннє пероральне харчування [2]. Крім скорочення терміну стаціонарного перебування та лікарняних витрат, авторами в численних дослідженнях продемонстровано зменшення післяопераційних ускладнень та прискорення одужання [43]. Концепція fast-track була вперше запропонована і набула найбільшого поширення в колоректальній хірургії, що призвело до публікації в 2009 р першого консенсусу щодо застосування програми ERAS в колоректальній хірургії [55]. Незважаючи на те, що програма прискореного відновлення широко використовується, дані залишаються обмеженими для більш складних хірургічних втручань. ПДР є однією із найскладніших операцій в абдомінальній хірургії, яка протягом усієї її історії супроводжувалась високим рівнем ускладнень і передбачала тривалий період післяопераційного перебування пацієнта в стаціонарі. Післяопераційні ускладнення, такі як неспроможність панкреатоеюноанастомозу, наявність ПФ та гастростазу є основними причинами збільшення тривалості стаціонарного лікування пацієнтів після ПДР [23, 148, 149]. Таким чином, незважаючи на обмежені дані про ефективність протоколів програми прискореного відновлення у хірургії підшлункової залози, більшість хірургів вагаються із застосуванням раннього перорального харчування та ранньої

виписки пацієнтів після ПДР через потенційний ризик стимуляції секреції підшлункової залози, що може впливати на збільшення частоти розвитку ПФ та гастростазу [43, 107].

Вибір оптимального способу нутритивного забезпечення після ПДР є наразі актуальною задачею.

Одним з фундаментальних напрямків в післяопераційній терапії є корекція метаболічних розладів і адекватне забезпечення потреб організму джерелами енергії і білка. На цьому етапі рання адекватна нутритивна підтримка є найбільш ефективним методом попередження і корекції розладів білкового і енергетичного обміну. Проте, ефекти нутритивної терапії істотно різняться в залежності від виду патологічного процесу, типу і виду оперативного втручання і ще цілого ряду інших факторів. Труднощі даного аспекту полягають в тому, що при наявності різнопланової інформації про білковий і енергетичний дефіцит у пацієнтів в післяопераційному періоді, в даний час немає розуміння справжньої частоти розвитку та особливостей перебігу білковоенергетичної недостатності, не розроблені універсальні методи її ранньої діагностики та адекватної корекції у пацієнтів після хірургічних втручань [154–158]. В даний час це питання залишається відкритим для обговорення та вимагає ретельного вивчення і аналізу. У зв'язку з цим доцільне проведення поглибленого дослідження специфічних особливостей розвитку розладів белковоенергетичного обміну, оцінки клінічної ефективності застосування стандартизованих підходів до проведення нутритивного забезпечення в групі хірургічних пацієнтів.

Ще донедавна у пацієнтів після шлунково-кишкових операції з кишковим анастомозом не застосовували раннє пероральне харчування, головним чином, з метою забезпечення цілісності анастомозу для уникнення механічного тиску пасажем їжі. Однак даних доказової медицини з цього приводу немає, тому залишається незрозумілим, чи сприяє відтермінування перорального харчування швидкому загоєнню анастомозу [100]. Крім того, експериментальні та клінічні дослідження продемонстрували, що раннє



ентеральне харчування позитивно впливає на прискорення загоєння післяопераційних ран, зменшує септичні ускладнення [39, 138, 150, 151, 152, 153, 154]. Проте дані про ефективність застосування саме раннього перорального харчування після ПДР лімітовані. Раннє післяопераційне ентеральне харчування визнано кращим за парентеральне як у відношенні щодо впливу на імунологічний статус, так і у зниженні частоти інфекційних ускладнень і збереженні кишкової цілісності [32, 100, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161]. Але деякі автори наголошують, що зондове ентеральне харчування може спричиняти збільшення випадків нудоти, блювання, діареї, метеоризму та пов'язане із зонд-асоційованими ускладненнями, гастростазом і непереносимістю пацієнтами сумішей для ентерального харчування [29, 161, 162].

З точки зору метаболізму, ключовими аспектами периопераційної допомоги програми ERAS є уникнення тривалих періодів передопераційного голодування, відновлення перорального харчування в ранньому післяопераційному періоді для стимулювання білка та м'язової функції [87]. Затримка випорожнення шлунка, частота якої після ПДР досягає 15–60 % [131, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175], заважає відновити нормальну дієту після операції та призводить до необхідності харчування іншими шляхами [176, 177, 178]. Крім фізіологічного перорального харчування, нутритивна підтримка може здійснюватися з використанням назоеюнального зонду, хірургічно встановленої трубки в порожню кишку (гастроєюностома, мікроєюностома) та внутрішньовенного парентерального харчування. Однак усі трубки для харчування, розміщені в тонкій кишці, крім прямої єюностомії, часто зміщуються у шлунок, що потребує їхнього повторного встановлення. Мікроєюностомія пов'язана з гнійно-септичними ускладненнями. Парентеральне харчування асоціюється із метаболічними та пов'язаними з доступом ускладненнями і вважається стратегією нутритивного забезпечення останньої черги [179]. За даними ретроспективної оцінки з використанням уні- та мультиваріантного аналізу

післяопераційних результатів 4930 пацієнтів після дуоденопанкреатектомії встановлено, що при відсутності суттєвої різниці в післяопераційній смертності (4,0 % у пацієнтів з мікроєюностомою проти 2,7 % без,  $p=0,13$ ), загальна частота ускладнень (43,3 з проти 34,6 % без,  $p<0,0001$ ) та важких (29,5 з проти 22,8 % без,  $p<0,0001$ ) були значно вищими у пацієнтів з мікроєюностомою, ніж без неї. У пацієнтів з мікроєюностомою частіше виникали такі специфічні ускладнення як місцева хірургічна інфекція, пневмонія, незапланована реінтубація, гостра ниркова недостатність і сепсис [77]. E. Waliye та співат. в дослідженні аналізували результати ПДР із застосуванням мікроєюностоми для нутритивного забезпечення 256 пацієнтів. При мультिवаріантному аналізі виявили достовірно вищу частоту гастростазу ступеня С (21 проти 46 %,  $p=0,003$ ), за використання мікроєюностомії пацієнти після операції, мали довший час до відновлення перорального харчування твердою їжею ( $9,4\pm 6,3$  проти  $7,3\pm 5,8$  діб) та довше стаціонарне перебування ( $14,3\pm 7,8$  проти  $11,6\pm 6,8$  діб). Автори повідомляють про виникення інфекційних ускладнень, асоційованих з мікроєюностомою у 7 % пацієнтів, тому її рутинне застосування не рекомендують для пацієнтів при ПДР [180]. Автори в іншому дослідженні 153 пацієнтів з використанням мікроєюностоми виявили зонд-асоційовані ускладнення у 10% пацієнтів. У більшості цих пацієнтів спостерігались ускладнення, пов'язані і з оклюзією трубки. Двом пацієнтам потрібне було хірургічне втручання через перфорацію кишечника [180]. D. Nussbaum з співавторами повідомляють про 15% ускладнень, пов'язаних з використанням мікроєюностоми у пацієнтів після ПДР [111]. Виходячи з результатів порівняльного дослідження застосування мікроєюностоми у пацієнтів при ПДР зроблено висновок про збільшення тривалості стаціонарного перебування, терміну перорального харчування з включенням твердої їжі та частоти гастростазу, що спонукає ретельного перегляду до її рутинного застосування [180]. У дослідженні A. Mahvi та співавт. при аналізі впровадження програми прискореного відновлення у 1105 пацієнтів при ПДР

ідентифікували фактори, що асоціюються зі збільшенням тривалості стаціонарного перебування. Одним з таких факторів виявили формування мікроєюностами для нутритивного забезпечення у пацієнтів при ПДР ( $p < 0,001$ ) [212]. У нашому дослідженні в одного пацієнта (2,6 %) виникла флегмона передньої черевної стінки в місці встановлення мікроєюностомічної трубки, що потребувало оперативного втручання. Результати нашого дослідження також переконують у відсутності необхідності формування мікроєюностами з метою проведення ентерального харчування в післяопераційному періоді, а в 2 (5,12 %) випадках гастростазу використовували ендоскопічно встановлений назоінтестинальний зонд [212].

Європейське товариство з парентерального та ентерального харчування рекомендує рутинне використання раннього ентерального харчування у пацієнтів після перенесених великих операцій з приводу раку різних відділів шлунково-кишкового тракту, включаючи ПДР [27]. В рекомендаціях Американського товариства наголошується, що післяопераційну штучну нутритивну підтримку необхідно застосовувати лише у пацієнтів, які не можуть задовольнити свої потреби в поживних речовинах пероральним шляхом протягом 7–10 діб [28].

Автори в дослідженнях наголошують, що чинником, який безпосередньо може впливати на раннє відновлення шлунково-кишкової функції є уникнення застосування рутинної назогастральної декомпресії. В абдомінальній хірургії назогастральна декомпресія вже багато десятиліть є стандартом лікування післяопераційного парезу для зменшення шлунково-кишкової секреції при контакті з недавно створеними анастомозами. Рекомендації щодо строків і критеріїв видалення НГЗ, режимів та термінів початку харчування суттєво різняться. Разом з тим, пролонгована назогастральна інтубація може викликати дискомфорт у пацієнта та бути пов'язаною з таким потенційно небезпечним ускладненням, як легенева інфекція [106]. В даний час спостерігається зростання тенденції видалення НГЗ перед екстубацією або в ранні терміни після операції. Нещодавні

порівняльні ретроспективні дослідження показали, що у більшості пацієнтів після ПДР можна безпечно уникати рутинної назогастральної декомпресії з частотою повторного введення зонда менше ніж 10 % без збільшення частоти загальних післяопераційних ускладнень [114, 152]. Автори в РКД повідомляють, що повторне введення НГЗ частіше спостерігалось у жінок та не у курців, пропонуючи встановлювати НГЗ селективно у пацієнтів після ПДР з високим ступенем ризику виникнення післяопераційного гастростазу та блювання [106]. Програма прискореного відновлення, включаючи раннє пероральне харчування, безопіодне знеболювання та обмежене введення внутрішньовенних рідин, зменшують ризик шлунково-кишкової дисфункції. У дослідженнях застосування різних шляхів нутритивного забезпечення було показано, що раннє пероральне харчування прискорює відновлення моторики шлунково-кишкового тракту та скорочує тривалість стаціонарного перебування без збільшення частоти післяопераційних ускладнень [34, 113].

R. Mahendran та співавт. в проспективному дослідженні 45 (90 %) з 50 пацієнтів видаляли НГЗ та дозволяли прийом рідкої їжі в 1 післяопераційну добу після ПДР при використанні програми прискореного відновлення [181]. N. Robertson та співавт. і J. Dai та співавт. також демонструють успішну імплементацію програми щодо видалення НГЗ та вживання рідини в 1 добу у пацієнтів групи ERAS після ПДР: 82 та 100 % [110, 182]. E. Zouros та співавт. підтвердили дані багатофакторного аналізу, що видалення НГЗ в 1 післяопераційну добу є незалежним чинником зниження частоти виникнення гастростазу та тривалості стаціонарного перебування за використання програми прискореного відновлення при ПДР [183]. S. K. Danieli та співавт. у проспективному дослідженні 145 пацієнтів продемонстрували, що в групі ERAS тільки у 8 проти 22 % пацієнтів інтраопераційно встановили НГЗ, при цьому виписку на 5 добовий післяопераційний термін відзначили у 64 проти 36 % хворих [184]. У нашому дослідженні НГЗ був видалений в 1 післяопераційну добу у 71,8 % пацієнтів І групи, після чого вони були поступово переведені на пероральне

харчування з вживанням м'якої дієти з 1 доби та твердої дієти з 4 доби післяопераційного періоду. В рамках програми ERAS, розробленої для пацієнтів при виконанні ПДР, як оптимальний визнано пероральний шлях харчування, починаючи з 1 доби післяопераційного періоду, з поступовим збільшенням об'єму та включенням твердої їжі на 4 добу [43, 89].

У дослідженні S. Buscemi та співавт. пацієнти починали пероральне харчування відразу після операції (рідкі напої з 0 дня), тверду їжу включали на 2 добу, на регулярну дієту переходили на 3 добу. Починаючи з 2 доби до виписки двічі на день пацієнти вживали харчові добавки (200 мл нутридрінк протеїну). Пероральне споживання визначалось як адекватне, коли воно перевищувало 50 % добової норми споживання калорій при зростаючій тенденції [54]. Програма C. Williamsson та співавт. передбачала початок перорального харчування з прийому 500 мл рідини у день НГЗ (1, 2 чи 3 доба) з поетапним збільшенням до 1000 мл на 2 добу та без обмежень на 3 добу, включення твердої їжі – на 4 добу [93]. Пацієнтам дозволяли збільшувати пероральний прийом лише у випадку досягнення мети попереднього дня. Проте автори паралельно застосовували парентеральне харчування з 2 післяопераційної доби, яке припиняли після досягнення надходження 1200 ккал/добу за рахунок перорального харчування. У нашому дослідженні пацієнти з комбінованим (пероральним та ентеральним через мікроєностому) і пероральним способами харчування на 7 добу після операції мали подібний середній калораж, що складав  $1646,2 \pm 355,6$  ккал проти  $1701,7 \pm 215,6$  ккал відповідно ( $p > 0,05$ ). При цьому нутритивну підтримку через мікроєностому припиняли на 4 добу при споживанні адекватного за калоражем і складом перорального харчування, а на 7 добу її видаляли при повній переносимості перорального харчування та при задоволенні не менше 50 % від добових енергетичних потреб. Таким чином, нами продемонстровано, що пацієнти, перебуваючи на повному пероральному нутритивному забезпеченні після операції за енергетичною цінністю, на 96 % компенсували свої нутритивні потреби до 7 доби.

Порушення евакуації зі шлунка, також відоме як функціональний гастростаз, клінічно виявляється у нудоті та блюванні з причин дефіциту моторики шлунково-кишкового тракту без ознак механічної обструкції, виникає особливо часто після таких оперативних втручаннях на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, як і ПДР, досягає частоти за даними різних авторів від 20% до 60% [116, 131]. Патогенез гастростазу є складним і часто поділяється на первинний та вторинний [169]. Найсуттєвіший патогенетичний механізм порушення евакуації зі шлунка все ще залишається суперечливим, і пропонуються різні фактори, що сприяють розвитку саме первинного гастростазу. Вважається, що знижений рівень мотиліну в плазмі після резекції антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки безпосередньо впливає на розвиток гастростазу, оскільки ці структури мають високий рівень секретуючих ендокринних клітин [8], інші фактори включають порушення вагусної іннервації, пілороспазм як наслідок пілоричної деваскуляризації після пілорусзберігаючої ПДР [9], рівень пересічення шлунка [10] або методи реконструкції шлунково-кишкового тракту [11, 12]. Інтраабдомінальні септичні ускладнення, такі як недреновані абсцеси черевної порожнини або післяопераційний панкреатит культи підшлункової залози, перипанкреатичні рідинні скупчення або ПФ є факторами вторинного гастростазу за різними даними літератури [185]. У численних дослідженнях оцінювали вплив оперативного методу пілорусзберігаючої та пілорусрезектуючої ПДР [186, 187], методу антеколічної реконструкції у порівнянні з ретроколічною реконструкцією гастроентероанастомозу [188, 189], панкреатикоєюностомії проти панкреатикогастростомії [190] та отримали неоднозначні результати щодо впливу хірургічної техніки на частоту виникнення гастростазу.

Також ймовірними чинниками, які залучені до виникнення цього ускладнення при виконанні ПДР, можуть бути стан паренхіми підшлункової залози [33], тип реконструкції після ПДР, видалення дванадцятипалої кишки або розширена лімфаденектомія [169]. Деякі автори припускають, що

гастростаз може бути викликаний шлунковою денервацією через втрату парасимпатичних нервів, що призводить до зниження перистальтики [131]. Лігування правої шлункової і гастродуоденальної артерії можуть бути відповідальні за ішемію антрального та пілоричного відділів шлунка, що викликає післяопераційний пілороспазм після ПДР [175].

Після аналізу даних літератури Міжнародна дослідницька група панкреатологів (ISGPS) сформулювала визначення гастростазу та запропонувала універсальну класифікацію. За визначенням ISGPS, гастростаз – це потреба в установці назогастрального зонда більше ніж на 3 доби або необхідність повторної установки для профілактики блювання в післяопераційному періоді [115, 116]. Згідно з класифікацією ISGPS, гастростаз у залежності від тяжкості та клінічних проявів розділено на 3 ступені: ступінь А – назогастральний зонд необхідний протягом 4–7 діб або коли є потреба в повторному його встановленні від 3 доби після операції, або при непереносимості твердої їжі перорально до 7 післяопераційної доби; ступінь В: назогастральний зонд необхідний протягом 8–14 діб або коли непереносимість твердої їжі до 14 доби; ступінь С: коли потреба в назогастральному зонді >14 діб або нездатність вживання твердої їжі до 21 післяопераційної доби [116].

S. Busceti та співавт. в рандомізованому контрольованому дослідженні, показали, що ентеральне харчування не підвищує частоти гастростазу. Воно безпечне й толерантне для пацієнтів після ПДР, навіть якщо воно немає переваг у термінах перебування в стаціонарі та інфекційних ускладненнях [54]. Ефективний вплив ентерального харчування на мінімізацію гастростазу після виконання ПДР показаний в проспективному рандомізованому дослідженні Y. W. Tien та співавт. Серед 247 пацієнтів із периампулярною пухлиною, яким виконано ПДР, гастростаз відзначений у 20 пацієнтів (16,3 %) основної групи із ентеральним харчуванням та у 27 (21,7 %) контрольної групи. Отже гастростаз був значно нижчим в основній групі порівняно з контрольною ( $p=0,001$ ) [160]. В дослідженні J. Eisenberg з

колегами показали, що абдомінальні інфекційні ускладнення є важливим чинником, пов'язаним з розвитком частоти гастростазу. У ретроспективному аналізі 721 пацієнта після ПДР, із 88 пацієнтів, у яких розвинувся гастростаз, у 31 (48,9 %) були інфекційні ускладнення [191]. Т. Courvoisier та співавт. та А. Parmar та співавт. продемонстрували достовірний взаємозв'язок між розвитком ПФ та гастростазу у пацієнтів після ПДР [163, 192].

Виникнення гастростазу може вимагати додаткової назогастральної декомпресії та штучного нутритивного забезпечення, яке збільшує дискомфорт пацієнта, подовжує тривалість стаціонарного перебування, збільшує загальну вартість лікування [193]. Протоколи прискореного відновлення ERAS в панкреатобіліарній хірургії стрімко розвиваються і слугують доказовою основою для сприяння стандартизованому та ефективному периопераційному лікуванню. Програма прискореного відновлення при ПДР передбачає ранній пероральний прийом з першої післяопераційної доби. В одних дослідженнях продемонстровано достовірний вплив програми ERAS на зниження частоти гастростазу в післяопераційному періоду [91, 98] до 15–20 %, але в інших дослідженнях продемонстровано еквівалентні показники частоти виникнення гастростазу між пацієнтами, лікування яких проводили за програмою ERAS та за традиційними методом, незважаючи на початок раннього харчування [194, 195]. При первинному гастростазі (коли він не пов'язаний з іншими чинниками ризику або внутрішньочеревними ускладненнями), враховуючи суперечну патофізіологію та обмежені клінічні показники протягом перших 48 годин, важко передбачити на ранніх стадіях, в яких випадках розвиватиметься гастростаз після ПДР [37]. М. Dua та співавт. з Університета Стенфорда у дослідженні 2018 року аналізували моторно-евакуаторну функцію ШКТ у пацієнтів після ПДР шляхом визначення гастроінтестинальної міоелектричної активності за допомогою акумуляторного бездротового пластиря, розміщеного на передній черевній стінці. Ця система давала змогу ідентифікувати пацієнтів із довшим або



коротшим часом відновлення евакуаторної функції шлунка, а також забезпечити об'єктивні дані для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку гастростазу [37]. В нашому дослідженні в якості об'єктивного критерію відновлення евакуаторної функції шлунка було застосовано рентгенологічне дослідження пасажу контрастної речовини по ШКТ на 1 та 3 добу після операції. У 28 (71,8 %) пацієнтів наявність вільної евакуації водорозчинного контрасту із шлунка була підтверджена рентгенологічним дослідженням на 1 добу, в яких після цього був видалений назогастральний зонд і розпочато пероральне харчування.

Багато авторів при порівнянні застосування програми прискореного відновлення та традиційного підходу при лікуванні пацієнтів з раком голівки підшлункової залози та периампулярної зони з використанням ISGPS-визначення гастростазу продемонстрували збільшення його частоти при традиційному підході після панкреатодуоденальної резекції [15, 92, 94, 107, 168, 183]. Застосування концепції ERAS у 252 пацієнтів при ПДР, за даними ретроспективного-проспективно дослідження G. Balzano та співавт. призвело до значного зменшення частоти гастростазу від 24,6 до 13,9 % ( $p=0,004$ ) та скорочення післяопераційного перебування в стаціонарі (в середньому від 18 до 11 діб;  $p<0,001$ ). НГЗ було видалено на 1 післяопераційну добу, рідку їжу пацієнти вживали від 3 післяопераційної доби, тверду їжу – від 4 післяопераційної доби. Незалежний ефект програми прискореного відновлення на зниження гастростазу був підтверджений множинним регресійним аналізом (скориговане відношення шансів 0,477;  $p=0,005$ ) [90]. Проведений Z. Xie та співавт. мета-аналіз 16 досліджень продемонстрував достовірно меншу частоту гастростазу в групах пацієнтів із застосуванням програми ERAS при ПДР ( $BP=0,77$ , 95 % ДІ= $0,70-0,84$ ,  $I^2=46$  %) [99]. E. Zouros та співавт. також зробили висновок про позитивний вплив раннього перорального харчування на моторно-евакуаторну функцію ШКТ в порівнянні з традиційним веденням, досягнувши зменшення частоти гастростазу від 30 до 12 % ( $p=0,019$ ) [183]. S. Pillai та співавт. при

ретроспективно-проспективному аналізу результатів застосування програми прискореного відновлення при ПДР з формуванням панкреатогастроанастомозу встановили, що частота гастростазу була при цьому значно нижчою в групі пацієнтів з використанням програми ERAS (35 проти 75 %,  $p=0,02$ ), порівняно з пацієнтами, лікування яких здійснювали за традиційним методом. При цьому пацієнти в групі прискореного відновлення могли вживати рідину ( $p=0,0005$ ) і тверду їжу ( $p=0,0001$ ) раніше, і в них раніше в післяопераційному періоді відбувалося випорожнення ( $p=0,02$ ) порівняно з контрольною групою [92]. Нами отримані наступні дані: у 84,6 % пацієнтів відновлення перорального харчування відбувалося у відповідності до програми прискореного відновлення, при цьому відзначено суттєве зменшення випадків гастростазу з 35,9 до 15,4 % при використанні методики раннього перорального харчування в концепції програми прискореного відновлення ( $p=0,0098$ ).

Автори в дослідженнях наголошують, що протоколи ERAS, які включають раннє харчування, безопіоїдну аналгезію та обмежене введення внутрішньовенної інфузії достовірно впливають на зниження ризику гастроінтестинальної дисфункції у пацієнтів при операціях на шлунково-кишковому тракті. Це підтверджується у дослідженнях К. Charoenkwan з співавт. [221] та М. Pragatheeswarane з співавт. [222] з фокусуванням на післяопераційному харчуванні, де було показано, що раннє пероральне харчування прискорює повернення функції шлунково-кишкового тракту і скорочує тривалість перебування без збільшення частоти післяопераційних ускладнень. В нашому дослідженні виявлено, що моторна активність кишківника на першу післяопераційну добу була наявна у 35 (89,7 %) пацієнтів, при чому ефективність частоти та амплітуди перистальтичних хвиль суттєво збільшилась після прийому їжі. Таким чином за нашими даними пероральне харчування виявлено достовірним чинником впливу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту (за даними точного критерію Фішера ( $p=0,02$ )). Одержані результати свідчать, що немає

необхідності у застосуванні інших способів нутритивної підтримки (ентерального або парентерального харчування), крім перорального харчування у пацієнтів без ускладнень після ПДР [138].

В численних дослідженнях показано, що застосування принципів fast-track хірургії у пацієнтів при ПДР скорочує термін одужання, зменшуючи економічні витрати. Низка досліджень підтверджує доцільність використання цих підходів, демонструючи скорочення терміну стаціонарного перебування, без підвищення частоти загальних післяопераційних ускладнень і смертності в порівнянні з традиційною методикою лікування пацієнтів при ПДР [92, 94, 107, 168, 183]. Хоча у дослідженні J. Navez та співавт. не використовували всю програму прискореного відновлення у 200 пацієнтів при ПДР, застосування перорального харчування м'якою їжею від 2 доби, а твердої від 3 доби після ПДР сприяло достовірному скороченню тривалості стаціонарного перебування від 20 до 14 діб, зменшенню частоти важких післяопераційних ускладнень від 30 до 16 % ( $p=0,02$ ), без збільшення смертності (3 проти 4 %,  $p=0,71$ ) в порівнянні із застосуванням нутритивного забезпечення у пацієнтів з 7 післяопераційної доби ( $p<0,01$ ) [31].

Незважаючи на застосування раннього перорального харчування після операції на підшлунковій залозі, L. Gianotti та співавт. стверджують щодо відсутності переконливих даних про адекватне відновлення нутритивних потреб у хворих групи ERAS [108]. Однак дослідження S. Hwang співавт. [109] демонструють результати визначення енергетичної цінності нутритивного забезпечення та поповнення протеїнових потреб протягом перших 2 тижнів, які були подібними у групі ERAS та контрольній із застосуванням традиційного лікування, але в групі ERAS ці потреби відновились до 5 післяопераційної доби. В цілому, показано, що відновлення загальних енергетичних потреб шляхом перорального харчування були досить низькими в обох групах [108].

М. Такака з співавторами у дослідженні 2019 року зазначили, що перешкодою для перорального режиму нутритивного забезпечення може

бути розвиток гастростазу, який спостерігається приблизно у 42 відсотків пацієнтів, які перенесли ПДР, тому виключно пероральне харчування може бути недостатнім навіть для пацієнтів, які мали адекватне харчування до операції [35]. Однак автори наголошують, що серед існуючих міжнародних рекомендацій щодо нутритивного забезпечення [67], лише рекомендації міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS) [35] надають рекомендації щодо харчування після ПДР. ISGPS рекомендує застосовувати штучну нутритивну підтримку на ранньому післяопераційному етапі у пацієнтів, при мальнутриції, або мають високий ризик розвитку мальнутриції [67]. В нашому дослідженні у пацієнтів з різними режимами нутритивної підтримки була тотожна енергетична цінність харчування до 7 доби після операції (у пацієнтів I групи  $1613,9 \pm 285,6$  ккал та у пацієнтів II групи  $1701,7 \pm 215,6$  ккал). Таким чином, пацієнти, перебуваючи на повному пероральному нутритивному забезпеченні після операції, за енергетичною цінністю на 96 % компенсували свої нутритивні потреби до 7 доби.

Альбумін є білком гострої фази запалення, що синтезується в печінці на рівні 12-25 г / добу та періоді напіввиведення 20 днів [195, 196]. На рівень альбуміну в сироватці крові впливають різні фактори, включаючи онкопатологію, запальний стан, травму та хірургічне втручання [30]. Передопераційна гіпоальбумінемія суттєво пов'язана з післяопераційними ускладненнями після різних видів хірургічного втручання [25,33,34]. Н. Луу та співавт. [2] у своєму дослідженні повідомили про фактори ризику повторної операції у 15549 пацієнтів після резекції підшлункової залози. Передопераційний сироватковий альбумін  $<3,5$  мг / дл був предиктором для незапланованої 30-денної реоперації. Більше того, Т. Augustin та співавт. [35] продемонстрували, що сироватковий альбумін  $<3,5$  г / дл є незалежним фактором, пов'язаним з ускладненнями IV ступеня за класифікацією Клавієна-Діндо у хворих з оперативними втручаннями на підшлунковій залозі [35].

Y. Fujiwara та співавт. також повідомляють, що гіпоальбумінемія часто пов'язана зі зниженням тканинної репарації, синтезу колагену, затримкою відновлення функції шлунково-кишкового тракту, порушенням клітинної імунної відповіді та з підвищенням частоти інфекційних ускладнень. Автори наголошують, що передопераційно низький рівень сироваткового альбуміну асоціюється з підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень та смертності у хворих після ПДР [197]. В нашому дослідженні ми проаналізували рівні загального білка та альбуміну у пацієнтів з комбінованим ентеральним і пероральним харчуванням, комбінованим ентеральним та парентеральним харчуванням і пероральним режимом харчування протягом 7 післяопераційних діб. Показники протеїнів сироватки крові у пацієнтів досліджуваних груп до 7 доби післяопераційного періоду суттєво не відрізнялись, незважаючи на різні шляхи харчування (показники загального білка  $59,2 \pm 4,43$ ;  $59,1 \pm 4,72$ ;  $58,7 \pm 4,5$ ;  $58,3 \pm 5,6$  г/л та альбуміну  $34,4 \pm 2,12$ ;  $34,1 \pm 4,1$ ;  $34,1 \pm 3,5$ ;  $35,0 \pm 3,4$  г/л відповідно).

Низка авторів наголошують, що застосування раннього перорального харчування у пацієнтів не збільшує число випадків формування ПФ, частота якої при ПДР становить 11,4–64,3 % [19, 184, 198, 199, 200, 201, 202, 203]. У пацієнтів після ПДР для скорочення тривалості ПФ запропоновано кілька технічних і фармацевтичних методів, але не було показано, що будь-який з них суттєво впливає на результати післяопераційного перебігу [34]. Оцінки впливу програми ERAS на частоту розвитку ПФ суперечливі. Оскільки панкреатичні ферменти, що виділяються після прийому їжі, сприяють травленню та секреції, що теоретично може посилити частоту розвитку ПФ, в хірургії підшлункової залози часто застосовується методика голодування при лікуванні пацієнтів з клінічно значущою ПФ [204]. Однак, рандомізоване клінічне дослідження T. Fujii та спіавт. не продемонструвало жодної різниці в тривалості ПФ після голодування порівняно зі збереженим пероральним прийомом у пацієнтів після ПДР [119]. Разом з тим, у дослідженнях повідомляється, що хірурги-панкреатологи, як правило, не підтримують

методику перорального харчування у випадках виникнення клінічно значущої ПФ, віддаючи перевагу іншому способу нутритивної підтримки (зондовому ентеральному чи парентеральному) з використанням аналогів соматостатину для пришвидшення закриття ПФ у пацієнтів після ПДР [204]. Дослідження свідчать, що рівень ПФ, як правило, збільшувався в групі пацієнтів, у яких застосовували ентеральне харчування, але різниця не була суттєвою. За даними S. Kobayashi та співавт., впровадження програми ERAS сприяло суттєвому зменшенню частоти виникнення ПФ ступеня В, С – від 27,8 до 9,0 % ( $p = 0,001$ ) [95]. Z. Хіе та співавт. в мета-аналізі також виявили зменшення частоти формування ПФ в групі пацієнтів, лікування яких відбувалося за програмою прискореного відновлення (ЗОШ 0,77, 95 % ДІ: [0,70-0,84]) [99]. Іншими авторами не виявлено суттєвих відмінностей в частоті виникнення ПФ при застосуванні FTS стратегії і традиційному лікуванні: 23,8 проти 25,8 % [205], 30,4 проти 31,3 % пацієнтів [206]. Отримані нами дані також не виявили істотного впливу програми прискореного відновлення на частоту виникнення ПФ у хворих І групи в порівнянні з хворими ІІ групи (10,3 проти 12,8 % відповідно,  $p=0,36$ ).

ПДР – це операція з високим стресовим навантаженням, оскільки техніка операції потребує значної дисекції та множинних реконструкцій [120]. Імунологічний представник ІЛ-6, який є "цитокіном стресу", здійснює генерацію білків гострої фази при запальній відповіді [207, 208]. Системні концентрації ІЛ-6 збільшуються при хірургічних операціях, викликаючи транзиторну імуносупресію, що може сприяти підвищенню частоти інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді [121]. В Європейському керівництві з клінічного харчування в хірургії A. Weinman та співавт. наголошують, що різні шляхи та види харчування по-різному впливають на кишковий імунологічний бар'єр [87]. В нашому дослідженні у пацієнтів, яким здійснювали нутритивну підтримку комбінованим ентеральним способом за допомогою сумішей через мікроєюностому та пероральним шляхом, концентрація ІЛ-6 була вища (76,2 [51,5; 92,4] пг/мл до 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл,

$p = 0,055$ ) в порівнянні з пацієнтами, які харчувались тільки перорально в післяопераційному періоді, однак різниці в інфекційних ускладненнях між підгрупами не було виявлено (4,2 проти 6,7 % відповідно,  $p > 0,05$ ). В дослідженні В. С. Das та співавт. повідомляється, що сироватковий ІЛ-6 досягав свого пікового рівня відразу після ушивання операційної рани. Чинниками, які впливають на підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові вважають ІМТ пацієнта, тривалість жовтяниці перед операцією, нутритивну недостатність, наявність стентування жовчовивідних шляхів перед операцією та тривалість операції. Також зазначають, що в пацієнтів, які мали дуже високий рівень ІЛ-6 після операції, частота виникнення інфекційних післяопераційних ускладнень була вищою [207]. Ступінь підвищення ІЛ-6 в крові корелює зі ступенем ураження тканин, що пропорційне величині хірургічного стресу у пацієнтів після операції [124]. Наше дослідження продемонструвало кореляційну залежність підвищеної концентрації ІЛ-6 перед операцією та на 3 післяопераційну добу у пацієнтів з комбінованим пероральним та ентеральним в мікроєюноному способом нутритивного забезпечення та тільки пероральним (коефіцієнт Спірмена дорівнює 0,514) ( $p = 0,004$ ), що свідчить про більш виражену прозапальну активацію з подальшим можливим розвитком післяопераційних ускладнень і робить доцільним визначення імунологічного статусу перед операцією. Таким чином, застосування раннього перорального харчування доцільне, безпечне та сприяє зниженню прозапального цитокіну ІЛ-6 у хворих після ПДР.

Щодо впливу програми прискореного відновлення на частоту виникнення інфекційних ускладнень дані авторів різняться [194, 209]. G. R. Joliat та співавт. при дослідженні 544 пацієнтів після операцій на підшлунковій залозі (в тому числі і після ПДР) із застосуванням протоколів ERAS і традиційного підходу продемонстрували тотожну частоту виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів в групах: 26 проти 27 % відповідно, ( $p = 1$ ) [21]. Дані S. Kobayashi та співавт. навпаки свідчать про достовірне зниження частоти виникнення інфекційних ускладнень від 28,9 до

14,0 % у групі прискороного відновлення в порівнянні з пацієнтами групи традиційного периопераційного лікування ( $p=0,019$ ) [95]. Наше дослідження також демонструє зменшення частоти інфекційних ускладнень у пацієнтів I групи, лікування яких здійснювали за програмою прискороного відновлення в порівнянні з пацієнтами II групи, яких лікували за традиційною методикою (5,1 проти 17,9 %,  $p=0,031$ ).

Тривалість стаціонарного перебування при ПДР з часом дещо скоротилася. У 1970-х рр. медіана тривалості перебування в лікарні становила понад 20 днів порівняно з 8–10 днями у великих академічних закладах [3, 6]. Можливість подальшого її зменшення може виникнути завдяки новим технічним підходам, включаючи малоінвазивні ПДР, які включають лапароскопічну [7] та роботизовану [8] техніки, які все частіше виконуються та, як було доведено, зменшують тривалість післяопераційного перебування. Крім того, в дослідженнях було продемонстровано, що такі фактори, як вік понад 70 років, супутня соматична патологія та центри з низькою кривою навчання, пов'язані з більш тривалою госпіталізацією пацієнтів після ПДР [9]. Такі стратегії, як протоколи периопераційного лікування та прискороного відновлення після операцій за програмою ERAS, продемонстрували як зниження вартості, так і тривалості госпіталізації [10, 11]. Рання виписка після ПДР (протягом 5 днів після операції) виявилася можливою та безпечною приблизно у 10% пацієнтів в одній із останніх серій досліджень [12]. Розуміння додаткових факторів, пов'язаних із пацієнтом, спеціалізацією клініки та хірургічним втручанням, дає можливість оптимізувати допомогу.

Сучасний підхід до післяопераційного лікування визначає готовність пацієнта до виписки при досягненні адекватного функціонального відновлення організму після операції [182]. Вважається, що для виписки пацієнта зі стаціонару повинні бути дотримані наступні умови: рівень болю, який купується застосуванням пероральних анальгетиків; можливість перорального прийому твердої їжі, відсутність необхідності



внутрішньовенного введення рідини; можливість самостійного пересування і самообслуговування; готовність пацієнта до виписки. Однак на практиці термін функціонального одужання, бажання пацієнта виписатися і час реальної виписки не завжди збігаються, що в першу чергу залежить від організаційних чинників і досвіду використання програми ERAS в клініці. В рамках ERAS в колоректальній хірургії в 5 європейських центрах критерії виписки були досягнуті на 3-ю добу у 50% пацієнтів, однак реально були виписані тільки 25%, а середній час виписки на 2 добу перевищувала термін функціонального одужання [190]. Питання про термін післяопераційного перебування в стаціонарі і критерії виписки слід обговорити з пацієнтом на догоспітальному етапі. Це дозволяє оптимізувати очікування пацієнта, з'ясувати особливості побутових умов, забезпечити можливість догляду на дому та підготуватися до виписки в певні терміни.

Більшість авторів демонструють дані про достовірне скорочення тривалості стаціонарного перебування у пацієнтів після ПДР із застосуванням протоколів ERAS в порівнянні з традиційною методикою. M. Casado та співавт. показали, що застосування програми прискореного відновлення дозволило досягти ранньої виписки пацієнтів у середньому на 9 добу при частоті реадмісії 14,6 % [210]. P. Verberat та співавт. відзначили достовірне скорочення терміну перебування в стаціонарі (медіана 13 проти 15 діб,  $p < 0,001$ ) при несуттєвій частоті повторної госпіталізації 3,5 % [94]. За даними C. Williamsson та співавт. [93], завдяки впровадженню програми прискореного відновлення досягнуто зменшення тривалості післяопераційного перебування в стаціонарі від 14 до 10 діб, за даними G. Balzano та співавт., від 13 до 11 діб ( $p < 0,001$ ) без підвищення частоти повторної госпіталізації [91]. D. Walters та співавт. показали можливість ранньої виписки пацієнтів в середньому на 7 добу (41 % пацієнтів були виписані на 6 добу, 62 % – на 7 добу, 79 % на 8 добу) [211]. M. Nikfarjam та співавт. виявили достовірне скорочення тривалості стаціонарного перебування при використанні програми прискореного

відновлення – 8 діб проти 14 (95 % СІ 95 % ДІ [8, 30] ( $p < 0,001$ ) [96]. У дослідженні N. Robertson та співавт. при використанні програми ERAS у пацієнтів після ПДР середня тривалість післяопераційної госпіталізації склала 10 діб [110]. Отримані нами результати підтверджують дані інших авторів: відзначено зменшення тривалості стаціонарного перебування пацієнтів, у яких застосовували методику раннього перорального харчування в концепції програми прискореного відновлення у порівнянні з пацієнтами, яких лікували за традиційним методом (14 діб 95 % ДІ: [13, 17] проти 18 діб; 95 % ДІ: [16, 18],  $p=0,012$ ).

Програма прискореного відновлення, яку наразі застосовують у багатьох галузях медицини, успішно імплементована в клінічну практику хірургічного лікування патології голівки підшлункової залози та периампулярної зони при виконанні ПДР. Застосування методики раннього перорального ентерального харчування за розробленою схемою дозволяє забезпечити енергетичні потреби організму на достатньому рівні, не використовуючи інші шляхи, в тому числі парентеральне харчування [20, 138, 211, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220]. Застосування перорального харчування у хворих після ПДР сприяє зменшенню стресової відповіді організму за рахунок зниження концентрації ІЛ-6, при цьому рівні загального білка та альбуміну на 1, 3, 7 післяопераційну добу залишаються не нижчими, ніж при застосуванні комбінованого ентерального зондового та перорального харчування. Таким чином, враховуючи вищевикладене, застосування перорального харчування слід вважати доцільним і безпечним за відсутності післяопераційних ускладнень у пацієнтів з 1 доби після ПДР.

У дисертації наведені результати впровадження програми прискореного відновлення пацієнтів після ПДР. Доведена ефективність напрацьованих алгоритмів діагностики та лікування, що сприяє вирішенню одного з напрямів актуальної науково-практичної проблеми покращення результатів ПДР при доброякісній та злоякісній патології голівки підшлункової залози та периампулярної зони.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблений алгоритм мультимодальної програми прискореного відновлення є безпечним і ефективним при виконанні панкреатодуоденальної резекції у хворих.

2. Патофізіологічним обґрунтуванням можливості раннього відновлення перорального харчування є наявність вільної евакуації із шлунка у 71,6 % та перистальтики кишківника у 89,7 % пацієнтів на 1 післяопераційну добу після панкреатодуоденальної резекції. Крім того, достовірним фактором впливу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту є раннє пероральне харчування ( $p=0,02$ ).

3. Запропонований режим раннього перорального харчування в концепції програми прискореного відновлення у 84,6 % хворих після виконання панкреатодуоденальної резекції дозволяє забезпечити енергетичні потреби організму у відповідності до рекомендацій ESPEN та повернутися до звичайної дієти достовірно швидше (4 доба 95 % ДІ: [4; 4] проти 6 діб 95 % ДІ: [6; 10],  $p<0,05$ ) порівняно з традиційним лікуванням.

4. Комбіноване ентеральне харчування (пероральне та ентеральне через мікроєюностому) не має переваг перед тільки пероральним нутритивним забезпеченням у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції, про що свідчить тотожний рівень показників білкового обміну (загальний білок  $59,2\pm 4,43$  проти  $59,1\pm 4,72$  та альбумін  $34,4\pm 2,12$  проти  $34,1\pm 4,1$ ,  $p<0,05$ ) та зменшення концентрації інтерлейкіну-6 з  $76,2$  [51,5; 92,4] пг/мл до  $63,4$  [43,5; 65,7] пг/мл,  $p=0,055$ ). Формування мікроєюностами для проведення ентерального харчування не слід вважати обов'язковим компонентом панкреатодуоденальної резекції.

5. Застосування програми прискореного відновлення з розробленою методикою раннього ентерального харчування у хворих при виконанні панкреатодуоденальної резекції дозволила досягти вірогідного зменшення частоти загальних післяопераційних ускладнень (від 46,1 до 25,6 %,  $p=0,029$ ), частоти випадків гастростазу (від 35,9 до 15,4 %,  $p=0,0098$ ),

частоти виникнення інфекційних ускладнень (від 17,9 до 5,1 %,  $p=0,031$ ) і скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (з 18 до 14 діб,  $p=0,012$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Впроваджений для практичного застосування розроблений протокол мультимодальної програми прискореного відновлення дає змогу досягти зменшення кількості ускладнень і скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих при панкреатодуоденальній резекції.

2. Розроблені покрокові рекомендації з раннього перорального харчування дозволяють покрити енергетичні потреби організму в необхідному об'ємі.

3. Формування мікроєюностами при виконанні панкреатодуоденальної резекції з метою проведення ентерального харчування недоцільне. При необхідності нутритивної підтримки в післяопераційному періоді перевагу слід надавати назоєюнальному зондовому харчуванню.

4. Дослідження цитокіну інтерлейкіну-6 перед операцією та на 3 післяопераційну добу доцільне для визначення імунологічного статусу пацієнта з метою прогнозування післяопераційних ускладнень.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Шалимов АА. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 1996; 1(1):62–6.
2. Копчак ВМ, Хомяк ИВ, Копчак КВ, Дувалко АВ, Перерва ЛА, Симонов ОМ, и др. Радикальное хирургическое лечение злокачественных периампулярных новообразований. *Клиническая онкология*. 2011; 1(2):36–9.
3. Дронов АИ, Земсков СВ, Крючина ЕА. Выполнение тотальной панкреатэктомии по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы. *Клінічна хірургія*. 2016; 10:26–30.
4. Sun YM, Wang Y, Mao YX, Wang W. The safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: An updated meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:7401276. Published 2020 May 8. doi:10.1155/2020/7401276.
5. Kausch W. Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. 1912; 78:439–86.
6. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1935 Oct; 102(4):763–79. doi: 10.1097/00000658-193510000-00023.
7. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg*. 1941 Oct; 114(4): 612–5. doi: 10.1097/00000658-194111440-00008.
8. Schnelldorfer T, Sarr MG. Alessandro Codivilla and the first pancreaticoduodenectomy. 2009; 144(12):1179–84. doi:10.1001/archsurg.2009.219.
9. Pappas S, Krzywda E, McDowell N. Nutrition and pancreaticoduodenectomy. *Nutr Clin Pract* 2010 Jun; 25(3):234–43. doi: 10.1177/08845336103687092010;25:234-43.

10. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res.* 2015 Aug; 27(4):332–48. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
11. Penumadu P, Barreto SG, Goel M, Shrikhande SV. Pancreatoduodenectomy – preventing complications. *Indian J Surg Oncol.* 2015 Mar; 6(1):6–15. doi: 10.1007/s13193-013-0286-z.
12. Potrc S, Ivanecz A, Pivec V, Marolt U, Rudolf S, Iljevec B, Jagric T. Impact factors for perioperative morbidity and mortality and repercussion of perioperative morbidity and long-term survival in pancreatic head resection. *Radiol Oncol.* 2018 Mar; 52(1):54–64. doi: 10.1515/raon-2017-0036.
13. Karim SA, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg.* 2018 Apr; 52:383–7. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.01.041.
14. Lof S, Cacciaguerra BA, Aljarrah R, Okorochoa C, Hilal MA, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery for pancreatoduodenectomy increases the proportion of patients achieving textbook outcome: A retrospective cohort study. *Pancreatology.* 2020 May; doi: 10.1016/j.pan.2020.05.018.
15. Shao Z, Jin G, Ji W, Shen L, Hu X. The role of fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study of 635 consecutive resections. *Int J Surg.* 2015 Mar; 15:129–33. doi: org/10.1016/j.ijssu.2015.01.007.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan-Feb; 69(1):7–34. doi: org/10.3322/caac.21551.
17. Xu X, Zheng C, Zhao Y, Chen W, Huang Y. Enhanced recovery after surgery for pancreaticoduodenectomy: Review of current evidence and trends, *Int J Surg.* 2018 Feb; 50:79–86. doi: org/10.1016/j.ijssu.2017.10.067.
18. Xiao Y, Hao X, Yang G, Li M, Wen J, Jiang C. Effect of Billroth-II versus Roux-en-Y reconstruction for gastrojejunostomy after pancreaticoduodenectomy on delayed gastric emptying: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2020. doi: 10.1002/JHBP.828.

19. McMillan MT, Soi S, Asbun HJ, Chad G Ball, Claudio Bassi, Joal D Beane. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: A model for performance evaluation. *Ann Surg*. 2016 Aug; 264(2):344–52. doi: 10.1097/SLA.0000000000001537.
20. Probst P, Keller D, Steimer J, Gmür E, Haller A, Imoberdorf R. Early combined parenteral and enteral nutrition for pancreaticoduodenectomy – Retrospective cohort analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Feb;6:68–73. doi: 10.1016/j.amsu.2016.02.002.
21. Joliat GR, Sauvain MO, Petermann D, Halkic N, Demartines N, Schäfer M. Surgical site infections after pancreatic surgery in the era of enhanced recovery protocols. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug; 97(31):e11728. doi: 10.1097/md.00000000000011728.
22. Ren A, Luo S, Yi X. Enteral versus parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Clin Nutr Experimental*. 2019 Feb; 23:122–3. doi: 10.1016/j.clnex.2017.10.001.
23. Лядов КВ, Коваленко ЗА, Лядов ВК. Опыт внедрения программы ускоренной послеоперационной реабилитации (FAST TRACK) в хирургической панкреатологии. *Вестник восстановительной медицины*. 2014; 5:21–5.
24. Murata Y, Tanemura A, Kato H, Kuriyama N, Azumi Y, Kishiwada M. Superiority of stapled side-to-side gastrojejunostomy over conventional hand-sewn end-to-side gastrojejunostomy for reducing the risk of primary delayed gastric emptying after subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Today*. 2017; 47:1007–17. doi: 10.1007/s00595 - 017-1504-z.
25. Пиневич ДЛ, Суконко ОГ, Поляков СЛ. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления». *Здравоохранение*. 2014; 5:34–48.



26. Kagedan DJ, Ahmed M, Devitt KS, Wei AC. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(1):11–6. doi: 10.1111/hpb.12265.
27. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S. Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 Jun; 36(3):623–50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
28. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb; 40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863.
29. Torgersen Z, Balters M. Perioperative nutrition. *Surg Clin North Am*. 2015; 95(2):255–67. doi:10.1016/j.suc.2014.10.003.
30. Worsh CE, Tatarian T, Singh A, Pucci MJ, Winter JM, Yeo CJ, Lavu H. Total parenteral nutrition in patients following pancreaticoduodenectomy: lessons from 1184 patients. *J Surg Res*. 2017 Oct; 218:156–61. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.057.
31. Navez J, Hubert C, Dokmak S, De La Maza IF, Tabchouri N, Benoit O. Early versus late oral refeeding after pancreaticoduodenectomy for malignancy: a comparative Belgian-French study in two tertiary centers. *J Gastrointest Surg*. 2020; 24:1597–604. doi: 10.1007/s11605-019-04316-8
32. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Steveling A, Simon P, Lerch MM, Mayerle J. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Tumors*. 2016 May; 2(4):195–202. doi: 10.1159/000442873.
33. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243.

34. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017 May; 161(5):1221–34. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.021.
35. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018 Nov; 164(5):1035–48. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.040.
36. Guilbaud T, Birnbaum DJ, Loubière S, Bonnet J, Chopinet S, Grégoire E. Comparison of different feeding regimes after pancreatoduodenectomy – A retrospective cohort analysis. *Nutr J*. 2017 Jul; 16(1):42. doi: 10.1186/s12937-017-0265-2.
37. Dua MM, Navalgund A, Axelrod S, Axelrod L, Worth PJ, Norton JA. Monitoring gastric myoelectric activity after pancreaticoduodenectomy for diet "readiness". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Nov; 315(5):G743–51. doi: 10.1152/ajpgi.00074.2018.
38. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997 May; 78(5):606–17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.
39. Kehlet H. Multimodal approach to postoperative recovery. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Aug; 15(4):355–8. doi: 10.1097/MCC.0b013e32832fbbe7.
40. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005 Jun; 24(3):466–77. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.002.
41. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN. Enhanced recovery after surgery society. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012 Dec; 31(6):801–16. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.012.

42. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar; 43(3):659–95. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y.

43. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012 Dec; 31(6):817–30. doi: 10.1016/j.clnu. 2012.08.011.

44. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M. Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recommendations 2019. *World J Surg.* 2020 Jul; 44(7):2056–84. doi: 10.1007/s00268-020-05462-w.

45. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014 Sep;101(10):1209–29. doi: 10.1002/bjs.9582.

46. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Jan; 55(1):91–115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301.

47. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May; 29(4):651–68. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.

48. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019 Aug;154(8):755–66. doi: 10.1001/jamasurg.2019.1153.

49. Ruess DA, Makowiec F, Chikhladze S, Sick O, Riediger H, Hopt UT, Wittel UA. The prognostic influence of intrapancreatic tumor location on survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Surg.* 2015; 15:123.

50. Саволюк СИ, Лысенко ВН, Бышовец СН, Крестьянов НЮ, Завертыленко ДС, Глаголева АЮ. Имплементация протоколов Enhanced Recovery after Surgery в бариатрической хирургии. *Хирургия. Восточная Европа.* 2019; 8(4):578–88.

51. Dronov A, Zemskov S, Levchenko L, Rozhkova V, Prytkov F. Factors influencing recovery after pancreatoduodenectomy: unicenter experience. *Georgian med news.* 2019 Oct; 295:17–20.

52. Барванян ГМ. Способ формирования панкреатоеюноанастомоза при панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия.* 2014; 8:28–31.

53. Лелик ІВ. Погляд на проблему панкреатодуоденальної резекції. *Буковинський медичний вісник.* 2013; 17(1):152–5.

54. Buscemi S, Damiano G, Palumbo VD, Spinelli G, Ficarella S, Lo Monte G. Enteral nutrition in pancreaticoduodenectomy: a literature review. *Nutrients.* 2015 Apr; 7(5):3154–65. doi: 10.3390/nu7053154.

55. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011Aug; 378(9791):607–20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.

56. Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile-duct. 1899; 141:645–54. doi: 10.1056/NEJM189912281412601.

57. Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M. Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2004 May-Jun; 8(4):428–33. doi: 10.1016/j.gassur.2004.01.007.

58. Gerritsen A, Besselink MG, Cieslak KP, Vriens MR, Steenhagen E, van Hillegersberg R, et al. Efficacy and complications of nasojejunal, jejunostomy and

parenteral feeding after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2012 Jun; 16(6):1144–51. doi: 10.1007/s11605-012-1887-5.

59. Shen Y, Jin W. Early enteral nutrition after pancreatoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 May, 398:817–23. doi.org/10.1007/s00423-013-1089-y.

60. Song J, Wolf SE, Wu XW, Finnerty CC, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. Starvation induced proximal gut mucosal atrophy diminished with aging. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Jul-Aug; 33(4):411–6. doi: 10.1177/0148607108325178.

61. Feng Y, Teitelbaum DH. Epidermal growth factor/TNF- $\alpha$  transactivation modulates epithelial cell proliferation and apoptosis in a mouse model of parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Jan; 302: G236–49. doi: 10.1152/ajpgi.00142.2011.

62. Yang H, Teitelbaum DH. Intraepithelial lymphocyte-derived interferon-gamma evokes enterocyte apoptosis with parenteral nutrition in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Apr; 284(4):G629–37. doi: 10.1152/ajpgi.00290.2002.

63. Kovalenko PL, Basson MD. Changes in morphology and function in small intestinal mucosa after Roux-en-Y surgery in a rat model. *J Surg Res*. 2012 Sep;177(1): 63–9. doi.org/10.1016/j.jss.2012.03.011.

64. Jabbar A, Chang WK, Dryden GW, McClave SA. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. *Nutr Clin Pract*. 2003 Dec; 18(6):461–82. doi: 10.1177/0115426503018006461.

65. Renegar KB, Kudsk KA, Dewitt RC, Wu Y, King BK. Impairment of mucosal immunity by parenteral nutrition: depressed nasotracheal influenza-specific secretory IgA levels and transport in parenterally fed mice. *Ann Surg*. 2001 Jan;233(1):134–8. doi: 10.1097/00000658-200101000-00019.

66. Renegar KB, Johnson CD, Dewitt RC, King BK, Li J, Fukatsu K, Kudsk KA. Impairment of mucosal immunity by total parenteral nutrition: requirement for IgA in murine nasotracheal anti-influenza immunity. *J Immunol*. 2001

Jan;166(2):819–25. doi: 10.4049/jimmunol.166.2.819.

67. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009 Jun-Jul; 24(3):305–15. doi: 10.1177/0884533609335176.

68. Fukatsu K, Zarzaur BL, Johnson CD, Lundberg AH, Hanna MK, Wilcox HG, Kudsk KA. Lack of enteral feeding increases expression of E-selectin after LPS challenge. *J Surg Res*. 2001 May; 97(1):41–8. doi: org/10.1006/jsre.2001.6109.

69. Moss G, Greenstein A, Levy S, Bierenbaum A. Maintenance of G-I function after bowel surgery and immediate enteral full nutrition: I. Doubling of canine colorectal anastomotic bursting pressure and intestinal wound mature collagen content. *J Parenter Enteral Nutr*. 1980 Nov-Dec; 4(6):535–8. doi: 10.1177/0148607180004006535.

70. Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, Hill GL. Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing. *J Parenter Enteral Nutr*. 1991 Jul-Aug; 15(4):376–83. doi: 10.1177/0148607191015004376.

71. Perinel J, Mariette C, Dousset B, Sielezneff I, Gainant A, Mabrut JY, et al. Enteral versus total parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized multicenter controlled trial (Nutri-DPC). *Ann Surg*. 2016 Nov; 264(5):731–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001896.

72. Godet T, Guérin R, Verlhac C, Cayot S, Jabaudon M, Bazin JE, et al. Enteral versus total parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized multicenter controlled trial (Nutri-DPC): Let's take a closer look at the pancreas! *Ann Surg*. 2018 Apr; 267(4):e70. doi: 10.1097/SLA.0000000000002153.

73. Marik PE. Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions. *Crit Care Med*. 2014 Apr; 42(4):962–9. doi: 10.1097/CCM.0000000000000051.

74. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M. Enteral versus parenteral nutrition

in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20(1):117. doi: 10.1186/s13054-016-1298-1.

75. Stephen J.D. O'Keefe. The principles and practice of nutritional support. Springer. 2015. doi: 10.1007/978-1-4939-1779-2.

76. Николаев ВВ, Шатверян ГА, Скипенко ОГ, Щербакова ГН, Куприянов КЮ. Раннее энтеральное питание после панкреатодуоденальных резекций. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 4:73–8.

77. Padussis JC, Zani S, Blazer DG, Tyler DS, Pappas TN, Scarborough JE. Feeding jejunostomy during Whipple is associated with increased morbidity. *J Surg Res*. 2014 Apr; 187(2):361–6. doi: 10.1016/j.jss.2012.10.010.

78. Martignoni ME, Friess H, Sell F, Ricken L, Shrikhande S, Kulli C, Büchler MW. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg*. 2000 Jul; 180(1):18–23. doi: 10.1016/S0002-9610(00)00418-9.

79. Hoffmann S, Koller M, Plaul U, Stinner B, Gerdes B, Lorenz W, Rothmund M. Nasogastric tube versus gastrostomy tube for gastric decompression in abdominal surgery: a prospective, randomized trial comparing patients' tube-related inconvenience. *Langenbecks Arch Surg*. 2001 Nov; 386(6): 402–9. doi: 10.1007/s00423-001-0257-7.

80. Manning BJ, Winter DC, McGreal G, Kirwan WO, Redmond HP. Nasogastric intubation causes gastroesophageal reflux in patients undergoing elective laparotomy *Surgery*. 2001 Nov; 130(5):788–91. doi.org/10.1067/msy.2001.116029.

81. Mack LA, Kaklamanos IG, Livingstone AS, Levi JU, Robinson C, Sleeman D, et al. Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2004 Nov; 240(5):845–51. doi: 10.1097/01.sla.0000143299.72623.73.

82. Abu-Hilal M, Hemandas AK, McPhail M. A comparative analysis of safety and efficacy of different methods of tube placement for enteral feeding following major pancreatic resection. A non-randomized study. 2010 Jan; 11(1):8–13. doi: 10.6092/1590-8577/3863.

83. Gerritsen A, Besselink MG, Gouma DJ, Steenhagen E, Borel Rinkes IH, Molenaar IQ. Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2013 Apr; 100(5):589–98; discussion 599. doi: 10.1002/bjs.9049.

84. Коротько ГФ. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 2:4–15.

85. Бордин ДС, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Колбасников СВ, Никольская КА, Банифатов ПВ. Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(5):358–65.

86. Губергриц НБ, Беляева НВ. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной ассоциации панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, Южная Корея, Сеул, 4–7 сентября 2013 г.). *Вестник клуба панкреатологов*. 2014; 1:4–10.

87. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation. 2006 Apr; 25(2):224–44. doi: 10.1016/j.clnu. 2006.01.015.

88. Boullata JJ, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al. ASPEN safe practices for enteral nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Jan;41(1):15–103. doi: 10.1177/0148607116673053.

89. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):240–58. doi: 10.1007/s00268-012-1771-1.

90. Kleive D, Sahakyan MA, Labori KJ, Lassen K. Nasogastric tube on



demand is rarely necessary after pancreatoduodenectomy within an enhanced recovery pathway. *World J Surg.* 2019 Oct;43(10):2616–22. doi: 10.1007/s00268-019-05045-4.

91. Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreatoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg.* 2008 Nov; 95(11):1387–93. doi: 10.1002/bjs.6324.

92. Pillai SA, Palaniappan R, Pichaimuthu A, Govindhan SM. Feasibility of implementing fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy for reconstruction – A prospective cohort study with historical control. *Int J Surg.* 2014 Sep; 12(9):1005–9. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.002.84

93. Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, Lindell G, Andersson R, Tingstedt B. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015 Aug; 102(9):1133–41. doi: 10.1002/bjs.9856.

94. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, Kleeff J, Müller MW, Gutt C. Fast track – different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jul; 11(7):880–7. doi: 10.1007/s11605-007-0167-2.

95. Kobayashi S, Ooshima R, Koizumi S, Katayama M, Sakurai J, Watanabe T. Perioperative care with fast-track management in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2014 Sep; 38(9):2430–7. doi: 10.1007/s00268-014-2548-5.

96. Nikfarjam M, Weinberg L, Low N, Fink MA, Muralidharan V, Houli N. A fast track recovery program significantly reduces hospital length of stay following uncomplicated pancreaticoduodenectomy. *JOP.* 2013 Jan; 14(1):63–70. doi: 10.6092/1590-8577/1223.

97. Grizas S, Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J. A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy. *Medicina (Kaunas).* 2008; 44(9):678–86.

98. Deng X, Cheng X, Huo Z, Shi Y, Jin Z, Feng H. Modified protocol for

enhanced recovery after surgery is beneficial for Chinese cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Oncotarget*. 2017 Jul; 8(29): 47841–8. doi: 10.18632/oncotarget.18092.

99. Xie Z, Jin C, Fu D. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(9):17690–02.

100. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Tranø G, Sigurdsson HK, Horn A, Revhaug A. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2008 May; 247(5):721–9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815cca68.

101. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg*. 2007 May; 94(5):555–61. doi: 10.1002/bjs.5753.

102. Lee SH, Lee JG. Early enteral nutrition still has advantages in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Thorac Dis*. 2016 Oct; 8(10):E1340–2. doi: 10.21037/jtd.2016.10.65

103. Семенцов КВ, Тягун МН, Круглов ЕА, Тягун ВС, Дмитриев СА, Абдулов АР. Алгоритм нутритивной поддержки больных после панкреатодуоденальной резекции. *Российский биомедицинский журнал*. 2014; 15(3):639–48.

104. Lu JW, Liu C, Du ZQ, Liu XM, Lv Y, Zhang XF. Early enteral nutrition vs parenteral nutrition following pancreaticoduodenectomy: Experience from a single center. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr; 22(14):3821–8. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3821.

105. Pessaux P, Regimbeau JM, Dondéro F, Plasse M, Mantz J, Belghiti J. Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection. *Br J Surg*. 2007 Mar; 94(3):297–303. doi: 10.1002/bjs.5728.

106. Xiong J, Szatmary P, Huang W, de la Iglesia-Garcia D, Nunes Q, Xia Q. Enhanced recovery after surgery programme in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prisma-compliant systematic review and meta-

analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May; 95(18):e3497. doi: 10.1097/MD.00000000000003497.

107. Coolsen MM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, Dejong CH. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after pancreatic surgery with particular emphasis on pancreaticoduodenectomies. *World J Surg*. 2013 Aug; 37(8):1909–18. doi: 10.1007/s00268-013-2044-3.

108. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2009 Aug; 28(4):428–35. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.003.

109. Hwang SE, Jung MJ, Cho HB, Yu HC. Clinical feasibility and nutritional effects of early oral feeding after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2014 Aug; 18(3): 84–9. doi: 10.14701/kjhbps.2014.18.3.84.

110. Robertson N, Gallacher PJ, Peel N, Garden OJ, Duxbury M, Lassen K, Parks RW. Implementation of an enhanced recovery programme following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2012 Oct; 14(10):700–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00521.x.

111. Nussbaum DP, Penne K, Stinnett SS, Speicher PJ, Cocieru A, Blazer DG. A standardized care plan is associated with shorter hospital length of stay in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res*. 2015 Jan; 193(1):237–45. doi: 10.1016/j.jss.2014.06.036.

112. Хатьков ИЕ, Хисамов АА, Израилов РЕ, Цвиркун ВВ. Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт. *Анн хирург гепатол*. 2014; 19(4):71-5.

113. Fisher WE, Hodges SE, Cruz G, Artinyan A, Silberfein EJ, Ahern CH, et al Routine nasogastric suction may be unnecessary after a pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2011 Nov; 13(11):792–6. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00359.x.

114. Kang CM, Lee JH. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21:5794–804.

115. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adham M.

The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2016 Mar; 161(3):584 – 91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.

116. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov; 142(5):761–8. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.

117. Pragatheeswarane M, Muthukumarassamy R, Kadambari D, Kate V. Early oral feeding vs. traditional feeding in patients undergoing elective open bowel surgery – A randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1017–23.

118. Sutcliffe RP, Hamoui M, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF, Muiesan P, et al. Implementation of an enhanced recovery pathway after pancreaticoduodenectomy in patients with low drain fluid amylase. *World J Surg*. 2015 Aug; 39(8):2023–30. doi: 10.1007/s00268-015-3051-3.

119. Fujii T, Nakao A, Murotani K, Okamura Y, Ishigure K, Hatsuno T. Influence of food intake on the healing process of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multi-institutional randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov; 22(12):3905–12. doi: 10.1245/s10434-015-4496-1.

120. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*. 2015 Dec; 123(6):1455–72. doi: 10.1097/ALN.0000000000000795.

121. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care Part II: Clinical Implications. *J Intensive Care Med*. 2011 Mar-Apr; 26(2):73–87. doi: 10.1177/0885066610384188.

122. van Hilst J, Brinkman DJ, de Rooij T, van Dieren S, Gerhards MF, de Hingh IH. The inflammatory response after laparoscopic and open pancreatoduodenectomy and the association with complications in a multicenter randomized controlled trial; Dutch Pancreatic Cancer Group. *HPB (Oxford)*. 2019 Nov; 21(11):1453–61. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.353.

123. Jawa RS, Kulaylat MN, Baumann H, Dayton MT. What is new in cytokine research related to trauma/critical care. *J Intensive Care Medicine*, 2006 Mar; 21(2):63–85. doi: 10.1177/0885066605284325.

124. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2008 Jul; 3(6):289–92. doi:10.1016/j.eclnm.2008.07.002.

125. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg*. 2016 Jul; 264(1):73–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000001691.

126. Aahlin EK, Tranø G, Johns N, Horn A, Soreide JA, Fearon KC. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study. *BMC Surg*. 2015; 15:83. doi: 10.1186/s12893-015-0069-2.

127. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Rimijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Dec; 303(12):E1397–407. doi: 10.1152/ajpendo.00397.2012.

128. Скумс АВ, Мазур АП, Сердюк ВП, Ганжа ВО (Кузьменко ВО), Галочка ІП, Скумс АА, Македон АВ. Патент на корисну модель №125576 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України; № u201800002; заявлено 02.01.2018; опубліковано 10.05.18. Бюл. №9.

129. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; 78:355–60.

130. Whiteley MS, Prytherch DR, Higgins B, Weaver PC, Prout WG. An evaluation of the POSSUM surgical scoring system. *Br J Surg* 1996; 83: 812–5.

131. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov; 142(5):761–8. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.

132. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today*. 2016 Jun; 46(6):668–85. doi: 10.1007/s00595-015-1236-x. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26289837; PMCID: PMC4848327.

133. Кузьменко ВО, Мазур АП, Кучинська ІА. Статистичний аналіз впливу інфузійної терапії рестриктивного типу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019; 1(86):72–9.

134. Кузьменко ВО, Скумс АВ, Мазур АП, Кучинська ІА. Клінічне значення впливу інфузійної терапії за рестриктивним типом на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 2(97):94–100.

135. Скумс АВ, Мазур АП, Сердюк ВП, Галочка ІІ, Ганжа ВО (Кузьменко ВО). Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 9–10 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 128.

136. Ганжа В (Кузьменко В), Скумс А, Сердюк В, Гулько О, Галочка І, Симонов О. Прискорене відновлення після панкреатодуоденектомії. 13-й Всесвітній конгрес міжнародної Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів, м. Женева, Швейцарія, 4–7 вересня 2018 року: тези доповіді. Женева, 2018. С. 593.

137. Скумс АВ, Кузьменко ВО, Скумс АА, Присяжна НР. Раннє пероральне харчування після панкреатодуоденальної резекції. *Клінічна хірургія*. 2019; 86(11-12):36–41.

138. Скумс АВ, Кузьменко ВО, Стасенко АА. Вплив раннього ентерального харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 пацієнтів після панкреатодуоденектомії. *Клінічна хірургія*. 2020; 87(1-2):19–23.

139. Kuzmenko V, Usenko A, Skums A, Gulko O, Tedoradze V. Perioperative multimodal program of enhanced recovery following pancreaticoduodenectomy. Georgian medical news. 2019; 5(290):7–12.

140. Усенко АЮ, Скумс АВ, Шеламова РА, Ганжа ВА (Кузьменко ВА). Мультиמודальна програма ускореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Хірургія. Восточная Европа. 2018; 7(1):33–43.

141. Ганжа ВО (Кузьменко ВО), Скумс АВ, Гулько ОМ, Скумс АА. Мультиמודальна програма прискореного відновлення після панкреатикодуоденектомії. 48-й Міжнародний конгрес Американської асоціації панкреатологів, м. Сан-Дієго, Каліфорнія, 8–11 листопада 2017 року: тези доповіді. Сан-Дієго, 2017. С. 1401.

142. Ганжа ВО (Кузьменко ВО), Скумс АВ, Гулько ОМ, Скумс АА. Прискорене відновлення після панкреатикодуоденектомії. 49 зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Будапешт, Угорщина, 28 червня – 1 травня 2017 року: тези доповіді. Будапешт, 2017. С. 3.

143. Скумс АВ, Мазур АП, Сердюк ВП, Галочка ІП, Ганжа ВО (Кузьменко ВО). Мультиמודальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Міжнародний конгрес з медичної і психологічної реабілітації, м. Київ, 30–31 жовтня 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 79–83.

144. Скумс АВ, Мазур АП, Шеламова РО, Ганжа ВО (Кузьменко ВО). Мультиמודальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 26–28 вересня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 211–12.

145. Скумс АВ, Мазур АП, Сердюк ВП, Гулько ОМ, Галочка ІП, Ганжа ВО (Кузьменко ВО). Мультиמודальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м.

Київ, 8–9 листопада 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 111.

146. Кузьменко В, Скумс А, Галочка І, Симонов О, Цубера Б, Чайковська С. Мультиmodalна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 17-та конференція мініінвазивної хірургії, м. Любек, Німеччина, 24–25 січня 2019 року: тези доповіді. Любек, 2019. P04.

147. Кузьменко В, Скумс А, Гулько О, Цубера Б, Галочка І, Скумс А. Мультиmodalна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 51-а щорічна зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Берген, Норвегія, 26–29 червня 2019 року: тези доповіді. Берген, 2019. С. 125.

148. Mann CD, Palser T, Briggs CD, Cameron I, Rees M, Buckles J, Berry D B. A review of factors predicting perioperative death and early outcome in hepatopancreaticobiliary cancer surgery. *HPB (Oxford)*. 2010 Aug; 12(6):380–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00179.x.

149. McEvoy SH, Lavelle LP, Hoare SM, O'Neill AC, Awan FN, Malone DE, et al. Pancreaticoduodenectomy: expected post-operative anatomy and complications. *Br J Radiol*. 2014 Sep; 87(1041): 20140050. doi: 10.1259/bjr.20140050.

150. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ*. 2001 Oct; 323(7316): 773. doi: 10.1136/bmj.323.7316.773.

151. Kunstman JW, Klemen ND, Fonseca AL, Araya DL, Salem RR. Nasogastric drainage may be unnecessary after pancreaticoduodenectomy: a comparison of routine vs selective decompression. *J Am Coll Surg*. 2013 Sep; 217(3):481–8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.031.

152. Azuma H, Mishima S, Oda J, Homma H, Sasaki H, Hisamura M. Enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide prevents gut translocation in a bacterial overgrowth model. *J Trauma*. 2009 Jan; 66(1):110–4. doi: 10.1097/TA.0b013e318193109b.



153. Kurahara H, Shinchu H, Maemura K, Mataka Y, Iino S, Sakoda M. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *J Surg Res.* 2011 Dec; 171(2):e187–92. doi: 10.1016/j.jss.2011.08.002.
154. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg.* 1992 Aug; 216(2):172–83. doi: 10.1097/00000658-199208000-00008.
115. Yang H, Feng Y, Sun X, Teitelbaum DH. Enteral versus parenteral nutrition: effect on intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 May; 1165:338. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04026.x.
156. Shu XL, Kang K, Gu LJ, Zhang YS. Effect of early enteral nutrition on patients with digestive tract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2016 Aug; 12(4):2136–44. doi: 10.3892/etm.2016.3559.
157. Heidegger CP, Berger MM, Graf S. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013 Feb; 381(9864):385–93. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8.
158. Slotwinski R, Olszewski WL, Slotkowski M, Lech G, Zaleska M, Slotwinska SM, Krasnodebski WI. Can the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) be a marker of anti-inflammatory response to enteral immunonutrition in malnourished patients after pancreaticoduodenectomy. *JOP.* 2007 Nov; 8(6): 759–69.
159. Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch.* 2007 Aug; 74(4): 274–83. doi: 10.1272/jnms.74.274.
160. Tien YW, Yang CY, Wu YM, Hu RH, Lee PH. Enteral nutrition and biliopancreatic diversion effectively minimize impacts of gastroparesis after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009 May; 13(5):929–37. doi:

10.1007/s11605-009-0831-9.

161. Rayar M, Sulpice L, Meunier B, Boudjema K. Enteral nutrition reduces delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy with child reconstruction. *J Gastrointest Surg.* 2012 May; 16(5):1004–11. doi: 10.1007/s11605-012-1821-x.

162. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2001 Nov; 358(9292):1487–92. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06578-3.

163. Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM, Pitt HA, Kilbane EM, Hall BL, Riall TS. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2013 Oct; 15(10):763–72. doi: 10.1111/hpb.12129.

164. Eshuis WJ, van Eijck CH, Gerhards MF, Coene PP, de Hingh IH, Karsten TM. Antecolic versus retrocolic route of the gastroenteric anastomosis after pancreatoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2014 Jan; 259(1):45–51. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f529.

165. Atema JJ, Eshuis WJ, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Association of preoperative symptoms of gastric outlet obstruction with delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2013 Sep; 154(3):583–8. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.006.

166. Welsch T, Borm M, Degrate L, Hinz U, Büchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br J Surg.* 2010 Jul; 97(7):1043–50. doi: 10.1002/bjs.7071.

167. Guerrini GP, Soliani P, D'Amico G, Di Benedetto F, Negri M, Piccoli M. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: An up-to-date meta-analysis. *J Invest Surg.* 2016 Jun; 29(3):175–84. doi: 10.3109/08941939.2015.1093047.

168. Takagi K, Yoshida R, Yagi T, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T. Effect

of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019 Feb; 38(1):174–81. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.002.

169. Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB (Oxford).* 2010 Nov; 12(9): 610–8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00203.x.

170. Lyu Y, Li T, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: An up-to-date meta-analysis of RCTs applying the ISGPS (2016) criteria. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Jun; 28(3):139–46. doi: 10.1097/SLE.0000000000000530.

171. Tewari M, Mahendran R, Kiran T, Verma A, Dixit VK, Shukla S, Shukla HS. Outcome of 150 consecutive Blumgart's pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Mar;10(1):65–71. doi: 10.1007/s13193-018-0821-z.

172. Kang CM, Lee JH. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2015 May; 21(19):5794–804. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5794.

173. Qu H, Sun GR, Zhou SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncology.* 2013 Mar; 39(3):213–23. doi: 10.1016/j.ejso.2012.12.010.

174. Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol.* 2005 Mar; 12(3):222–7. doi: 10.1245/ASO.2005.03.078.

175. Tanaka A, Ueno T, Oka M, Suzuki T. Effect of denervation of the pylorus and transection of the duodenum on acetaminophen absorption in rats;

possible mechanism for early delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *Tohoku J Exp Med.* 2000 Dec; 192(4):239–47. doi: 10.1620/tjem.192.239.

176. Кутовий ОБ, Денисова КО, Шевченко ТА. Шляхи запобігання ускладнень після панкреатодуоденальних резекцій. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія* 2019; 18(3):79–84. doi: 10.24061/1727-0847.18.3.2019.15.

177. Gerritsen A, Wennink RAW, Besselink MGH, van Santvoort HC, Tseng DSJ, Steenhagen E. Early oral feeding after pancreatoduodenectomy enhances recovery without increasing morbidity. *HPB (Oxford).* 2014 Jul; 16(7):656–64. doi: 10.1111/hpb.12197.

178. Vanounou T, Pratt W, Fischer JE, Vollmer CM, Jr, Callery MP. Deviation-based cost modeling: a novel model to evaluate the clinical and economic impact of clinical pathways. 2007 Apr; 204(4):570–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.025.

179. Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, Jiang CP, Ding YT. Effect of early enteral combined with parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2013 Sep; 19(35):5889–96. doi:10.3748/wjg.v19.i35.5889.

180. Waliye HE, Wright GP, McCarthy C, Johnson J, Scales A, Wolf A, Chung M. Utility of feeding jejunostomy tubes in pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2017 Mar; 213(3):530–3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.005.

181. Mahendran R, Tewari M, Dixit VK, Shukla HS. Enhanced recovery after surgery protocol enhances early postoperative recovery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Apr; 18(2):188–93. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.12.005.

182. Dai J, Jiang Y, Fu D. Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy – A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017 Mar; 39:176–81. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.089.

183. Zouros E, Liakakos T, Machairas A, Patapis P, Agalianos C,

Dervenis C. Improvement of gastric emptying by enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016 Apr; 15(2):198–208. doi: 10.1016/s1499-3872(16)60061-9.

184. Daniel SK, Thornblade LW, Mann GN, Park JO, Pillarisetty VG. Standardization of perioperative care facilitates safe discharge by postoperative day five after pancreaticoduodenectomy. *PLoS One.* 2018 Dec; 13(12):e0209608. doi: 10.1371/journal.pone.0209608.

185. Murakami H, Suzuki H, Nakamura T. Pancreatic fibrosis correlates with delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *Ann Surg.* 2002; 235(2):240–5. doi: 10.1097/00000658-200202000-00012.

186. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas.* 2004; 28:69–74. doi:10.1097/00006676-200401000-00011.

187. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg.* 2004; 240: 738–45. doi:10.1097/01.sla.0000143248.71964.29.

188. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg.* 2005; 140:1094–9. doi:10.1001/archsurg.140.11.1094.

189. Zhou Y, Lin J, Wu L, Li B, Li H. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:68. doi:10.1186/s12876-015-0300-8.

190. Wellner UF, Sick O, Olschewski M, Adam U, Hopt UT, Keck T. Randomized controlled single-center trial comparing pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after partial pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.*

2012; 16:1686–95. doi:10.1007/s11605-012-1940-4.

191. Eisenberg JD, 2015 Eisenberg JD, Rosato EL, Lavu H, Yeo CJ, Winter JM. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: an analysis of risk factors and cost. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19:1572–80. doi:10.1007/s11605-015-2865-5.

192. Courvoisier T, Donatini G, Faure JP, Danion J, Carretier M, Richer JP. Primary versus secondary delayed gastric emptying (DGE) grades B and C of the International Study Group of Pancreatic Surgery after pancreatoduodenectomy: a retrospective analysis on a group of 132 patients. *Updates Surg.* 2015; 67:305–9, 2015. doi:10.1007/s13304-015-0296-1.

193. Radomski M, Zenati M, Novak S, Tam V, Steve J, Bartlett DL. Factors associated with prolonged hospitalization in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2017; 215:636–42. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.06.040.

194. Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, Capretti G, Greco M, Balzano G. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2014 Nov; 38(11):2960–6. doi: 10.1007/s00268-014-2653-5.

195. Tremblay St-Germain A, Devitt KS, Kagedan DJ, Barretto B, Tung S, Gallinger S, Wei AC. The impact of a clinical pathway on patient postoperative recovery following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2017 Sep; 19(9):799–807.

196. Afaneh C, Gerszberg D, Slattery E, Seres DS, Chabot JA, Kluger MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015 Feb; 4(1):59–71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.07.

197. Fujiwara Y, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, Furukawa K. Perioperative serum albumin correlates with postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res.* 2015 Jan; 35(1):499–503.

198. Hallet J, Zih F, Deobald R, Scheer A, Law C, Coburn N, Karanicolas P.

The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb; 17(2):113–22. doi: 10.1111/hpb.12299.

199. Callery M, Pratt W, Kent TS, Chaikof E, Vollmer C. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan; 216(1):1–14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.

200. Katsaragakis S, Larentzakis A, Panousopoulos S, Toutouzas K, Theodorou D, Stergiopoulos S, Androulakis G. A new pancreaticojejunostomy technique: a battle against postoperative pancreatic fistula. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul; 19(27):4351–5. doi: 10.3748/wjg.v19.i27.4351.

201. Harrell KN, Jajja MR, Postlewait LM, Memis B, Maithel SK, Sarmiento JM. Influence of margin histology on development of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *J Surg Res*. 2020 Feb; 246:315–24. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.052.

202. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)* 2017 May; 96(19): e6858. doi: 10.1097/MD.0000000000006858.

203. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep; 22(34):7797–805. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7797.

204. Melloul E, Raptis DA, Clavien PA, Lesurtel M. Poor level of agreement on the management of postoperative pancreatic fistula: results of an international survey. *HPB (Oxford)* 2013; 15:307–14.

205. Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg*

Today. 2017 Apr; 47(4):416–24. doi: 10.1007/s00595-016-1367-8.

206. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, Budzyński A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol*. 2018; 35(6):95. doi: 10.1007/s12032-018-1153-0.

207. Das BC, Haque M, Uddin MS, Nur-E-Elahi M, Khan ZR. Effect of early and delay starting of enteral feeding in post-pancreaticoduodenectomy patients. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2019 Feb; 23(1):56–60. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.1.56.

208. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. 2000 Mar; 135(3):291–5. doi:10.1001/archsurg.135.3.291.

209. Lee A, Chiu CH, Cho MW, Gomersall CD, Lee KF, Cheung YS, Lai PB. Factors associated with failure of enhanced recovery protocol in patients undergoing major hepatobiliary and pancreatic surgery: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014 Jul; 4(7): e005330. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005330.

210. Casado MCM, Pardo Sánchez F, Rotellar Sastre F, Martí Cruchaga P, Alvarez Cienfuegos FJ. Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program. *Cir Esp*. 2010 Jun; 87(6):378–84. doi: 10.1016/j.ciresp.2010.03.007.

211. Walters D, McGarey P, Lapar D, Strong A, Good E, Adams R, Bauer TW. A 6-day clinical pathway after a pancreaticoduodenectomy is feasible, safe and efficient. *HPB (Oxford)*. 2013 Sep; 15(9):668–73. doi: 10.1111/hpb.12016.

212. Mahvi DA, Pak LM, Bose SK, Urman RD, Gold JS, Whang EE. Fast-track pancreaticoduodenectomy: Factors associated with early discharge. *World J Surg* 2019; 43:1332–41.

213. Soriano MR, Pérez EN, Gavela TS, García CÁ, Rodríguez Pino JC, Morón Canis JM, et al. Outcomes of an enhanced recovery after surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Cir Esp*. 2015 Oct; 93(8):509–15. doi:



10.1016/j.ciresp.2015.04.009.

214. Hilal MA, Di Fabio F, Badran A, Alsaati H, Clarke H, Fecher I, et al. Implementation of enhanced recovery programme after pancreatoduodenectomy: a single-centre UK pilot study. *Pancreatology*. 2013 Jan-Feb; 13(1):58–62. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.312.

215. Richardson J, Di Fabio F, Clarke H, Bajalan M, Davids J, Hilal MA. Implementation of enhanced recovery programme for laparoscopic distal pancreatectomy: feasibility, safety and cost analysis. *Pancreatology*. 2015 Mar-Apr; 15(2):185–90. doi: 10.1016/j.pan.2015.01.002.

216. Knight BC, Kausar A, Manu M, Ammori BA, Sherlock DJ, O'Reilly DA. Evaluation of surgical outcome scores according to ISGPS definitions in patients undergoing pancreatic resection. *Dig Surg*. 2010 Nov; 27(5):367–74. doi: 10.1159/000313693.

217. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of perioperative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JOP*. 2006 Jan; 7(1):5–13.

218. Щепотін ІБ, Колеснік ОО, Лукашенко АВ. Роль мультимодальної програми fast track surgery у хірургічному лікуванні колоректального раку. *Клиническая онкология*. 2011; 2:16–20.

219. Ariffin AC, Mohammad AT, Zuhdi Z, Azman A, Othman HA, Jarmin R. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) implementation after pancreaticoduodenectomy: Interim result. *Middle-East J Sci Res*. 2014 Oct; 21(11):2072–9. doi: 10.5829/idosi.mejsr.2014.21.11.84313.

220. Wodlin NB, Nilsson L, Kjölhede P. Health-related quality of life and postoperative recovery in fast-track hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Apr; 90(4):362–8. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01058.x.

221. Charoenkwan K, Matovinovic E. Early versus delayed oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD004508.

222. Pragatheeswarane M, Muthukumarassamy R, Kadambari D, Kate V. Early oral feeding vs. traditional feeding in patients undergoing elective open bowel surgery-a randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1017–1023.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ****Стаття у науковому фаховому виданні України:**

1. **Кузьменко В. О.**, Мазур А. П., Кучинська І. А. Статистичний аналіз впливу інфузійної терапії рестриктивного типу на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019. № 1(86). С. 72–79. *(Здобувачем проведений статистичний аналіз факторів, що впливають на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

**Статті у наукових фахових виданнях України,****включені до міжнародних наукометричних баз даних:**

2. **Кузьменко В. О.**, Скумс А. В., Мазур А. П., Кучинська І. А. Клінічне значення впливу інфузійної терапії за рестриктивним типом на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту після панкреатодуоденальної резекції. Медицина невідкладних станів. 2019. № 2(97). С. 94–100. *(Здобувачем досліджені фактори, що впливають на відновлення моторики шлунково-кишкового тракту у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

3. Скумс А. В., **Кузьменко В. О.**, Скумс А. А., Присяжна Н. Р. Раннє пероральне харчування після панкреатодуоденальної резекції. Клінічна хірургія. 2019. № 86(11-12). С. 36–41. *(Здобувачем досліджено застосування раннього ентерального харчування у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).*

4. Скумс А. В., **Кузьменко В. О.**, Стасенко А. А. Вплив раннього ентерального харчування на концентрацію сироваткового інтерлейкіну-6 пацієнтів після панкреатодуоденектомії. Клінічна хірургія. 2020. № 87(1-2). С. 19–23. *(Здобувачем досліджено концентрацію сироваткового*

*інтерлейкіну-6 із застосуванням різних методик ентерального харчування у пацієнтів після панкреатодуоденектомії, підготовлено статтю до друку).*

**Стаття у закордонному виданні,  
проіндексованому у базі даних Scopus:**

5. **Kuzmenko V.**, Usenko A., Skums A., Gulko O., Tedoradze V. Perioperative multimodal program of enhanced recovery following pancreaticoduodenectomy. Georgian medical news. 2019. Vol. 5(290). P. 7–12. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденектомії, підготовлено статтю до друку).*

**Стаття у науковому виданні іншої держави:**

6. Усенко А. Ю., Скумс А. В., Шеламова Р. А., **Ганжа В. А.** (**Кузьменко В. А.**). Мультимодальная программа ускоренного восстановления при панкреатодуоденальной резекции. Хирургия. Восточная Европа. 2018. № 7(1). С. 33–43. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції, підготовлено статтю до друку).*

**Тези наукових доповідей:**

7. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Галочка І. П., **Ганжа В. О.** (**Кузьменко В. О.**). Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 9–10 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 128. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

8. **Ганжа В. О.** (**Кузьменко В. О.**), Скумс А. В., Гулько О. М., Скумс А. А. Мультимодальна програма прискореного відновлення після

панкреатикодуоденектомії. 48-й Міжнародний конгрес Американської асоціації панкреатологів, м. Сан-Дієго, Каліфорнія, 8–11 листопада 2017 року: тези доповіді. Сан-Дієго, 2017. С. 1401. *(Здобувачем досліджено вплив мультимодальної програми прискореного відновлення на результати післяопераційного перебігу у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

9. **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**, Скумс А.В., Гулько О. М., Скумс А. А. Прискорене відновлення після панкреатикодуоденектомії. 49 зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Будапешт, Угорщина, 28 червня – 1 травня 2017 року: тези доповіді. Будапешт, 2017. С. 3. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення на результати післяопераційного перебігу у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

10. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Міжнародний конгрес з медичної і психологічної реабілітації, м. Київ, 30–31 жовтня 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 79–83 *(Здобувачем досліджено результати імплементації мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

11. Скумс А. В., Мазур А. П., Шеламова Р. О., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 26–28 вересня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 211–212. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

12. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Гулько О. М., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 8–9 листопада 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 111.

*(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

13. **Ганжа В. (Кузьменко В.)**, Скумс А., Сердюк В., Гулько О., Галочка І., Симонов О., Цубера Б., Чайковська С. Прискорене відновлення після панкреатодуоденектомії. 13-й Всесвітній конгрес міжнародної Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів, м. Женева, Швейцарія, 4–7 вересня 2018 року: тези доповіді. Женева, 2018. С. 593. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

14. **Кузьменко В.**, Скумс А., Галочка І., Симонов О., Цубера Б., Чайковська С. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 17-та конференція мініінвазивної хірургії, м. Любек, Німеччина, 24–25 січня 2019 року: тези доповіді. Любек, 2019. P04. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

15. **Кузьменко В.**, Скумс А., Гулько О., Цубера Б., Галочка І., Скумс А., Чайковська С., Сердюк В. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 51-а щорічна зустріч Європейського клубу панкреатологів, м. Берген, Норвегія, 26–29 червня 2019 року: тези доповіді. Берген, 2019. С. 125. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

#### **Патент на корисну модель:**

16. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**, Галочка І. П., Скумс А. А., Македон А. В. Патент на корисну модель №125576 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони; власник ДУ

«Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»; № u201800002; заявлено 02.01.2018; опубліковано 10.05.2018. Бюл. №9. *(Здобувачем запропоновано та виконано дослідження впливу мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції та оформлено патент).*

**ВПРОВАДЖЕННЯ**

Затверджую  
Головний лікар  
ДУ «Національний інститут хірургії  
та трансплантології ім. О.О. Шалімова»  
НАМН України  
Костенко Андрій Анатолійович  
10 травня 2018

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження

Спосіб хірургічного лікування пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони

2. Заявник: Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

Автори: Скумс А.В., Мазур А.П., Сердюк В.П., **Ганжа В.О.**, Галочка І.П., Скумс А.А., Македон А.В.

3. Джерело інформації:

Деклараційний патент на корисну модель №125576 Україна, A61L 17/00. Спосіб хірургічного лікування пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України. № и 2018 00002; заявлено 02.01.2018; опубліковано 10.05.20178; Бюл. №9.

4. Впроваджено в: Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України

5. Термін впровадження: 2018 -2020 роки

6. Загальна кількість спостережень: 39 хворих

7. Ефективність впровадження:



Показник	
За даними розробника	Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України
Зменшення кількості загальних ускладнень	з 46,1% до 25,6% (p=0,029)
Зменшення частоти гастростазу	з 35,9% до 15,4% (p=0,0098)
Зменшення частоти інфекційних ускладнень	з 17,9% до 5,1% (p=0,031)
Скорочення терміну госпіталізації	з 18 до 14 (p=0,012)

Відповідальний за впровадження

Завідуючий відділу хірургії поєднаної патології та захворювань  
заочеревинного простору, доктор медичних наук



Скумс А.В.

