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

Кваліфікаційна науковая
праця на правах рукопису

СКУМС АНАТОЛІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 613.2.032.33:616.34 +616.37-089.87

ДИСЕРТАЦІЯ

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ ПРОГРАМИ ПРИСКОРЕНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЕКТОМІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СПОСОБУ ФОРМУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО СПІВУСТЯ

Галузь знань 22 «Охорона здоров’я»
Спеціальність: 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

_____ А.А. Скумс

Науковий керівник:
д.мед.н., професор, академік
НАМН України Усенко О.Ю.

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Скумс А.А. Оцінка результатів імплементації програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії в залежності від способу формування шлунково-кишкового співустя. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, 2024.

У дисертації представлено результати хірургічного дослідження, в ході якого було вирішено ряд наукових задач, що дало можливість покращити результати лікування пацієнтів з пухлинами периампулярної зони, яким виконується панкреатодуоденектомія, шляхом імплементації програми прискореного відновлення.

З метою вирішення задач наукової роботи були проаналізовані періопераційні дані 117 пацієнтів, яким за період з січня 2015 по серпень 2020 рр.. була виконана ПД, в дослідження включені 92. Це послідовна серія пацієнтів, лікування яких проводили за програмою прискореного відновлення. З аналізу виключені пацієнти з резекцією судин, зі збереженням пілоруса та формуванням панкреатогастроанастомозу. Першу групу (60 пацієнтів) склали ретроспективно відібрані хворі за період з січня 2015 р. по грудень 2017 р., у яких реконструктивний етап полягав в послідовному формуванні панкреатико-, гепатико- та попередуободового гастроентероанастомозу на одній кишкової петлі за Child. В проспективне дослідження включені 32 пацієнти (II група) за період з січня 2018 р. по серпень 2020 р., яким була виконана ПД з формуванням ентероентероанастомозу за Брауном на відстані 15 см від гастроентероанастомозу.

У всіх пацієнтів була виконана ПД з резекцією пілоруса, із стандартною

лімфаденектомію. Гепатико- та панкреатикоеюноанастомоз по типу кінець-в-бік "duct-to-mucosa" формували дворядним атравматичним вузловим швом. Гастроентероанастомоз - дворядним безперервним швом.

Протокол періопераційного ведення пацієнтів при ПД був розроблений на основі рекомендацій міжнародної організації ERAS та включає 25 з 27 пунктів програми за винятком "періопераційна імунонутриція" та "поперечна блокада черевної стінки". Основні її положення включають заходи передопераційного, інтраопераційного і 7 діб післяопераційного періоду. Відмінності включали обов'язковий рентгенологічний контроль пассажу зі шлунка на 1 та 3 добу, визначений режим харчування, розрахований об'єм інфузійної терапії, терміни видалення дренажів. Розроблений протокол схвалений комітетом інституту з біоетики та захищений патентом України на корисну модель (№125576 від 10.05.2018 р.**)**.

З приводу злоякісної патології ПД виконана у 87 пацієнтів, доброякісної- у 5.

Вивчення реалізації протоколу ERAS в І групі пацієнтів показало, що завдання передопераційного періоду (консультування пацієнта, відмова від підготовки товстого кишківника, відмова від голодування) виконані у 100% пацієнтів. Під час операції більшість пунктів програми виконані на 100%, за виключенням перидуральної анестезії – 85% (в середньому - 97,0%). Важчим завданням була імплементація пунктів програми в післяопераційному періоді. Їх вдалося впровадити в межах від 56,7% до 100%, в середньому у 86,9% пацієнтів**.**

На 1 добу 96,7% пацієнтів переведені з відділення реанімації і відповідно до цільового завдання були активізовані. Двоє пацієнтів перебували у ВРІТ протягом двох діб в зв'язку з порушеннями гемодинаміки. В подальшому відхилень від програми активізації не було. У 93,3% пацієнтів І групи після контрольного рентгенологічного дослідження та підтвердження наявності пассажу зі шлунка був видалений назогастральний зонд в 1 добу. У 6,7% пацієнтів в зв'язку з відсутністю евакуації із шлунка зонд був залишений. Ще у 8,3% пацієнтів в зв'язку з явищами ЗЕШ виникла потреба в повторному введенні

НГЗ на 3-7 добу. В загальному у 85,0% пацієнтів І групи відновлення перорального харчування відбувалося відповідно до програми без необхідності застосування інших способів нутритивной підтримки.

Знеболення згідно програми проведено у 76,7% пацієнтів. Наркотичні анальгетики вводили у 20,0% пацієнтів, в більшості випадків при відсутності епідуральної анестезії. У 83,3% пацієнтів І групи інфузійну терапію повністю припинили на 4 ПОД. В післяопераційному періоді лише 3 пацієнтам проводили гемотрансфузію та ще 3 – альбуміну. У заявлений термін на 6 добу дренажі видалені лише у 56,7% пацієнтів І групи, що пов'язано з деяким консерватизмом при зміні підходів.

Аналіз найближчих результатів лікування І групи пацієнтів характеризувався прийнятними показниками. Летальних випадків не було. Ускладнення спостерігали у 26,7% пацієнтів. У 4 з них відзначили наявність двох ускладнень, у 1 - 3. ЗЕШ різного ступеня важкості спостерігали у 15,0% пацієнтів І групи. Первинна ЗЕШ відмічена у 3 пацієнтів групи, вторинна - у 6, як правило при панкреатичній нориці. В одному випадку ЗЕШ виникла на фоні синдрому привідної петлі, що і навело на думку про доцільність застосування Браунівського співустя в якості міри профілактики. Панкреатична нориця виникла у 11,7% пацієнтів.

За даними уніваріантного аналізу виявлена обернено пропорційна залежність між показниками імплементації пунктів програми ERAS та частотою ускладнень. Статистично значима різниця виявлена за параметрами “Видалення НГЗ на 1 ПОД”, “пероральне харчування з 1 ПОД”. Оцінка співвідношення шансів для цих параметрів склала OR=15,7, що можна трактувати як вірогідність виявлення ускладнень в групі з недотриманням програми ERAS за вказаним параметром в 15,7 разів вища, ніж в групі з дотриманням програми. Реалізація пункту “вживання твердої їжі на 4 ПОД” асоціюється з наявністю ускладнень лише у 8,0% пацієнтів, а неможливість його впровадження - у 60,0%. Дещо менша, проте також статистично значима залежність з наявністю ускладнень притаманна параметрам “припинення інфузійної терапії на 4 ПОД” та

“знеболення пероральними анальгетиками з 4 ПОД”. Недотримання інших пунктів програми виявили меншу чутливість, проте зберігали спільну тенденцію до виникнення ускладнень.

Аналіз підгруп пацієнтів, розподілених в залежності від наявності і ступеня важкості ускладнень, виявив значно вище сприйняття компонентів програми у пацієнтів з неускладненим перебігом післяопераційного періоду, тоді як у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями відповідно до їх важкості відмічено зменшення показників імплементації. Причому, якщо вплив “малих” ускладнень на імплементацію виявився несуттєвим ($p > 0,05$), то “великі” ускладнення достовірно ($p < 0,05$) зменшували можливості застосування компонентів програми. Зокрема це стосувалося в першу чергу пунктів “активізація на 1 ПОД”, “видалення НГЗ на 1 ПОД”, “початок перорального харчування на ПОД 1”, “вживання твердої їжі на 4 ПОД”, “припинення інфузійної терапії на 4 ПОД”, “знеболення пероральними аналгетиками на 4 ПОД” та “видалення дренажів до 6 ПОД”.

Таким чином, одержані результати свідчать, що успіх застосування протоколу ERAS залежить від повноти його імплементації. Встановлено, що саме розвиток ЗЕШ найчастіше робив неможливим виконання одного з найважливіших пунктів програми, а саме режиму харчування, та потребував зміни лікувальної тактики. Останніми роками ентероентеростомію за Брауном почали використовувати як метод профілактики ЗЕШ. Теоретично, Браунівське співустя робить гастроентероанастомоз більш стабільним, менш схильним до перекручування та утворення кутів, а також шунтує пасаж жовчі та панкреатичного соку з привідної петлі, зменшуючи, таким чином ризик виникнення рефлюкс-гастриту.

Порівняння груп пацієнтів показало, що у них не було достовірної різниці за віком, статтю, індексом маси тіла, станом по шкалі ASA, характером основної та супутньої патології, а також частотою біліарної декомпресії.

За інтраопераційними параметрами, такими як об’єм крововтрати, текстура підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки, групи

також були однорідні. У групі з формуванням браунівського співустя був дещо більший час операції, але різниця виявилася статистично не достовірною (p>0,05).

При порівнянні показників імплементації окремих пунктів програми ERAS встановлено зростання їх значень у групі пацієнтів з формуванням Браунівського співустя. Комплаєнс програми в післяопераційному періоді зріс з 86,9% в I групі пацієнтів до 92% в II.

Кількість пацієнтів з ускладненнями 26,7% проти 21,9% та загальна кількість ускладнень (22 проти 10) була меншою у II групі пацієнтів, але без достовірної різниці (p >0,05). Суттєвих відмінностей ускладнень за ступенем важкості за Clavien-Dindo між групами також не виявлено. Панкреатична фістула, ЗЕШ та інфекційні ускладнення склали основну частку в обох групах. Частота ЗЕШ в I групі пацієнтів була більше, ніж в два рази меншою в порівнянні з II (9 (15,0%) проти 2 (6,3%)), але різниця не досягнула статистичної достовірності (p = 0,218).

Тривалість перебування у стаціонарі між групами статистично не відрізнялась (13,1 діб в I групі проти 12,6 діб в II, p = 0,655). Слід зазначити, що більшість пацієнтів обох груп за клінічним станом могли бути виписані раніше. Їх госпіталізація були подовжена не з медичних причин, а через проблеми логістики чи відсутності належного кваліфікованого спостереження по місцю проживання. Але звертає на себе увагу, що в процентному співвідношенні в другій групі на 7-10 добу було виписано більше пацієнтів, ніж в першій (53,1% проти 16,7%, p < 0,05)

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування стандартизованої схеми надання допомоги пацієнтам є безпечним та ефективним, прискорює повернення нормальної функції та поліпшує післяопераційні результати. Формування гастроентероанастозу з ентероентеростомією за Брауном при панкреатодуоденектомії є більш адаптованою методикою для застосування програми прискореного відновлення

в порівнянні з реконструкцією за Child та дозволяє зменшити частоту затримки евакуації зі шлунка.

Основні положення дослідження впроваджені в практику ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шаліомова», висвітлені на науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах, конгресах.

Ключові слова: панкреатодуоденектомія, хірургія ендокринних органів, програма прискореного відновлення, підшлункова залоза, рак підшлункової залози, хірургія, залози внутрішньої секреції, панкреатична фістула, затримка евакуації зі шлунка, ентеростомія за Брауном.

ANNOTATION

Skums A.A. Evaluation of the results of implementation of enhanced recovery after surgery program after pancreatoduodenectomy depending on the method of gastrointestinal reconstraction. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine" - State University "National Scientific Center of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov" National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation presents the results of a surgical study, during which a number of scientific problems were solved, which made it possible to improve the results of treatment of patients with tumors of the ampullary zone, who undergone pancreatoduodenectomy, by implementing an enhanced recovery after surgery program.

In order to solve the problems of the scientific work, the perioperative data of 117 patients who underwent PD in the period from January 2015 to August 2020 were analyzed, 92 were included in the study. This is a consecutive series of patients who were treated according to the enhanced recovery program. Patients with vascular

resections, pylorus-preserving psncreatoduodenectomies and with pancreatogastroanastomosis were excluded from the analysis. The first group (60 patients) consisted of retrospectively selected patients from January 2015 to December 2017, in whom the reconstruction was performed by sequential formation of pancreatico-, hepatico-, and antecolic gastroenteroanastomosis on one intestinal loop according to Child. The prospective study included 32 patients (group II) for the period from January 2018 to August 2020, who underwent PD with the formation of Braun enteroenteroanastomosis at a distance of 15 cm from the gastroenteroanastomosis.

All patients underwent PD with resection of the pylorus and standard lymphadenectomy. End-to-side "duct-to-mucosa" hepatic and pancreaticojejunoanastomoses were formed with a two-row atraumatic interrupted sutures. Gastroenteroanastomosis - two-row continuous suture.

The protocol for the perioperative management of patients with PD was developed based on the recommendations of ERAS society and includes 25 of the 27 points of the program with the exception of "perioperative immunonutrition" and "transverse abdominal wall blockade". Its main points include preoperative, intraoperative and 7-day postoperative recomendations. The differences included mandatory x-ray control with water-soluble contrast of the stomach emptying on the 1st and 3rd day, a defined diet, the calculated volume of infusion therapy, and the timing of drain removal. The developed protocol was approved by the bioethics committee of the institute and is protected by a patent of Ukraine for a utility model (No. 125576 dated May 10, 2018).

For malignant pathology, PD was performed in 87 patients, benign - in 5.

The study of the implementation of the ERAS protocol in the first group of patients showed that the tasks of the preoperative period (patient counseling, refusal of colon preparation, refusal of fasting) were fulfilled in 100% of patients. During the operation, most of the points of the program were fulfilled by 100%, with the exception of epidural anesthesia – 85% (97.0% on average). A more difficult task was the implementation of program points in the postoperative period. It was possible to implement them in the range from 56.7% to 100%, on average in 86.9% of patients.

For POD 1, 96.7% of patients were transferred from the intensive care unit and, in accordance with the target task, were mobilized. Two patients were left in the intensive care unit for two days due to hemodynamic instability. In the future, there were no deviations from the mobilization program. In 93.3% of patients of the I group, after an X-ray examination and confirmation of normal stomach emptying, the nasogastric tube was removed on POD 1. In 6.7% of patients, due to the DGE, the nasogastric tube was left in place. In another 8.3% of patients we had to reinsert the NGT from POD 3 to POD 7 due to DGE. In general, in 85.0% of patients of the I group, restoration of oral nutrition took place in accordance with the program without the need to use other methods of nutritional support.

Analgesia according to the program was carried out in 76.7% of patients. Opioid analgetics were administered in 20.0% of patients, in most cases in the absence of epidural anesthesia. In 83.3% of patients of the I group, infusion therapy was completely stopped by POD 4. In the postoperative period, only 3 patients received blood transfusion and another 3 received albumin. In the stated period of 6 days, drains were removed only in 56.7% of patients of the I group, which is connected with some conservatism when changing approaches.

The analysis of the early postoperative period of the first group of patients was characterized by acceptable results. There were no mortality. Complications were observed in 26.7% of patients. In 4 patients - the presence of two complications was noted, in 1 patient – 3 complications. DGE of various grades was observed in 15.0% of patients of the I group. Primary DGE was noted in 3 patients of the group, secondary - in 6, as a rule, with pancreatic fistula. In one case, DGE developed on the background of afferent loop syndrome, which led to the idea of the feasibility of using the Braun enteroenteroanastomosis as a preventive measure. Pancreatic fistula occurred in 11.7% of patients.

According to the data of the univariate analysis, an inversely proportional relationship between the indicators of the implementation of the ERAS program points and the frequency of complications was found. A statistically significant difference was found according to the parameters "Removal of NGT on POD 1 ", "oral nutrition

from POD 1". The estimate of the odds ratio for these parameters was OR=15.7, which can be interpreted as the probability of detecting complications in the group with non-compliance with the ERAS program according to the specified parameter is 15.7 times higher than in the group with compliance with the program. The implementation of the point "consumption of solid food on POD 4 " is associated with the presence of complications in only 8.0% of patients, and the impossibility of its implementation - in 60.0%. A somewhat smaller, but also statistically significant relationship with the presence of complications is inherent in the parameters "stopping infusion therapy on POD 4 " and "analgesia with oral analgesics on POD 4". Failure to comply with other items of the program showed less sensitivity, but maintained a common tendency to complications.

The analysis of subgroups of patients, divided depending on the presence and degree of severity of complications, revealed a significantly higher perception of program components in patients with an uncomplicated course of the postoperative period, while in patients with postoperative complications, according to their severity, a decrease in implementation indicators was noted. Moreover, if the influence of "small" complications on implementation turned out to be insignificant ($p > 0.05$), then "big" complications significantly ($p < 0.05$) reduced the possibility of using the program components. In particular, this primarily concerned the points "activation for 1 POD", "removal of NGT on POD 1", "start of oral nutrition on POD 1", "consumption of solid food on POD 4", "stopping infusion therapy on POD 4", " analgesia with oral analgesics on POD 4" and "removal of drains up to POD 6 ".

Thus, the obtained results indicate that the success of the application of the ERAS protocol depends on the completeness of its implementation. It was established that the development of DGE most often made it impossible to fulfill one of the most important points of the program, namely the diet, and required a change in treatment tactics. In recent years, Braun enteroenterostomy is used as a method of prevention of DGE. Theoretically, this anastomosis makes the gastroenteroanastomosis loop more stable, less prone to twisting and angling, and also shunts the passage of bile and pancreatic juice from the afferent loop, thus reducing the risk of reflux gastritis.

Comparison of groups of patients showed that there was no significant difference in age, sex, body mass index, status according to the ASA scale, the nature of the main and accompanying pathology, as well as the frequency of biliary decompression.

In terms of intraoperative parameters such as blood loss volume, pancreatic texture, and diameter of the main pancreatic duct, the groups were also similar. In the group with the formation of a Braun anastomosis, the operation time was slightly longer, but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

When comparing the indicators of the implementation of individual items of the ERAS program, an increase in their values was established in the group of patients with the formation of the Braun anastomosis. Compliance with the program in the postoperative period increased from 86.9% in group I of patients to 92% in group II.

The number of patients with complications 26.7% vs. 21.9% and the total number of complications (22 vs. 10) was less in group II patients, but without significant difference ($p >0.05$). No significant differences in severity of complications according to Clavien-Dindo were found between the groups either. Pancreatic fistula, DGE and infectious complications accounted for the majority in both groups. The frequency of DGE in the I group of patients was more than two times lower compared to II (9 (15.0%) vs. 2 (6.3%)), but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.218$).

The length of stay in the hospital was not statistically different between the groups (13.1 days in the I group vs. 12.6 days in the II group, $p = 0.655$). It should be noted that the majority of patients in both groups could have been discharged earlier due to their clinical condition. Their hospitalization was prolonged not for medical reasons, but due to logistical problems or the lack of proper qualified supervision at the place of residence. But it is worth noting that, in percentage terms, more patients were discharged in the second group on the 7-10th day than in the first (53.1% vs. 16.7%, $p < 0.05$)

Thus, the obtained results indicate that the application of a standardized program of patient care is safe and effective, accelerates the return of normal function and improves postoperative results. The formation of a gastroenteroanastosis with an Braun

enteroenterostomy during pancreatoduodenectomy is a more adapted technique for the application of an accelerated recovery program in comparison with Child reconstruction and allows to reduce the frequency of DGE.

The main results of the study are implemented in the practice of the State Institution " Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantation", highlighted at scientific and practical conferences, symposia, congresses, congresses.

Key words: pancreatoduodenectomy, endocrine surgery, accelerated recovery program, pancreas, pancreatic cancer, surgery, endocrine glands, pancreatic fistula, delayed evacuation from the stomach, Brown's enterenterostomy.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Скумс, А., Кузьменко, В., Скумс, А., & Присяжна, Н. (2019). Раннє пероральне харчування після панкреатодуоденектомії. *Клінічна Хірургія*, *86*(11-12), 36-41. https://doi.org/DOI: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.36

2. Скумс, А., & Скумс, А. (2019). Первинна неходжкінська лімфома дванадцятипалої кишки. *Клінічна Хірургія*, *86*(10), 75-76. https://doi.org/DOI: 10.26779/2522-1396.2019.10.75

3. Усенко, О., & Скумс, А. (2020). Програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії з формуванням міжкишкового анастомоза за Брауном. *Клінічна Хірургія*, *87*(9-10), 3-8. https://doi.org/DOI: 10.26779/2522-1396.2020.9-10.03

4. Усенко, О., Скумс, А., & Скумс, А. (2020). Імплементація програми прискореного одужання при панкреатодуоденектомії. *Вісник Вінницького Національного Медичного Університету*, *24*(2). https://doi.org/DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-15

5. Скумс, А., Скумс, А., Житнік, Д., & Шеламова, Р. (2020). Екстрена панкреатодуоденектомія при аденокарциномі голівки підшлункової залози, ускладненій гострою перфорацією виразки дванадцятипалої кишки. *Клінічна*

Онкологія, *11*(1(41), 1-3. https://doi.org/DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27734

6. Usenko, O., Skums, A., Skums, A. (2021). Evaluation of results of ERAS program after pancreatoduodenectomy depending on the type of gastrointestinal reconstruction. *Wiadomosci Lekarskie*, 12

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ……15
ВСТУП…… ……..16
РОЗДІЛ І. ПРОГРАМА ПРИСКОРЕНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……..21
1.1. Патофізіологічне обгрунтування програми прискореного відновлення…..22
1.2. Відмінності протоколів ERAS в хірургії підшлункової залози…….29
1.3. Результати застосування програми ERAS при панкреатодуоденектомії…..33
1.4. Імплементація програми прискореного відновлення та її вплив на результати……...40
1.5. Значення методів реконструкції при панкреатодуоденектомії в розвитку затримки евакуації із шлунка……...43
РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….52
2. 1. Загальна характеристика хворих…….…….52
2. 2. Методи дослідження…….62
РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ……65
3.1. Порівняльна характеристика груп пацієнтів……..……65
3.2. Аналіз результатів імплементації програми прискореного відновлення в І групі пацієнтів……...…67
3.3. Статистичний аналіз взаємозв’язку імплементації програми прискореного відновлення та розвитком післяопераційних ускладнень…….76
3.4. Порівняльний аналіз показників імплементації програми прискореного відновлення в І та ІІ групах пацієнтів…….80
3.5. Результати застосування програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії при різних способах формування шлунково-кишкового співустя……..…….87
РОЗДІЛ ІV. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ…….92
ВИСНОВКИ……...…….106
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..…….107

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЗЕШ – затримка евакуації із шлунка

НГЗ – назогастральний зонд

ПОД – післяопераційна доба

ПД – панкреатодуоденектомія

ПФ – панкреатична фістула

ERAS - Enhanced Recovery After Surgery

ВСТУП

Актуальність теми. На теперішній час в США рак підшлункової залози є третьою провідною причиною смерті від раку, а за прогнозами до 2030 року буде другою за частотою причиною онкологічної летальності [Ejaz A., He J. 2017]. Приблизно в 75% випадків рак підшлункової залози виникає в голівці підшлункової залози [Ejaz A., He J. 2017]. У пацієнтів із резектабельною пухлиною операцією вибору є панкреатодуоденектомія (ПД), яка дає найкращі шанси на тривале виживання. Однак ПД - це тривала хірургічна процедура високого ризику з великою втратою крові і складної реконструкцією, вимагає формування множинних анастомозів, а це призводить до високої частоти ускладнень та тривалого стаціонарного післяопераційного лікування, в тому числі навіть у великих центрах хірургії підшлункової залози. Протягом останніх кількох десятиліть, завдяки прогресу хірургічних методик відзначено значне зниження летальності після ПД в спеціалізованих хірургічних центрах з 20-30% до 1-5%, однак кількість ранніх післяопераційних ускладнень, які є основною перешкодою на шляху одужання пацієнтів, залишається високою та досягає 45-69% [Копчак В.М. та співавт., 2020; Gahagan J.V. et al., 2018; Daniel S.K. і співавт., 2018, Wang W.-G. et al., 2018; Sandini M. et al., 2018; Åkerberg D. et al., 2019]. Саме післяопераційні ускладнення, насамперед такі як фістула підшлункової залози, затримка евакуації із шлунка (ЗЕШ), інфекція черевної порожнини тощо, є основними причинами затримки одужання чи загрози життю, а також необхідності застосування додаткових мініінвазивних чи відкритих хірургічних втручань [Ji H.-B. et al., 2018]. При загальному рівні ускладнень 61,1% серед 1174 пацієнтів після ПД найчастішими були ЗЕШ (24,4%), панкреатична фістула (18%), внутрішньочеревний абсцес (12,4%), кровотеча (8,8%), інфікування рани (8,1%) та жовчна нориця (4,7%) [Åkerberg D. et al., 2019]. Частота важких ускладнень (III-IV ступеня за Clavien-Dindo) досягає 20% - 24% [Kimura W. et al., 2014; Soriano R.M. et al., 2015; Pandit N. et al., 2019; Tankel

J. et al., 2020]. Ускладнення важкого ступеню не тільки негативно впливають на ймовірність проведення ад'ювантної терапії раку підшлункової залози, але також мають незалежний, підтверджений багатоваріантним аналізом, негативний вплив на довгострокове виживання пацієнтів [Sandini M. et al., 2018]. Таким чином, проблема профілактики та лікування ускладнень при виконанні ПД є актуальною та потребує пошуку шляхів вирішення.

Одним із сучасних напрямків розвитку хірургії є застосування програми прискореного відновлення - мультимодальної стратегії, розробленої на базі доказової медицини та спрямованої на зменшення хірургічного стресу, частоти виникнення післяопераційних ускладнень та прискорення післяопераційного одужання [Kehlet H., 2011, Lassen K. et al., 2012]. Переваги програми доведені при багатьох хірургічних втручаннях на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та колоректальній хірургії [Varadhan K.K. et al., 2010; Spanjersberg W.R. et al., 2011]. Ряд досліджень свідчать, що застосування програми прискореного відновлення в хірургії підшлункової залози призводить до еквівалентних або кращих результатів з точки зору тривалості стаціонарного перебування і частоти повторної госпіталізації при порівнянні з традиційним лікуванням [Усенко А.Ю. та співавт., 2018; Nussbaum D.P. et al., 2015; Bai X. et al., 2016; Aleassa E.M. et al., 2018; Xu X. et al. 2018; Pineda-Solis K. et al., 2019]. Але ефективність програми ERAS при ПД чітко не визначена через відсутність рандомізованих досліджень, неоднорідність досліджуваних груп пацієнтів, відмінності в протоколах і рівнях імплементації їх компонентів [Kagedan D.J., et al., 2015; Kelliher L.J.S. et al., 2015; Perinel J., Adham M., 2016; Williamsson C. et al., 2019 Karunakaran M. et al. 2020]. Достовірно не встановлено, як використання програми впливає на частоту загальнохірургічних та специфічних хірургічних ускладнень [Morgan K.A. et al., 2016; Joliat G.-R. et al., 2018; Koek S., Ballal M. 2018; Pandit N. et al., 2019; Linares J.P.A. et al. 2019; Cao Y. et al., 2019; Takagi K. et al., 2019].

Відповідність протоколу ERAS та його окремих пунктів є ключовим елементом успішності застосування та одержання позитивних результатів [Roulin D. et al. 2020]. Поглиблене розуміння причин відхилення від протоколу

або відмови від нього може бути єдиним способом досягти максимальної користі програми прискореного відновлення для пацієнтів. Зрозуміло, що сама програма не може змінити факторів ризику розвитку ускладнень після ПД, тому необхідний пошук оптимальних методик хірургічної реконструкції, які сприяли б полегшенню її імплементації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт 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 дослідження: покращити результати лікування пацієнтів при виконанні панкреатодуоденектомії шляхом застосування програми прискореного відновлення.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати показники імплементації основних компонентів програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденектомії

2. Дослідити найближчі результати застосування програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії

3. Визначити причини відхилення від програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії

4. Проаналізувати імплементацію та результати застосування програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії з формуванням гастроентероанастомозу з Брауніївським співустям

5. Визначити оптимальний спосіб формування гастроентероанастомозу при панкреатодуоденектомії для застосування програми прискореного відновлення

Об'єкт дослідження: хірургічна технологія панкреатодуоденектомії.

Предмет дослідження: програма прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (загальний та біохімічний аналіз крові, Ca 19-9, амілаза вмісту дренажів), інструментальні (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магніторезонансна томографія, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, ендоскопічна фіброгастродуоденоскопія, рентгенологічне дослідження), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше досліджено та доведено, що ПД з формуванням гастроентероанастомозу з Браунівським співустям є більш адаптованою методикою для застосування програми прискореного відновлення в порівнянні з реконструкцією за Child.

Вперше доведено, що використання програми прискореного відновлення при ПД з формуванням гастроентероанастомозу з Браунівським співустям супроводжується покращенням показників імплементації та зменшенням частоти ЗЕШ.

Практичне значення одержаних результатів.

Застосування модифікованої програми прискоренного відновлення при ПД дозволяє пришвидшити реабілітацію пацієнтів, зменшити частоту ускладнень та тривалість післяопераційної госпіталізації.

Результати роботи впроваджені в лікувальний процес ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова" НАМН України.

Особистий внесок здобувача. Здобувач приймав участь в розробці протоколу програми прискореного відновлення та його впровадженні в клінічну практику. Самостійно визначив напрямок, мету і завдання роботи, методи дослідження. За безпосередньою участю здобувача прооперовано біля 50% пацієнтів, що склали клінічний матеріал дисертації. Дисертант самостійно вивчив та узагальнив результати проведених досліджень, обґрунтував висновки та практичні рекомендації. Статистичний аналіз клінічних даних та результатів виконаний особисто дисертантом. Автор самостійно підготував наукові

публікації. Сприяв впровадженню наукових розробок у практичну діяльність ДУ “Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова” НАМН України. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали та положення дисертаційної роботи представлені у вигляді усних і стендових доповідей на конференціях і з’їздах: Міжнародний конгрес Європейсько-африканської гепатопанкреатобіліарної асоціації (м. Майнц, Німеччина, 23-26 травня 2017 р.), 51 щорічна зустріч Європейського клубу панкреатологів (м. Берген, Норвегія, 26-29 червня 2019 р.), II Буковинський хірургічний форум (м. Чернівці, Україна, 3-4 жовтня 2019 р.), XIV З'їзд онкологів та радіологів України (м. Київ, Україна, 30 вересня-2 жовтня 2021 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, в тому числі 5 – у вигляді статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у журналі, що індексується SCOPUS, 7 – у вигляді тез доповідей у матеріалах вітчизняних і закордонних з'їздів та конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 132 аркушах комп’ютерного тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків і списку використаних джерел, що містить 180 джерел, з них 171 закордонних авторів. Робота ілюстрована 6 малюнками, 13 таблицями та 4 діаграмами.

Ключові слова: панкреатодуоденектомія, хірургія ендокринних органів, програма прискореного відновлення, підшлункова залоза, рак підшлункової залози, хірургія, залози внутрішньої секреції, панкреатична фістула, затримка евакуації зі шлунка, ентеростомія за Брауном.

РОЗДІЛ І

ПРОГРАМА ПРИСКОРЕНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ПАНКРЕТОДУОДЕНЕКТОМІЇ

Огляд літератури

Рак підшлункової залози є третьою провідною причиною смерті від раку в США. Лише у 2016 році захворіли понад 41 000 пацієнтів, а за прогнозами до 2030 року це захворювання буде другою за частотою причиною смерті від раку [41]. Приблизно в 75% випадків рак підшлункової залози виникає в її голівці [41].

Панкреатодуоденектомія (ПД) є операцією вибору у хворих зі злоякісною патологією голівки підшлункової залози та периампулярної зони, яка дає найкращі шанси на тривале виживання. Хірургічна резекція головки підшлункової залози була вперше виконана Walther Kausch у Німеччині в 1909 р. [9], а згодом популяризована Allen Whipple [157]. Однак ПД - це тривала хірургічна процедура високого ризику з великою втратою крові і складної реконструкцією, вимагає формування множинних анастомозів, що призводить до високої частоти ускладнень і тривалого стаціонарного лікування [20].

Протягом останніх кількох десятиліть завдяки прогресу хірургічних методик та періопераційного забезпечення відзначено значне зниження летальності після ПД в спеціалізованих хірургічних центрах (з 20-30% до 1-5%), однак кількість ранніх післяопераційних ускладнень, які є основною перешкодою на шляху одужання пацієнтів, залишається високою та досягає 45-69% [8; 131; 113; 46; 35; 5; 108; 149; 120; 62]. Післяопераційні ускладнення, насамперед такі як ПФ, ЗЕШ та інфекція черевної порожнини, є основними причинами затримки одужання, необхідності застосування додаткових мініінвазивних чи відкритих втручань та летальних наслідків [62]. За даними

Åkerberg D. et al. при загальному рівні ускладнень 61,1% серед 1174 пацієнтів після ПД найчастішими були ЗЕШ (24,4%), ПФ (18%), внутрішньочеревний абсцес (12,4%), кровотеча (8,8%), інфікування рани (8,1%) та жовчна нориця (4,7%). При цьому 30 - та 90 - денна смертність становила 1,7% та 3,3% відповідно [5]. В дослідженні Soriano R.M. et al. загальна частота ускладнень після ПД становила 54,5%, серед них найбільш частими були ПФ (15,9%), ЗЕШ (6,6%) та раньова інфекція (8,8) [131]. Частота важких ускладнень (III-IV ступені за Clavien-Dindo) досягає 20% - 24% [44; 76; 131; 120; 104;139]. Навіть в центрах з великим обсягом операцій частота ПФ після ПД варіює в діапазоні від 3% до 33 %, а клінічно значущі фістули (ступеня В і С) можуть привести до сепсису і кровотечі з летальністю до 40% [93; 87].

Крім того, ускладнення важкого ступеню не тільки негативно впливають на ймовірність проведення ад'ювантної терапії раку підшлункової залози, але й мають незалежний, підтверджений багатоваріантним аналізом, негативний вплив на довгострокове виживання пацієнтів [120]. Таким чином, проблема профілактики ускладнень при виконанні ПД є актуальними та потребує пошуку шляхів вирішення.

1.1. Патофізіологічне обгрунтування програми прискореного відновлення

В останні роки в тактиці періопераційного ведення пацієнтів відбулися суттєві зміни в порівнянні з традиційним лікуванням. Одним з нових напрямків лікування є застосування принципів “fast-track” хірургії. Програма прискореного відновлення (одужання) - “enhanced recovery after surgery” (ERAS) - це мультимодальна програма, розроблена на основі вивчення патофізіологічних механізмів та доказової медицини для зменшення періопераційного стресу, зменшення кількості післяопераційних ускладнень та прискорення післяопераційного одужання [108]. Ця концепція вперше розроблена H. Kehlet у 1997 році [69]. Програма представляє собою комплекс заходів, що проводяться в

перед-, інтра- і післяопераційному періодах, спрямованих на прискорення відновлення нормальної активності пацієнтів, зменшення частоти розвитку післяопераційних ускладнень та скорочення терміну їх перебування в стаціонарі. Такий підхід включає передопераційне інформування пацієнтів, використання мінімально інвазивних втручань, епідуральної або регіонарної анестезії, забезпечення нормотермії тіла, обмеження інфузійної терапії, відмову від використання дренажів, адекватну корекцію больового синдрому та швидку активізацію пацієнтів, раннє пероральне харчування і т. д. (табл. 1.1) [174, 180].

Таблиця 1.1

Принципи хірургії прискореного відновлення

Заходи передопераційного періоду
-інформування та навчання пацієнта; - відмова від підготовки товстого кишечника; - відмова від голодування; - призначення харчових вуглеводних сумішей за 3-4 год перед операцією; - профілактика тромбоемболічних ускладнень.
Заходи інтраопераційного періоду
- антибіотикопрофілактика; - регіонарна (епідуральна) аналгезія; - використання анестетиків короткої дії; - обмеження періопераційної інфузійної терапії; - відмова від рутинної назогастральної інтубації; - забезпечення нормотермії; - відмова від рутинного використання дренажів; - мінімально-інвазивні доступи.
Заходи післяопераційного періоду
- ефективне знеболювання з використанням неопіоїдних анальгетиків; - профілактика нудоти і блювоти; - рання активізація;

- раннє ентеральне харчування;
- раннє видалення сечового, центрального венозного і епідурального катетерів, дренажів;
- відмова від необґрунтованої гемотрансфузії.

Кожне з наведених положень має патофізіологічне обгрунтування, підтверджене результатами експериментальних і клінічних досліджень.

Доведено, що передопераційне консультування зменшує страх перед операцією, покращує дотримання протоколу та прискорює післяопераційне одужання. Підготовка кишечника будь-яким методом може призвести до зневоднення організму, водно-електролітних порушень, і тому не рекомендується [53]. Вважають, що тривале голодування напередодні операції в подальшому збільшує інсулінорезистентність та дискомфорт [127]. В зв'язку з цим доцільне вживання до операції напоїв, багатих вуглеводами [128; 129]. Ендобіліарне стентування у хворих з обтураційною жовтяницею подовжує час очікування операції [115] та збільшує частоту панкреатичної нориці після ПД [90]. Доведено, що використання для знеболення епідуральної аналгезії перевершує за ефективністю опіоїди та, крім того, сприяє швидшому поверненню моторної функції шлунково-кишкового тракту [52].

Також переглянуті підходи до інфузійної терапії в періопераційному періоді. Встановлено, що інтраопераційне перевантаження організму рідиною спричиняє депонування рідини в інтерстиції, субклінічний набряк в легенях та інших тканинах з подальшим зниженням перфузії та оксигенації тканин. Крім легеневих ускладнень, це сприяє виникненню парезу шлунково-кишкового тракту та неспроможності анастомозу [146; 22]. Åkerberg D. et al., провівши аналіз з застосуванням багатовимірної логістичної регресії довели, що перевантаження пацієнта рідиною є незалежним фактором ризику ускладнень, що супроводжується значно вищими показниками загальних ($p = 0{,}002$) та хірургічних ускладнень ($p = 0{,}001$), ПФ ($p = 0{,}018$) та раньової інфекції ($p = 0{,}023$ [5]. На думку Sulzer J.K. et al., Shimizu A. et al. оптимізація балансу рідини має

вирішальне значення для мінімізації анастомотичного набряку, а також сприяє зменшенню ризику виникнення післяопераційної ПФ та ЗЕШ [136, 125]. Хоча є дані, що інтраопераційне обмеження рідини відповідно до протоколу ERAS при ПД не супроводжувалося зменшенням частоти розвитку ПФ, що становила 11,94% [84].

В даний час відсутні загальноприйняті рекомендації щодо оптимальних об'ємів інфузій та способів їх розрахунку. Перспективним вважається застосування цілеспрямованої "goal directed" інфузійної терапії, режим якої передбачає контроль фракції викиду за допомогою черезстравохідної ехокардіографії [152]. Хоча деякі метааналізи в колоректальній хірургії не виявили переваг між рестриктивною та "goal directed" інфузійною терапією з трансезофагеальним доплерографічним моніторингом [118]. Voldby A.W., Brandstrup B. вважають, що рестриктивний режим інфузії з прагненням досягти нульового балансу в елективній хірургії зменшує частоту післяопераційних ускладнень, легко застосовується у більшості пацієнтів і, крім того, його використання дешевше і простіше, ніж "goal directed" терапія [146].

Є дані, що застосування нормотермії та киснева терапія зменшують ризик виникнення ускладнень зі сторони анастомозів та інфекційних зі сторони рани [70], а також крововтрату за рахунок мінімізації коагулопатії [160]. Мінімально інвазивний доступ зменшує розмір рани і, тим самим, несприятливу запальну реакцію [71]. Антимікробна та тромбоемболічна профілактика зменшує ризик післяопераційної інфекції та тромбозів [70].

Традиційно післяопераційне лікування пацієнтів, оперованих на органах черевної порожнини, передбачає використання НГЗ та уникнення перорального прийому рідкої або твердої їжі до відновлення роботи кишківника. Але є точка зору, що рутинна назогастральна декомпресія після планової лапаротомії не доцільна [98]. Ряд досліджень свідчать, що післяопераційне використання НГЗ збільшує ризик виникнення ателектазу легень та пневмонії, а також затримує відновлення функції кишечника [112; 116, 47]. Вважається, що раннє видалення НГЗ та раннє післяопераційне годуванням сприяє збереженню цілісності

слизової оболонки кишківника, зменшує бактеріальну транслокацію, стимулює механізми захисту та покращує післяопераційний результат [16, 100].

Надзвичайно актуальним завданням післяопераційного періоду є адекватне та своєчасне забезпечення енергетичних потреб організму. Існують багато способів годування. Штучне харчування може забезпечуватися з використанням назогастрального чи назоєюнального зонду, через хірургічно розміщену трубку (гастростомія, єюностомія, гастроеюностомія) та внутрішньовенним способом (парентеральне харчування). На основі поточних даних неможливо визначити оптимальний спосіб ентерального годування, тому що кожен з них пов'язаний з певним набором ускладнень. Усі трубки для живлення, розміщені в тонкому кишківнику, крім прямої єюностомії, зазвичай дислокуються у шлунок. Єюностомія пов'язана з менш частими, але більш серйозними ускладненнями. До них відносяться перекрут кишечника та некроз кишечника. Парентеральне харчування несе ризик септичних, метаболічних та пов'язаними з доступом ускладнень [2]. Вважають, що ентеральне харчування має очевидні переваги перед парентеральним, але найбільш ефективним є пероральне харчування. Щодо впливу раннього перорального харчування на розвиток післяопераційних ускладнень є різні точки зору. Існує думка, що саме по собі раннє післяопераційне пероральне годування є стимулятором перистальтики, завдяки чому покращується спорожнення шлунка [174]. Результати систематичного огляду 20 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували безпеку та переносимість ентерального харчування при ПД, однак його значення в розвитку післяопераційних ускладнень залишається суперечливим [137,138]. За даними Navez J. et al. раннє пероральне годування після ПД асоціювалося з більш коротким терміном перебування у лікарні, не збільшувало частоту важких ускладнень та нориці підшлункової залози, однак не запобігало розвитку ЗЕШ [99].

Європейське товариство парентерального та ентерального харчування рекомендує регулярне використання раннього ентерального харчування у пацієнтів після перенесених великих операцій з приводу раку різних відділів

шлунково-кишкового тракту, включаючи ПД [151]. Американське товариство рекомендує післяопераційну штучну нутритивну підтримку лише у пацієнтів, які не можуть задовольнити свої потреби в поживних речовинах природнім способом (перорально) протягом 7–10 днів [92]. Згідно програми ERAS пацієнтам рекомендується нормальна дієта після операції з поступовим збільшенням споживання протягом 3 - 4 днів. Ентеральне годування слід використовувати тільки за певними показниками, а парентеральне харчування не рекомендується застосовувати регулярно.

Відомо, що раннє видалення трансуретрального катетеру вже на 1 ПОД, навіть за наявності торакальної епідуральної анестезії, запобігає інфекції сечовивідних шляхів [167]. Необхідна рання активізація хворих, тому що тривалий постільний режим сприяє втраті м’язів, погіршенню функції легень та схильності до тромбоемболічних ускладнень [69]. Доведений чіткий позитивний вплив ранньої мобілізації на відновлення функції шлунково-кишкового тракту та скорочення тривалості перебування в стаціонарі [27].

Питання доцільності рутинного дренування черевної порожнини після ПД та оптимальних строків їх видалення є дискутабельним [141].

Більшість хірургів використовують дренажі, рекомендуючи їх раннє видалення. Bassi C. et al. вважають, що внутрішньо-очеревинні дренажі можуть бути безпечно видалені на 3 ПОД після стандартної резекції підшлункової залози [15]. Dai J. et al. рекомендують видаляти дренажі черевної порожнини у пацієнтів після ПД, якщо об’єм виділень на третій день після операції не перевищує 50 мл/добу, а рівень амілази - не більше, ніж втричі перевищує нормальний показник сироватки крові [34]. Kobayashi S. et al. пропонують видаляти дренажні трубки на 5 ПОД незалежно від рівня амілази в виділеннях [79].

Останніми роками обговорюється доцільність селективного застосування дренажів та раннього їх видалення. В багатоцентровому дослідженні, проведеному McMillan M.T. та співавт., проаналізовані результати виконання 260 послідовних ПД з селективним використанням дренажів черевної порожнини та раннім їх видаленням. Дренування взагалі не застосовували у

пацієнтів із незначним та низьким рівнем ризику ПФ, вирахованого з використанням шкали Fistula Risk Score (ISGPF) [94]. У пацієнтів із середнім та високим ризиком вимірювали амілазу в виділеннях з дренажної трубки на 1 ПОД. Дренажі видаляли на 3 ПОД у пацієнтів при рівні амілази ≤ 5000 Од / л, тоді як при рівні більше 5000 Од / л керувалися клінічним розсудом. При порівнянні результатів з ретроспективною когортою (N = 557) відмічено, що після впровадження протоколу частота розвитку ПФ значно зменшилась (з 20,6% до 11,2%, P = 0,001), а у 70 (26,9%) пацієнтів з незначним та низьким рівнем ризику її взагалі не було. Автори вважають, що від дренування при ПД можна безпечно відмовитись у чверті пацієнтів і такий підхід, орієнтований на оцінці ризику, значно зменшує частоту виникнення клінічно значущих фістул підшлункової залози. Andersson R. et al. вважають обгрунтованим дренування у пацієнтів з високим ризиком утворення ПФ (м'яка текстура підшлункової залози, малий панкреатичний проток та високий індекс маси тіла) в плані раннього виявлення ускладнення та своєчасного застосування необхідних лікувальних заходів [7]. Ljungqvist O. et al. [85] хоча і вважають безпечним уникнення профілактичного дренування при резекції підшлункової залози у хворих з низьким ризиком розвитку ПФ, констатують, що на сьогоднішній день немає чіткого розуміння, чи є короткочасне дренування насправді згубним.

Організація ERAS вважає, що на сьогоднішній день немає достатніх доказів, щоб не рекомендувати рутинне дренування, але і доцільність його використання заснована тільки на доказах низького рівня. І тому рекомендує консервативний підхід з систематичним дренуванням і раннім видаленням дренажів у пацієнтів з низьким ризиком виникнення нориці підшлункової залози (тверда підшлункова залоза, широка протока підшлункової залози) до появи додаткових даних. Раннє видалення дренажу (через 72 год) може бути доцільним для пацієнтів з низьким ризиком розвитку ПФ (вміст амілази в дренажі менше 5000 Од / л). У пацієнтів з м'якою підшлунковою залозою і її вузькою протокою рекомендується більш тривале дренування [81].

Таким чином, очевидно, що цілий ряд положень та поглядів на тактику

лікування хворих при виконанні ПД є спірними та потребують подальшого вирішення.

1.2. Відмінності протоколів ERAS в хірургії підшлункової залози

Спочатку програма ERAS була реалізована в колоректальній хірургії та продемонструвала значне покращення післяопераційних результатів та зменшення строку перебування в стаціонарі [6; 143, 132]. Через невеликий досвід застосування протоколу ERAS в хірургії підшлункової залози до теперішнього часу його значення ще не встановлено. Існуючі дані щодо переваг ERAS, зокрема, відносно смертності, частоти та характеру післяопераційних ускладнень, реабілітації неоднозначні [20].

До теперішнього часу не визначені основні значущі елементи програми, тому є актуальним подальше дослідження її ефективності як в цілому, так і її окремих компонентів. Є лише окремі дослідження, присвячені цьому питанню. За даними Pineda-Solis K. et al. особливо важливими факторами керівництва ERAS, які найбільше корелювали зі скороченням тривалості лікування, були строгий баланс внутрішньовенної інфузії під час операції, раннє видалення сечового катетера на 2 ПОД, раннє споживання рідини і швидкий перехід до регулярної дієти [110].

Існують деякі обмеження, які не дозволяють достовірно оцінити ефективність програми. Дослідження, в т.ч. метааналізи, демонструють значну неоднорідність змісту протоколів ERAS в хірургії підшлункової залози та їх суттєві відмінності в кількості компонентів, строках їх застосування і т.п. [31; 65; 72, 108]. Вони стосуються майже всіх компонентів: строків видалення НГЗ (1-3 ПОД), початку перорального харчування (1-6 ПОД) та вживання нормальної дієти (3-10 ПОД), видалення сечового (1-5 ПОД) та епідурального катетера (2-5 ПОД), дренажів (3-10 ПОД) (табл.1.2).

Таблиця 1.2

Відмінності протоколів ERAS

Автори	Видалення НГЗ, ПОД	Початок вживання рідкої їжі, ПОД	Початок вживання м'якої їжі, ПОД	Видалення сечового катетера, ПОД	Видалення епідурального катетера, ПОД	Припинення внутрішньовенної інфузії, ПОД	Початок нормальної дієти, ПОД	Видалення дренажів, ПОД
Lassen K. et al. [2012]	0	-	1	1-2	2-3	-	2	3
Robertson N. et al. [2012]	1	1	-	3	3	3	4	5
Walters D.M. et al. [2013]	3	1	-	5	5	-	5	-
Ariffin A. et al. [2014]	2	2	4	3	3	3	6	3-4
Braga M. et al. [2014]	0	1	2	-	4	4	2	-
Chaudhary A. et	1	1	4	2	2	3	5	3

al. [2015]								
Williamsson C. et al. [2015]	1	0	2	5	5	-	4	3
Soriano R.M. et al. [2015]	1	2	5-6	3	4	5-6	-	4
Shah O.J. et al. [2016]	1	2	3	1		4	4	5-6
Morgan K.A. et al. [2016]	1	1	2	1	-	3	2	3
Deng X. et al. [2017]	1-2	2	4	3	-	-	4	7-10
Daniel S.K. et al. [2018]	-	0	-	2	-	3	2	4

Зокрема, в програмах ERAS Shao Z. et al., Takagi K. et al. при харчуванні пацієнтів використовують як пероральний, так і ентеральний шляхи через НГЗ

протягом 3 діб [123, 137]. Хоча більшість протоколів включають ранню мобілізацію, однак закладена мета досягається з відмінностями. Di Sebastiano P. et al. [39] на 1 ПОД рекомендували знаходитися в вертикальному положенні протягом 4 год, тоді як Abu Hilal M. et al. [1] - сидіти в ліжку протягом 2 год та здійснювати прогулянку 30 сек на місці. Програма ERAS Deng X. et al. передбачала видалення сечового катетера на 3 ПОД, а дренажів черевної порожнини - через 7-10 днів при об'ємі виділень меншим за 200мл без патологічних домішок [36]. В зв'язку з наявністю суттєвих відмінностей справжній вплив протоколу ERAS з'ясувати важко.

У 2012 році група ERAS опублікувала 27 комплексних консенсусних рекомендації на основі доказової медицини по періопераційному ведення пацієнтів при ПД [81]. Програмою дозволено пероральний прийом твердої їжі за 6 годин до операції. Напої з високою концентрацією вуглеводнів призначали за добу та за 2 години до наркозу. Згідно рекомендацій, передопераційне дренування жовчних проток будь-яким способом не рекомендується застосовувати у пацієнтів з концентрацією білірубіну в сироватці крові менше 250 ммоль/л. Передопераційно анестезіологи не застосовують премедикацію та уникають перевантаження пацієнта рідиною для отримання майже нульового рідинного балансу. Профілактику нудоти та блювоти починають після операції з застосуванням двох різних фармакологічних препаратів. Кожному пацієнту рекомендується антибіотикопрофілактика. Післяопераційну аналгезію рекомедується проводити з застосуванням середньогрудної епідуральної або контрольованої пацієнтом аналгезії у випадках протипоказань до першої. Для запобігання переохолодження використовували обігрів тіла та підігрітих розчинів для внутрішньовенних вливань. Необхідним є контроль періопераційної глікемії для уникнення гіперглікемії. Назогастральній зонд, встановлений під час операції, слід видаляти до виведення пацієнта з наркозу. Рутинне профілактичне використання назогастрального зонду в післяопераційному періоді не повинно застосовуватись. Профілактичне дренування черевної порожнини не слід проводити регулярно. Раннє видалення дренажних трубок (через 72 год) може бути доцільним у

пацієнтів з низьким ризиком розвитку фістули підшлункової залози та вмістом амілази менше 5000 Од / л. Антитромботичну профілактику рекомендується розпочинати в день операції. Раннє пероральне харчування дозволялося починати вже через 6 годин після операції з вживання прозорих рідин з харчовими добавками з поступовим переходом на вживання твердої їжі. Препарати, стимулюючі моторику шлунково-кишкового тракту, призначали з першої доби післяопераційного періоду. Хворим рекомендувалась рання мобілізація: їм дозволялось сидіти ввечері в день операції та починати ходити на 1 ПОД.

Таким чином, запропонований єдиний протокол періопераційної допомоги при ПД. Звичайно, що якість рекомендацій істотно розрізняється, тому необхідні подальші дослідження, щоб підвищити достовірність доказів і рівень рекомендацій [165]. Тому на часі подальше дослідження ефективності програми як в цілому, так і її окремих компонентів. Але уніфікований протокол дозволить проводити порівняння між центрами і через національні кордони. Автори вважають, що більш поглиблене розуміння причинних факторів відхилення від протоколу або відмови від нього може бути єдиним способом налаштувати догляд і усвідомити максимальну користь ERAS для пацієнтів. Програма прискореного відновлення в хірургії підшлункової залози потребує стандартизації на основі найкращих наявних доказів, для чого слід проводити випробування програм ERAS в багатьох центрах [65].

1.3. Результати застосування програми ERAS при панкреатодуоденектомії

Небагато порівняльних досліджень оцінювали реалізацію програми ERAS у пацієнтів, які перенесли ПД, але і ті були ретроспективними, одноцентровими та засновані на історичному контролі. В шести дослідженнях [1, 16; 32, 100, 111] у групі ERAS було зафіксовано значне зниження строку післяопераційної госпіталізації, тоді як захворюваність значно знизилася лише в одному дослідженні [111]. У 2013 році Coolsen MM et al. в систематичний огляді та

метааналізі, який включав 8 досліджень, показали, що у пацієнтів, які перенесли операцію на підшлунковій залозі з застосуванням програми ERAS, були значно менша тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі та менша частота ускладнень при незмінних показниках смертності та реадмісії. При цьому відмічено значне зниженням загальної вартості лікування [31]. Ці дані підтверджені мета-аналізом Kagedan DJ et al. [65], які в групі ERAS зафіксували значне зменшення строку стаціонарного перебування при відсутності різниці в частоті ускладнень та смертності. Таким чином, результати систематичного огляду свідчать, що програми ERAS в хірургії підшлункової залози є безпечними та ефективними, і не ставлять під загрозу післяопераційні результати [31, 55, 124, 133].

Продемонстровано, що програми швидкого одужання після операції (ERAS) зменшують тривалість перебування в лікарні при панкреатикодуоденектомії [4, 12, 102, 110, 165]. Chaudhary A. et al. [28] при ретроспективному аналізі результатів ПД у 208 пацієнтів, у яких була використана програма ERAS, встановили, що середня тривалість перебування в лікарні становила 8 днів (діапазон 4–52 дні) при загальному рівні ускладнень 34,5% та смертністю 3,8%. 95 (48%) пацієнтів могли бути виписані протягом 7 днів після операції, а 163 (82%) пацієнтів протягом 10 днів. Walters D.M. et al. [148] при застосуванні програми ERAS у послідовних 113 пацієнтів, які перенесли ПД, отримали середню тривалість післяопераційного перебування 7 діб; 41% пацієнтів були виписані на шостий післяопераційний день, 62% до сьомої доби, та 79% - до восьмої. При цьому не було випадків післяопераційної смерті, 16% пацієнтів вимагали реадмісії протягом 30 днів після виписки. Casado M. et al. показали, що застосування програми прискореного відновлення дозволило досягти ранньої виписки хворих в середньому на 9 добу при частоті реадмісії 14,6% [26]. Крім того, впровадження ERAS сприяє не тільки пришвидшеній реабілітації в лікарні, але і вдома після виписки [135]. За даними Pandit N. et al. [104] середня тривалість післяопераційного перебування в лікарні та загальна частота ускладнень становили відповідно 10,8 дня і 60%, причому

частота важких ускладнень становила за Clavien-Dindo становила лише 24%. Показники повторної госпіталізації та смертності протягом 30 днів становили 12%, 4% та 4% відповідно. Автори вважають, що протокол посиленого одужання є здійсненним і його слід застосовувати в хірургічному лікуванні патології підшлункової залози. Однак дослідження обмежене ретроспективним дизайном, відносно невеликим розміром вибірки за короткий проміжок часу, неоднорідністю резекції підшлункової залози та відсутністю контрольної групи. Joliat G.-R. et al. [63] при порівнянні частоти нагноєння післяопераційної рани у пацієнтів після операцій на підшлунковій залозі у 144 пацієнтів, лікування яких проводили у відповідності до програми ERAS, та 377 - групи порівняння встановили відсутність різниці (26% проти 27% відповідно). Багатовимірний аналіз в групі порівняння факторами ризику інфікування рани були чоловіча стать та передопераційне ендобіліарне стентування, в досліджуваній групі їх не встановлено. У групі ERAS у пацієнтів із комплаєнсом програми менше 70% частіше спостерігали нагноєння рани (67% проти 6%, p <0,001). Автори висловили думку, що загальна відповідність програмі ERAS більше 70% може зменшити частоту місцевих гнійних ускладнень.

Але є дані як одноцентрових досліджень, так і метааналізів, що свідчать про позитивний вплив програм ERAS не тільки на терміни госпіталізації, а і на інші показники лікування. Linares JPA et al. відзначили, що впровадження протоколу ERAS при ПД призвело до зменшення внутрішньоопераційної крововтрати, об'єму інфузійної терапії, потреби в гемотрансфузії, частоти затримки спорожнення шлунку та терміну загального перебування в лікарні. Однак інтраопераційне обмеження рідини не вплинуло на частоту розвитку панкреатичної фістули (11,94%) [84]. Дані Morgan K.A. et al. свідчать, що реалізація протоколу ERAS в хірургії підшлункової залози дозволила значно скоротити тривалість перебування в стаціонарі (7,4 проти 9,2 дня; p <0,0001), вартості лікування ($ 23 307,90 проти $ 27 387,80; p <0,0001) та частоти затримки випорожнення шлунка (26% проти 13%; p 1⁄4 0,03) без збільшення реадмісії та захворюваності. Автори вважають, що незважаючи на складність пацієнта та

потенційну потребу в індивідуалізації медичної допомоги розширені протоколи прискореного відновлення можуть бути цінними та ефективними при операціях високого ризику, в т.ч. і на підшлунковій залозі. Ретельне вивчення питання сприятиме більшому розумінню та удосконаленню протоколу для досягнення оптимального періопераційного догляду за пацієнтом із захворюванням підшлункової залози [97]. Програма ERAS після ПД дозволила успішно скоротити термін перебування в лікарні, частоту симптомів сповільненого випорожнення шлунку і, за рахунок швидшого одужання, раніше почати ад'ювантну терапію. Shah O.J. et al. [122] оцінили результати лікування 142 пацієнтів після ПД з застосуванням програми прискореного відновлення в порівнянні з 46 пацієнтами, яких лікували традиційно. При використанні програми термін перебування в лікарні був коротшим (7,8 проти 12,1 діб). Інтраопераційна крововтрата (417,9 ± 83,8 проти 997,4 ± 151,8 мл, P <0,001) була меншою, як і кількість перелитої крові (в середньому 0 проти однієї одиниці, P <0,001). Частота панкреатичної нориці (4,9% проти 13,0%) та затримка випорожнення шлунка (7,0% проти 17,4%) також були значно менші у хворих при використанні програми ERAS. При цьому показник реадмісії (11,3% проти 6,5%) в цій групі виявився відносно вищим. Автори вважають, що програма прискореного відновлення може бути корисною, оскільки прискорює клінічне одужання пацієнтів та значно скорочує їх тривалість перебування в лікарні. При порівняльному аналізі 85 хворих, яким була виконана ПД (41 пацієнт у групі ЕРАС та 44 пацієнти групи порівняння), Soriano R.M. et al. [131] встановили відсутність статистичних відмінностей щодо смертності, тривалості перебування в інтенсивній терапії, частоті повторних операцій та реадмісії. Група ERAS мала нижчий показник частоти ускладнень, ніж контрольна група (32% проти 48%; P = 0.072), а також меншу тривалість перебування (14,2 проти 18,7 днів; p = 0,014). Частота повторної операції була однаковою в обох групах (11,3% порівняно з 12,1%), як і рівень реадмісії (9% порівняно з 9,7%). Автори дійшли висновку, що програма ERAS може бути безпечно реалізовані при ПД та скоротити тривалість перебування в стаціонарі за рахунок уніфікації

періопераційної допомоги та зменшення її клінічної варіабельності, а також лікарняні витрати. Tankel J. [139] при застосуванні програми ERAS важкі ускладнення спостерігали у 21,6% пацієнтів, летальність склала 2,1%. Dai J. та співавт. у проведеному ретроспективному дослідженні в період з вересня 2014 по липень 2016 рр. проаналізували результати застосування програми ERAS при панкретодуоденектомії у 68 пацієнтів та порівняли їх з результатами традиційного періопераційного лікування у 98 пацієнтів. Середня тривалість операції становила 420 (315- 660) хв для групи ERAS і 420 (300-640) хв для групи порівняння (P = 0,330), середня інтраопераційна крововтрата - 400 (200-2000) мл і 410 (250-2700) мл відповідно (P = 0,283). Не було суттєвих відмінностей у рівнях смертності, частоті релапаротомії та реадмісії. Група ERAS мала достовірно нижчий рівень ускладнень за Dindo-Clavien, ніж у групі порівняння (50% проти 90,8%; P = 0,00), а також менший термін перебування в лікарні (7,5 проти 12 днів; P = 0,00). Найпоширенішими ускладненнями у групі ЕРАС були фістула підшлункової залози (41,2%) та раньова інфекція (5,9%), в групі порівняння - фістула підшлункової залози (44,9%) та внутрішньочеревна інфекція (16,3%). Частота розвитку затримки випорожнення шлунка була значно менша у групі ERAS (0 проти 11,2%; P =0,011). Це стосується і частоти фістули підшлункової залози (ступінь B, C) - 14,7 проти 30,6% (P =0,018). У пацієнтів групи ERAS спостерігався нижчий показник тяжких ускладнень (ступінь III) порівняно з групою порівняння (P = 0,001). Середня загальна вартість лікування була також значно менша у групі ERAS (¥ 79790,40 проти ¥ 102 982,81; P = 0,000) [34]. Є свідчення про позитивний вплив програми прискореного відновлення і на віддалені результати. Дотримання протоколів ERAS при ПД призвело до значного поліпшення онкологічних результатів: загальна виживаність за 19 місяців була значно вищою для пацієнтів групи ERAS порівняно з пацієнтами групи порівняння (65% проти 39,8%; p= 0,003), а безрецидивна виживаність також була значно вищою за 19 місяців (50% проти 21,4%; p= 0,017). При цьому результати напряму залежали від ступеня відповідності програми: група

пацієнтів з високим комплаєнсом мала загальну виживаність 80% проти 60% у групі з низьким рівнем та безрецидивна виживаність 70% проти 43% [106].

Метааналіз, проведений Cao Y. et al., показав, що використання протоколів ERAS при резекції підшлункової залози дозволило зменшити частоту панкреатичної нориці та інфекційних ускладнень, особливо зі сторони післяопераційної рани та легень, а також скоротити тривалість та вартість лікування [25].

Ji H.-B. et al. провели метааналіз, який включав двадцять досліджень, опублікованих з січня 1995 р. по серпень 2017 р., з загальною кількістю 3694 пацієнтів, у яких була виконана ПД. Це дослідження включало групу ERAS (n = 1886) та групу порівняння (n = 1808) з традиційним лікування. Порівняно з контрольною групою, група ERAS мала нижчі показники затримки шлункового спорожнення (OR = 0,58, 95% ДІ: 0,48-0,72, P <0,00001), нижчі показники ускладнень післяопераційних (OR = 0,57, 95% ДІ: 0,45-0,72, P <0,00001), особливо для легких післяопераційних ускладнень (Clavien-Dindo I-II) (OR = 0,71, 95% ДІ: 0,58–0,88, P = 0,002), нижчі показники черевної інфекції (OR = 0,70, 95% ДІ: 0,54–0,90, P = 0,006) та менший термін післяопераційного перебування в лікарні (ВМД = -4,45, 95% ДІ: -5,99 - -2,91, P <0,00001). Однак суттєвих відмінностей у показниках частоти післяопераційної панкреатичної нориці, важких ускладнень (Clavien-Dindo III-V), смертності, реадмісії та повторної операції між групами пацієнтів не було. Автори зробили висновок, що періопераційне впровадження програм ERAS в хірургії підшлункової залози є безпечним та ефективним, може зменшити частоту післяопераційних ускладнень та сприяти швидкому одужанню пацієнтів [62]. Takagi K. et al. показали, що оптимізація протоколу ERAS у пацієнтів, які перенесли ПД, є безпечною, прискорює періопераційне одужання та покращує якість життя, тим самим скорочуючи тривалість перебування. В групі ERAS середня тривалість перебування в стаціонарі (20,1 ± 5,4 проти 26,9 ± 13,5 дня, p <0,001), відсоток післяопераційних ускладнень (32,4% проти 56,8%, p = 0,034) та реадмісії (0% проти 8,1%, p = 0,038) була значно меншими, ніж у контрольній групі. Крім того,

якість життя також був значно кращою у групі ERAS (184 ± 12,4 проти 177 ± 14,5, p = 0,022). Загальна вартість лікування була нижчою для групи ERAS, але не суттєво ($ 25,445 ± 5065 проти $ 28 384 ± 9999, p = 0,085). Таким чином, одержане значне зменшення захворюваності без загрози погіршення хірургічних результатів [2019]. S. Koek, Ballal M. підтверджують, що постійний розвиток та удосконалення ERAS при ПД дає можливість стандартизувати догляд, знизити захворюваність та потенціальні витрати на охорону здоров'я. В процесі застосування програми ERAS значно збільшилась частка пацієнтів, які досягли цільової тривалості перебування . При цьому зменшилась смертність (p <0,05). Частота затримки випорожнення шлунка значно знизилася з 82,8% (до застосування ЕРАС) до 45,1% на ранній стадіїї ЕРАС (p <0,013). Значного впливу на частоту фістули підшлункової залози, ілеус, інфекцію чи кровотечу не було (p> 0,05) [80]. Є дані, що частоту затримки випорожнення шлунка вдалося значно зменшити завдяки застосуванню ЕРАС - з 82,8% до 45,1% (p <0,013) [80]. Xie Z. et al. а основі аналізу 16 досліджень (5 - однокогортних і 11 - з порівнянням 2 груп) встановили, що у пацієнтів групи ERAS було значно нижча захворюваність (RR = 0,77, 95% CI = 0,70-0,84), коротший термін післяопераційного перебування в стаціонарі (SWD = -0,61, 95% CI = -0,94-0,26), менша частота фістули підшлункової залози (RR = 0,77, 95% ДІ = 0,70-0,84) та гастростазу (RR = 0,66, 95% CI = 0,53-0,83). Більше того, не збільшились показники смертності (RR = 0,90, 95% ДІ = 0,49-1,64) та показники реадмісії (RR = 0,92, 95%CI = 0,71 = 1,18) [161]. Xiong J. et al. провели системний огляд та мета-аналіз 14 нерандомізованих порівняльних досліджень зі 1409 випадками ERAS та 1310 контролю для оцінки безпеки та ефективності протоколів ERAS при ПД. Впровадження протоколу ERAS значно зменшило термін післяопераційного перебування (WMD: -4,17 дня; 95% CI: -5,72 до -2,61), частоту затримки спорожнення шлунка (OR: 0,56; 95% CI: 0,44-0,71), загальних ускладнень (OR: 0,63; 95% IC: 0,54-0,74) та витрати на лікування (всі p <0,001) [162].

1.4. Імплементація програми прискореного відновлення та її вплив на результати

Вивчення відповідності протоколу ERAS є ключовим елементом оцінки її успішності і тому поточний аудит є необхідним для аналізу результатів та удосконалення самої програми [85]. Karunakaran M. et al. констатували, що реалізація програми ERAS при ПД є можливою, тим не менше відхилення від неї є частим явищем та досягає 91%. Збільшення кількості відхилень асоціювалося з суттєво підвищеним ризиком ПФ, ЗЕШ та смертності, затримкою виписки та реадмісії в 90-денний термін. При цьому недостатнє харчування та супутня патологія серця були пов’язані з підвищеною ймовірністю відхилення [66].

Досі невідомо, які конкретні компоненти програми ERAS є найбільш важливими для пацієнтів, які перенесли резекцію підшлункової залози. Впровадження стандартного протоколу догляду не є простим і залежить від освіти пацієнтів, спілкування та співпраці з ними медичного персоналу, чіткого виконання плану лікування та застосування кращих рекомендацій, заснованих на доказовій базі [107]. Через ряд причин, не у всіх хворих вдається досягти застосування всіх компонентів програми ERAS. Tankel J. [139] вважають, що майбутні дослідження повинні бути спрямовані на оцінку зв'язку між показниками імплементації та короткотерміновими післяопераційними результатами після структурованого впровадження стандартизованого шляху ERAS у багатоцентровому та перспективному дослідженні.

В більшості досліджень невідомий комплаєнс програми ERAS та її окремих компонентів. В той час, як більшість досліджень продемонстрували клінічні переваги програми ERAS, лише кілька робіт вивчали рівень її відповідності та окремих параметрів [1, 100]. При цьому результати суттєво різняться.

Braga M. et al продемонстрували високий ступінь дотримання пунктів перед- і інтраопераційного протоколу ERAS - 84% -100%, в той же ж час в післяопераційному періоді цього вдавалося досягти тільки у 38% - 66%

спостережень [21]. У групі ERAS відбулося більш раннє відновлення фізичної активності ($p < 0,001$), перорального харчування ($p < 0,001$), моторики кишково-шлункового тракту ($p < 0,001$) та припинення внутрішньовенних інфузій рідини ($p = 0,041$). Не було виявлено різниці між групами дослідження та порівняння в показниках смертності, загальної частоти та частоти важких ускладнень. Застосування програми ERAS значно скоротило кількість післяопераційної госпіталізації у пацієнтів з неускладненим післяопераційним періодом або з незначними ускладненнями (11,2 проти 13,7 діб, $p = 0,001$). Більшу частину ускладнень (71%) спостерігали у пацієнтів з низьким рівнем імплементації програми ERAS в післяопераційному періоді. Robertson et al [116] оцінили можливості реалізації програми ERAS у хворих при виконанні ПД у 50 пацієнтів. Співвідношення пацієнтів, які досягли ключових цілей, склало: в першу добу післяопераційного періоду у 78% хворих видалений назогастральний зонд і у 82% розпочато пероральное годування рідкою їжею; у 48% видалений сечовий катетер (3 діб); 82% хворих на 3 добу переведені з відділення інтенсивної терапії; у 86% відзначена добра переносимість дієти; 84% були активізовані відповідно до плану, у 72% видалені дренажі (5 діб). Один пацієнт був виписаний на шосту добу після операції, 8 пацієнтів - на сьому, 15 пацієнтів - на восьму і 26 пацієнтів (52%) - на десяту (середня тривалість післяопераційної госпіталізації - 10 діб). У 16 пацієнтів виписка була затримана за соціальними або транспортними причин. Показники смертності, частоти ускладнень і повторної госпіталізації склали 4%, 46% і 4% відповідно [116]. Ariffin A.C. et al. проаналізували реалізацію протоколу прискореного відновлення після ПД у 15 пацієнтів. Пропорції пацієнтів, які досягли ключових цілей, склали: у 40% видалений НГЗ на 1 ПОД; 67% відновили пероральний прийом рідин на 2 ПОД; у 60% на 3 ПОД видалений сечовий катетер; 53% були толерантні до мякої дієти на 4 ПОД та нормальної дієти на 6 ПОД; у 67% досягнута мета мобільності на 6 ПОД; у 33% видалений дренаж зони гепатикоєюноанастомозу на 3 ПОД та у 67% - із області панкреатоєюноанастомозу на 5 ПОД. Показники смертності, захворюваності та реадмісії складали 7%, 53% та 20% відповідно. Середня тривалість перебування

в стаціонарі після операції становила 10 днів. Не дивлячись на низькі рівні імплементації компонентів, автори вважають, що впровадження протоколу ERAS при ПД є можливим і безпечним, хоча і складним завданням. Williamsson C. et al. встановили, що по мірі накопичення досвіду загальний рівень дотримання протоколу збільшився з 65% до 72% (p = 0,035), однак також відзначили труднощі з імплементацією програми в післяопераційному періоді. Якщо завдання перед-і інтраопераційного протоколу були виконані більш ніж на 90%, то в післяопераційному періоді - нижче (48%), хоча з часом цей показник збільшився до 58% (p = 0,033). При цьому у пацієнтів з високим рівнем імплементації протоколу був менший рівень ускладнень і коротший строк госпіталізації. При дотриманні ≥ 90% пунктів протоколу виписка із стаціонару була в середньому на 8 (7–9) ПОД і, крім того, не було пацієнтів з ускладненням ≥3а за Clavien–Dindo. Група з меншими показниками імплементації мала більш тривалу медіану терміну перебування в стаціонарі та більш високу пропорцію ускладнень ≥3а за Clavien–Dindo [159]. Roulin D. et al. [119] провели багатоцентрове дослідження, яке мало на меті вивчити кореляцію між відповідністю протоколу ERAS при ПД та результатами, а також визначити фактори ризику виникнення ускладнень. Автори відзначили, що здійснення програми ERAS при ПД є складним завданням, особливо в післяопераційнму періоді. Середній показник імплементації становив 62%, а в до-, інтра- та післяопераційному періоді - 93%, 80% та 30%, відповідно. Загальна відповідність ≥ 70% була суттєво пов'язана зі зменшенням частоти ускладнень (p = 0,029) та тривалості перебування (p <0,001). Уникнення використання НГЗ в післяопераційному періоді (OR = 0,31, p = 0,043), мобілізація в день операції (OR = 0,28, p = 0,043) та мобілізація більше 6 год на 2 ПОД (OR = 0,45, p = 0,001) були незалежними предикторами зменшення кількості загальних ускладнень.

У дослідженні Kazama K. et al. показники імплементації пунктів протоколу були слідуючі: видалення НГЗ на 1 ПОД - у 93,6% пацієнтів; пероральний прийом рідини на 2 П ОД – у 94,5%; видалення сечового катетера на 3 ПОД - у 31,2%; вживання толерантної дієти на 5 ПОД – у 79,8%; досягнення цільових

показників мобільності – у 80,7%, видалення дренажів на 7 ПОД - у 37,6%. В результаті застосування програми ERAS при ПД одержано скорочення тривалості післяопераційного періоду, при цьому показники частоти ускладнень (51,4%), смертності (1,8%) і реадмісії (1,8%) істотно не відрізнялися від результатів при стандартному веденні хворих [68]. За даними Zouros E. et al. рівень імплементації кожного елемента протоколу ERAS варіював від 74,7% до 100%, причому у пацієнтів з неускладненим перебігом післяопераційного періоду показник був значно вище (87,5% проти 40,7%; P <0,001) [Zouros 2016]. Su W. et al. відмітили, що загалом середня відповідність основних елементів протоколу значно покращилася в процесі впровадження ERAS (81,2% проти 43,8%, P = 0,002). В дослідженні Bai X. et al. відповідність елементів програми ERAS в перші три доби після операції склала 95,2%, 68,5% та 71,0% відповідно. Із 16 елементів шість були імплементовані у всіх пацієнтів, і лише в одному випадку рівень відповідності був нижчим за 60% [12]. Деяким авторам вдалося реалізувати ключові елементи програми ERAS у 100% пацієнтів [34, 131]. За даними Tankel J. в цілому 75,3% пацієнтів мали відхилення від протоколу, а 40,2% його не виконали. За даними багатоваріантного аналізу лише серйозні ускладнення були пов'язані з відмовою від протоколу [139].

Таким чином очевидно, що більш поглиблене розуміння причинних факторів відхилення від протоколу або відмови від нього може бути єдиним способом персоналізувати догляд та забезпечити максимальну користь ERAS для пацієнтів.

1.5. Вплив методів реконструкції на розвиток затримки евакуації із шлунку при панкреатодуоденектомії

ЗЕШ є найбільш частим ускладненням після ПД (15% - 61%) [10, 43, 50, 51, 105, 154, 170]. Це ускладнення рідко загрожує життю, але значно збільшує дискомфорт пацієнта, тривалість перебування в лікарні, вартість лікування та спричиняє затримку початку ад'ювантної терапії [64]. Додадкові витрати на

пацієнтів з ЗЕШ після ПД складають 21 198 доларів до загальної вартості їх стаціонарного лікування [51]. За даними Eisenberg J.D. et al. середні затрати в лікарні зростають більш як на 10 000 доларів США з кожним ступенем тяжкості ЗЕШ (p <0,001) [40]. ЗЕШ (delayed gastric emptying – DGE) та гастропарез - терміни, які найчастіше використовуються для характеристики ускладнення в закордонній літературі, гастростаз – в вітчизняній. Починаючи з першого опису ЗЕШ після ПД Warshaw у 1985 р., було зроблено багато спроб для поглиблення розуміння механізмів його розвитку. Тим не менше, причини виникнення ЗЕШ все ще залишаються незрозумілими і є, ймовірно, багатофакторними. Потенційніми механізмами розвитку ЗЕШ після операції на підшлунковій залозі, особливо панкреатодуоденектомії, вважають зниження концентрації мотиліну в плазмі крові, викликане резекцією дванадцятипалої кишки, порушення вагусної та симпатичної іннервації антропілоричної області при розширеній лімфодисекції вздовж загальної печінкової артерії, відносну деваскуляризацію або денервацію пілорусу після пілоросберігаючої панкреатодуоденектомії, неспроможність панкреатикоєюноанастомозу та транзиторний панкреатит [56, 155]. ЗЕШ часто асоціюється з внутрішньочеревними скупченнями через неадекватно дреновану панкреатичну фістулу або внутрішньоабдомінальний абсцес [61, 117]. За даними уніваріантного аналізу з розвитком ЗЕШ були пов'язані внутрішньоочеревинні скупчення (P≤ 0,001), фістули підшлункової залози ступеня B і C (P <0,001), жовчні нориці (P = 0,002), легеневі ускладнення (P <0,001) та сепсис (P = 0,002), при цьому з клінічно значущим укладненням були асоційовані тільки внутрішньоочеревинні скупчення (P = 0,009), панкреатична фістула ступеня B / C (P <0,001) та сепсис (P = 0,024). При мультиваріантному аналізі панкреатична фістула ступеня B / C (P = 0,004) та біліарна нориця (P = 0,039) були незалежними факторами ризику розвитку ЗЕШ [89]. ЗЕШ після ПД розвивається і у пацієнтів без абдомінальних ускладнень. За даними Ellis R.J. et al. при відсутності фістули підшлункової залози та внутрішньочеревної інфекції після ПД частота ЗЕШ становила 11,7%. ЗЕШ частіше виникала у пацієнтів частіше віком ≥75 років (співвідношення шансів

[OR], 1,22; P = 0,003), чоловічої статі (OR, 1,29; P <0,001), після пілорусзберігаючої ПД (OR, 1,27; P = 0,004) та тривалим часом операції (OR 1,38, якщо більше семи проти менше 5 годин; P = 0,005) [42]. За даними багатофакторного аналізу прогностичними факторами виникнення ЗЕШ були абдомінальна інфекція (співвідношення шансів (OR) 5,5, p <0,001), чоловіча стать (OR 1,92, p = 0,007), історія куріння (OR 1,75 p = 0,033) та периампуллярна аденокарцинома (OR 1,66, p = 0,041) [40]. В іншому дослідженні при багаторазовому логістичному та лінійному регресійному аналізі не було встановлено жодних до- або післяопераційних факторів, які були б пов'язані з підвищеним ризиком ЗЕШ [51]. Wente M.N. et al. [155] вважають, що для підтвердження наявності ЗЕШ необхідно довести прохідність гастроентероанастомозу та тонкої кишки рентгенконтрастним дослідженням або ендоскопією. Такі технічні проблеми анастомозу, як наприклад, стеноз або інші механічні причини порушення випорожнення шлунка, не повинні класифікуватися як ЗЕШ. З іншої сторони деякі автори відносять до ЗЕШ випадки перекруту кишки і кутоутворення реконструкції [60, 64].

Фактично, причинами первинної ЗЕШ в основному є анатомо-фізіологічні порушення, що відбуваються внаслідок ПД. Нормальний травний цикл секреції та моторики характеризується появою хвиль активності, відомих як мігруючі моторні (або міоелектричні) комплекси (ММК), які виникають протягом чотирьох фаз під час періоду голодування. Під час першої фази базальна шлункова, біліарна та панкреатична секреція призводять до підвищення тиску в дванадцятипалій кишці та вивільнення серотоніну (5-НТ) у просвіт кишечника. Під час другої фази виділений 5-НТ сприяє розвитку ММК на рівні дванадцятипалої кишки за допомогою внутрішньої нервової системи стінки дванадцятипалої кишки. Третя фаза характеризується вивільненням 5-НТ та дуоденальною секрецією мотиліну ендокринними клітинами паралельно із кількісним та якісним зростанням ММК. Стимуляція внутрішньої нервової системи пов’язана зі стимуляцією чутливих закінчень блукаючого нерва в дванадцятипалій кишці. Отже, рефлекторно шлункова моторика бере свій

початок у блукаючому нерві. Етап IV відповідає поверненню до базального стану зі зникненням ММК. Таким чином, ПД викликає великі патофізіологічні порушення. Резекція дванадцятипалої кишки усуває секрецію мотиліну, тим самим протидіючи індукції ММК і погіршуючи не тільки спорожнення шлунка, але й моторику еферентної петлі гастро-ентероанастомозу. Повна резекція ретропортальної пластинки до правої напівокружності верхньої брижової артерії дозволяє видалити нервово-лімфатичні вузли, що входять до об'єму рекомендованої "регіональної" дисекції, але це одночасно пошкоджує вегетативну іннервацію, а також моторику еферентної петлі гастро-ентероанастомозу. Крім того, розсічення стінки шлунка та тонкої кишки пошкоджує поздовжні м'язові шари та внутрішні нервові волокна, що відповідають за порушення роботи ММК.

При вторинній ЗЕШ основною причиною є післяопераційні ускладнення. Таким чином, при виникненні ЗЕШ ступеня В або С після ПД, необхідне ретельне клінічне обстеження пацієнта для виявлення можливих післяопераційних ускладнень. За даними ретроспективного аналізу, післяопераційні ускладнення є причиною близько двох третин ЗЕШ ступеня В та С. У цих випадках визначення та усунення головної причини ЗЕШ є основою лікування, яке спрямоване на зменшення кількості ускладнень та смертності у пацієнтів після ПД [33].

Оскільки ЗЕШ неминуча у певної частки пацієнтів після ПД, необхідні заходи, в т.ч. хірургічного плану, щоб уникнути його виникнення або хоча б мінімізувати його вплив на перебіг післяопераційного періоду.

Є дані, що хірургічний доступ має значення в профілактиці ЗЕШ. Хатьков И.Е. та співавт. після лапароскопічної ПД при використанні програми ERAS не зафіксували випадків сповільненого випорожнення шлунка, в той час як в групі порівняння вони були діагностовані в19,2% пацієнтів [179].

Відомі спроби оперативним способом і різними техніками мінімізувати ризик виникнення ЗЕШ після ПД. При виконанні ПД використовують ряд методів реконструкції (попереду- або позадуободовий гастроентероанастомоз чи

дуоденоєюностомія, пілорозберігаюча або різна за об’ємом резекція шлунка, ваготомія або без неї), що можуть впливати на виникнення затримки випорожнення шлунка [156]. Теоретично, формування попередуободового гастроентероанастомозу дозволяє уникнути ризику механічної непрохідності відтоку, дозволяє підвищити рухливість шлунка та створити анатомічний бар'єр між ним та підшлунковою залозою і, таким чином, мінімізуючи можливі негативні наслідки інфікованого парапанкреатичного скупчення або панкреатичної фістули. Однак два мета-аналізи не змогли виявити різниці в показниках ускладнення при попереду- чи позадуободовому способами гастроеюностомії [6, 114]. Хоча дані іншого мета-аналізу свідчать, що попередуободовий спосіб формування гастроентероанастомозу при пілорозберігаючій ПД супроводжується суттєво меншою частотою ЗЕШ в порівнянні з позадуободовим [18].

Дискутабельним питанням є доцільність пілорусзберігаючої чи пілорусрезектуючої ПД в плані їх впливу на частоту ЗЕШ. За даними [89] формування дуоденоєюнального анастомозу суттєво не вплинуло на частоту затримки випорожнення шлунка, хоча уніваріантний аналіз показав сильну тенденцію на користь такого способу операції (P = 0,055). Більше того, у пацієнтів з дуоденоєюнальним співустям був коротшим термін назогастральної інтубації (P = 0,006), як і термін початку вживання твердої дієти (P = 0,003). Патологічні стани, що суттєво асоціювались з розвитком затримки випорожнення шлунка, були рідинні скупчення в черевній порожнині (P = 0,0001), клінічно значущі панкреатичні (P = 0,0001) та жовчні фістули (P = 0,002), сепсис (P = 0,002) та легеневі ускладнення (P <0,0001).

Kawai M. et al. в перспективному рандомізованому контрольованому дослідженні встановили, що, навпаки, пілорус-резектуюча ПД супроводжується суттєво меншою частотою ЗЕШ, ніж пілорус-зберігаюча методика (4,5% проти 17,2% відповідно) [67]. Мета-аналіз Li W. et al. який включав одинадцять рандомізованих контрольованих досліджень, також показав менші показники частоти ЗЕШ після пілорус-резектуючої ПД в порівнянні з пілорус-зберігаючою

[83]. Zhou Y et al. на основі аналізу власного досвіду та мета-аналізу восьми нерандомізованих та двох рандомізованих клінічних досліджень за участю 804 пацієнтів, продемонстрували суттєву різницю (P <0,001) в частоті та важкості ЗЕШ при пілорус-зберігаючій ПД та ПД з резекцією пілоруса на користь останньої [170]. Однак нещодавно опублікований звіт рандомізованого контрольованого дослідження показав, що резекція пілоруса не зменшує частоту або важкість ЗЕШ порівняно з пілорус-зберігаючою ПД [54].

Tien YW et al. в проспективному дослідженні вивчали вплив формування модифікованої гастроеюностомії Roux-en-Y (створення бокової єюноеюностомії між аферентною та еферентною петлею та закриття аферентної петлі за допомогою степлера) на частоту розвитку ЗЕШ після ПД. Порівняння з контрольною групою не виявило суттєвих відмінностей щодо частоти післяопераційних ускладнень, включаючи ЗЕШ (16,3% проти 21,7%, P = 0,07), панкреатичну фістулу (4,9% проти 5,6%, P = 0,09), хірургічну інфекцію (21,1% проти 23,6%, P = 0,67) та смертність (1,6% проти 1,6%, P = 0,99). Однак важкість ЗЕШ була значно нижчою у групі з модифікованим анастомозом (10 – ступеню A, 5 - B, 5 - C), ніж у групі порівняння (4 -A, 5 - B, 18 - C, P = 0,01). На думку авторів, хоча модифікація співустя не зменшує ризик ЗЕШ, проте зменшує ступінь його важкості [140]. За даними, які порівнювали аналогічні групи хворих, результати були протилежні. ЗЕШ спостерігалась рідше після гастроєюностомії за Billroth II, ніж за Roux-en-Y (5,7% проти 20,4%, P = 0,028). При цьому частота панкреатичної нориці була значно вищою у пацієнтів із ЗЕШ (38,5% проти 14,8%, P = 0,037). Herrera-Cabezón J. et al. в рандомізованому дослідженні не виявили достовірних відмінностей у частоті або вираженості ЗЕШ після ПД з панкреатикогастростомією при формуванні гастроентероанастомозу за Billroth II та Roux-en-Y (25% проти 15.6%, p = 0,35) [57]. Не зрозуміло, чому при застосуванні однакових методик одержані такі різні результати.

Для запобігання ЗЕШ було запропоновано формувати ентероентеростомію за Брауном між аферентною та еферентною петлями тонкої кишки, віддалених

від гастроентероанастомозу. Методика була вперше опублікована Брауном понад 100 років тому при операції на шлунку. Припускають, що запобігання рефлюксу жовчі в шлунок, що досягається при анастомозі Брауна, може бути одним із механізмів запобігання розвитку ЗЕШ [58].

Результати досліджень, направлених на оцінку ефективності Браунівського анастомозу в якості засобу профілактики ЗЕШ після ПД, носять суперечливий характер. В нещодавно опублікованих двох метааналізах автори дійшли висновку, що накладання міжкишкового співустя при ПД сприяє зменшенню виникненню ЗЕШ та скороченню тривалості післяопераційного перебування в лікарні [59, 163]. Але дослідження, включені до цих метааналізів, були ретроспективними і не рандомізованими.

За даними систематичного огляду літератури, що включав одинадцять досліджень з загальною кількістю 1672 пацієнти (1005 з анастомозом Брауна та 667 – без нього), Zhou Y. et al. встановили, що формування мішкишкового співустя по Брауну було пов'язано зі статистично значущим зниженням загального рівня ЗЕШ (OR 0.32, 95% CI 0.24 до 0.43; P <0.001), клінічно значущої DGE (OR 0.27, 95% CI 0.15 до 0.51; P <0.001), витік жовчі (OR 0.50, 95% CI 0.29 to 0.86; P = 0.01) та тривалість перебування в лікарні (WMD -1.66, 95% CI -2.95 до 00.37; P = 0.01) [168]. За висновком авторів, ентероентеростомія за Брауном при реконструкції сприяє мінімізації частоти та важкості ЗЕШ після ПД.

Формування ентероентероанастомозу за Брауном при пілорозберігаючій ПД сприяло достовірному зменшенню частоти ЗЕШ з 21% до 4% (P <0,01), причому, за даними багатовимірного аналізу, було єдиним незалежним фактором, що впливав на її виникнення (співвідношення шансів 5,04, 95% довірчий інтервал: 1,59 до 19,66; P <0,01) [150].

В рандомізованому дослідженні Dikmen K. et al. в рандомізованому дослідженні встановили, що період декомпресії шлунка за допомогою НГЗ, тривалість госпіталізації, частота ЗЕШ, ПФ та загальний рівень захворюваності після ПД були значно нижчими у групі с формуванням міжкишкового співустя за Брауном порівняно з групою, де його не виконували (p <0,05) [37]. При

загальній частоті ЗЕШ 21,2% у пацієнтів зі сформованим міжкишковим співустям та без нього її спостерігали у 6 (12,8%) і 14 (29,8%) відповідно.

Результати рандомізованого контрольованого дослідження Hwang H.K. et al., що включало по 30 пацієнтів у кожній групі свідчать про те, що загальний рівень ЗЕШ був нижчим у групі з формуванням анастомозу Брауна (26,7%), ніж в групі без нього (46,7%), але різниця не сягала статистично значущої різниці (P = 0,108). Однак клінічно значущий рівень ЗЕШ (ступеня B та C) був незначно частішим у групі без Браунівського співустя (23,3% проти 3,3%, P = 0,052). При багатовимірному аналізі гастроентеростомія без Браунівського анастомозу ідентифікована як незалежний фактор ризику розвитку клінічно значущої ЗЕШ (коефіцієнт шансів = 16.489; 95% довірчий інтервал: 1.287–211.195; P = 0,031) [60].

Varghese C. et al. за даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень встановили, що пілорусрезектуюча ПД з попередуободовим гастроентероанастомозом за Більрот II та ентероентеростомією за Брауном є найкращою методикою для мінімізації ЗЕШ як у загальному аналізі, так і в підгруповому аналізі методів, що порівнюють кожен аспект ПД незалежно [144].

Vutukuru V.R. et al. в проспективному контрольованому рандомізованому дослідженні встановили, що формування ентероентеростомії по Брауну після ПД не виявило переваг в порівнянні зі стандартною реконструкцією за Child [147]. Різниці між групами в частоті ЗЕШ (33,93% проти 31,25%; p = 0,772) та ПФ (32,1% проти 31,25%; p = 0,421) не було.

Fujieda H. et al. у рандомізованому контрольованому дослідженні провели порівняльне дослідження частоти ЗЕШ та внутрішньо-шлункового рефлюксу жовчі після ПД з реконструкцією по Child та з використанням анастомозу за Брауном. В аналіз було включено 68 пацієнтів, яким виконали ПД зі збереженням шлунку. Для дослідження ступеня внутрішньо-шлункового рефлюксу жовчі після операції було проведено 24-год внутрішньошлунковий моніторинг рівня білірубіну. Автори не виявили суттєвих відмінностей в результатах між групами з формуванням анастомозу Брауна та без нього: частота

ЗЕШ становила 20,6% та 29,4% відповідно (p = 0,401). За результатами багатоваріантного аналізу лише діаметр головної протоки підшлункової залози <5 мм був незалежним фактором, суттєво пов'язаним з розвитком ЗЕШ. Автори зробили висновок, що додаткове формування міжкишкового співустя після ПД не ефективно зменшує внутрішньо-шлунковий рефлюкс жовчі та має незначний вплив на розвиток ЗЕШ, але для уточнення реальної користі від анастомозу Брауна слід провести багатоцентрове перспективне рандомізоване дослідження [47]. Слід зазначити, що в проаналізованій когорті пацієнтів в післяопераційному періоді проводили традиційне лікування з застосуванням ентерального харчування через назоєюнальний зонд, тому одержані автором результати не можна інтерполювати на пацієнтів, яких лікують за програмою ERAS.

Резюме. Аналіз літератури свідчить, що програми ERAS в хірургії підшлункової залози є безпечними та ефективними, забезпечують значне зменшення строку стаціонарного перебування при відсутності різниці в частоті ускладнень та смертності. Відповідність протоколу ERAS та його окремих пунктів є ключовим елементом успішності застосування та одержання позитивних результатів. Поглиблене розуміння причин відхилення від протоколу або відмови від нього може бути єдиним способом досягти максимальної користі програми ERAS для пацієнтів. Однак, сама програма не може змінити факторів ризику розвитку ускладнень після ПД, тому є актуальним пошук оптимальних методик хірургічної реконструкції. Подальші зусилля необхідні для розробки протоколів, заснованих на найкращій доказовій базі, що поєднують багатогранні стратегії впровадження та оцінку впливу програм ERAS.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

У дослідження включені 92 пацієнтів віком від 28 до 75 років, яким була виконана ПД з приводу доброякісної та злоякісної патології підшлункової залози та периампулярної зони за період з січня 2015 по серпень 2020 рр.. Це послідовна серія пацієнтів, лікування яких проводили за програмою прискореного відновлення. За цей період було прооперовано 117 хворих, але 25 з них виключені з аналізу через невідповідність критеріям: у 17 – виконана ПД з резекцією судин, у 5 - зі збереженням пілоруса та у 3 –формуванням панкреатогастроанастомозу.

Серед пацієнтів було 52 (56,5%) чоловіків і 40 (43,5%) жінок. Їх середній вік становив 57,7 ± 10,5 років. З приводу злоякісної патології ПД виконана у 87 (94,6%) хворих, доброякісної – 5 (5,4%) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за характером патології

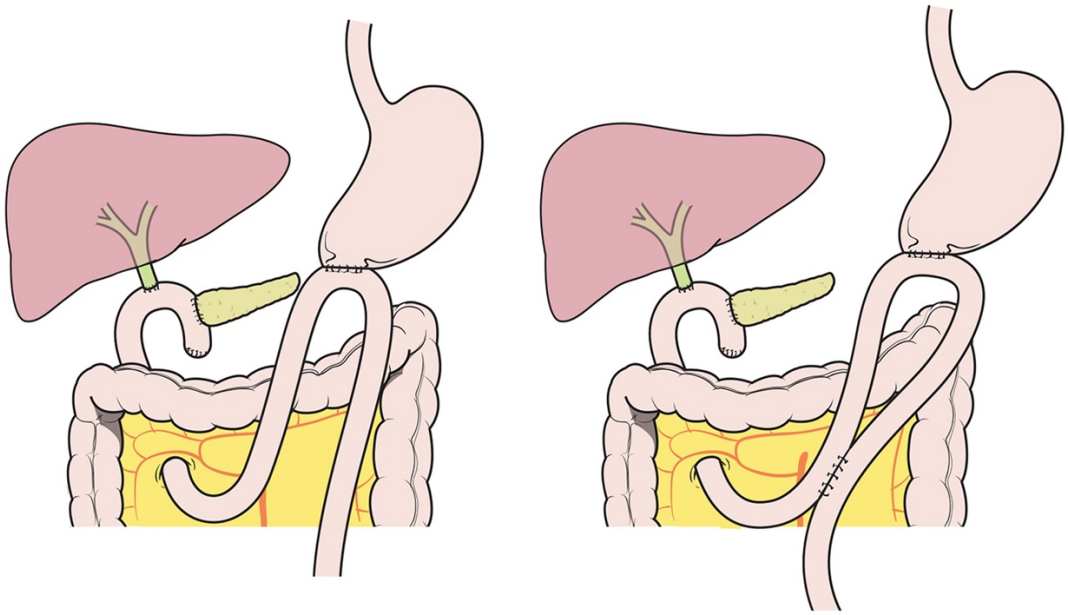
Диагноз	Кількість хворих, %
Рак голівки підшлункової залози	42 (45,7%)
Рак ампули Фатерового сосочка	17 (18,5%)
Дистальна холангіокарцинома	11 (11,9%)
Нейроендокринна пухлина підшлункової залози	7 (7,6%)
Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит	4 (4,3%)
Внутрішньопротокова папілярна муцинозна пухлина (IPMN) голівки підшлункової залози	3 (3,3%)

Солідна псевдопапілярна пухлина голівки підшлункової залози	4 (4,3%)
Лімфома дванадцятипалої кишки	1 (1,1%)
Парадуоденальний (groove) панкреатит	1 (1,1%)
Рак дванадцятипалої кишки	1 (1,1%)
Кістозна муцинозна неоплазія голівки підшлункової залози	1 / 1,1%)
Всього	92 / 100%

У всіх хворих була виконана ПД з резекцією пілоруса, що включала перетин підшлункової залози в області перешийка і видалення гачковидного відростку, холецистектомію, перетин загальної печінкової протоки, резекцію першої петлі тонкої кишки, стандартну лімфаденектомію. Стандартний об'єм лімфаденектомії включав видалення одним блоком з препаратом груп лімфовузлів, розташованих по правій стороні гепатодуоденальної зв'язки (12b1, 12b2, 12c), по правій напівокружності верхньої брижової артерії від її вустя до нижньої панкреатодуоденальної артерії (14a, 14b), по передньо-верхній поверхні загальної печінкової артерії (8a), а також передніх (17a, 17b) та задніх (13a, 13b) панкреатодуоденальних лімфовузлів. Воротну вену і гілки печінкової артерії ізолювали пасмом великого сальника. Гепатико- та панкреатикоеюноанастомоз по типу кінець-в-бік "duct-to-mucosa" формували дворядним вузловим швом Prolen 5-0 і PDS 5-0. Гастроентероанастомоз формували дворядним безперервним швом PDS 4-0 та Prolen 4-0. Два дренажі зазвичай проводили через контрапертури справа і поміщали під і над панкреатикоеюноанастомозом.

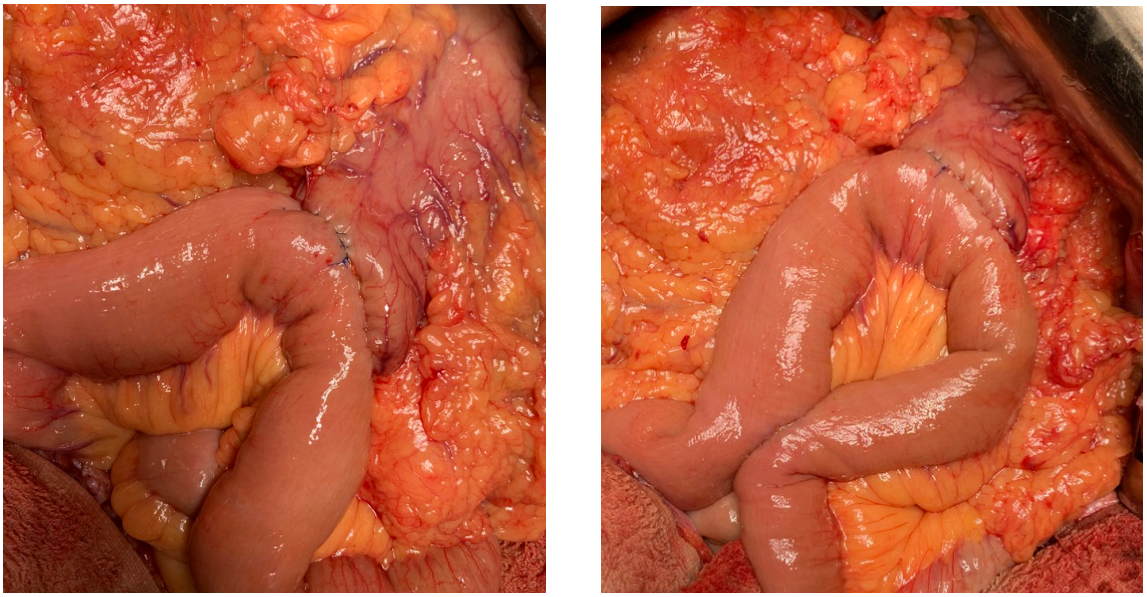
Першу групу (60 пацієнтів) склали ретроспективно відібрані пацієнти за період з січня 2015 р. по грудень 2017 р., у яких реконструктивний етап полягав в послідовному формуванні панкреатико-, гепатико- та попередуободового

гастроентероанастомозу на одній кишкової петлі за Child. В проспективне дослідження включені 32 пацієнтів (II група), яким була виконана ПД з формуванням Браунівського співустя на відстані 15 см від гастроентероанастомозу за період з січня 2018 р. по серпень 2020 р. (рис. 1, 2).



а б

Рис 1. Схема реконструктивного етапу ПД за Child (а) та з формуванням Браунівського співустя (б).



а б

Рис. 2. Операційне фото сформованого гастроентероанастомозу при реконструкції за Child (а) та з Браунівським співустям (б).

Протокол періопераційного ведення хворих при ПД був розроблений на основі рекомендацій товариства ERAS [81] і схвалений комітетом інституту з біоетики (патент України на корисну модель №125576 від 10.05.2018 р.). Програма включає 25 з 27 рекомендацій суспільства ERAS за винятком пунктів "періопераційна імунонутриція", "ранові катетери і поперечна блокада черевної стінки". Основні її положення включають заходи передопераційного, інтраопераційного і 7 діб післяопераційного періоду (табл. 2).

Таблиця 2

Протокол лікування пацієнтів при панкреатикодуоденектомії

Доба	Компоненти програми
-1	Інформування пацієнта
	Відмова від передопераційного очищення товстого кишечника
	Припинення прийому твердої їжі за 6 год, рідини за 2 год до операції
0	Відмова від премедикації опіоїдними анальгетиками.
	Антибіотикопрофілактика
	Комбінована анестезія (загальна + епідуральна анестезія або внутрішньовенне введення лідокаїну + ШВЛ)
	Інфузійна терапія збалансованими кристалоїдними розчинами в режимі “близьконульового балансу”
	Забезпечення интраопераційної нормотермії (обігрівання тіла, підігрівання розчинів)
	Нестероїдні протизапальні препарати
	Профілактика нудоти і блювоти
	Профілактика гострих виразок шлунково-кишкового тракту
	Стимуляція моторики шлунково-кишкового тракту
	Профілактика панкреатичної нориці при ризику понад 6 балів
1	Переведення з ВРІТ
	Видалення сечового катетера

	Видалення НГЗ Пероральне харчування (чай 250 мл, галетне печиво) Активізація пацієнта (знаходження у вертикальному положенні 2 год) Інфузійна терапія - збалансовані кристалоїдні розчини з розрахунку 15 мл/кг/ добу
2	Пероральне харчування - м'яка дієта 500 мл Активізація пацієнта (знаходження у вертикальному положенні 4 год) Інфузійна терапія в об'ємі 10-15 мл/кг/добу
3	Пероральне харчування - м'яка дієта 1000 мол Активізація пацієнта (знаходження у вертикальному положенні 6 год). Інфузійна терапія в об'ємі 10-15 мл/г/добу Визначення концентрації амілази в виділеннях з дренажу
4	Пероральне харчування - м'яка дієта с додаванням твердої їжі 1500 мл Видалення епідурального катетера Скасування інфузійної терапії Пероральні аналгетики
5	Пероральне харчування - дієта с додаванням твердої їжі без обмеження Визначення концентрації амілази в виділеннях з дренажу
6	Звичайне дієтичне харчування Видалення дренажів
7	Планування виписки із стационару

Його особливостями є конкретизовані рекомендації відносно перорального харчування, об'єму інфузійної терапії, строку видалення сечового та епідурального катетерів, критеріїв видалення НГЗ і т.п.

Передопераційні заходи відповідно до програми прискореного відновлення передбачали інформування пацієнта, відмову від голодування і механічного очищення кишечника перед операцією, прийом вуглеводних сумішей за 3-4 години до оперативного втручання. Ендобіліарное стентування виконували у пацієнтів з обтураційною жовтяницею лише при гіпербілірубінемії

вище 250 мкмоль / л. За 2-4 год до операції дозволялось вживання 200 мл чаю з цукром.

Під час операції - застосування загального знеболювання з епідуральною анестезією, інфузійна терапія в режимі близьконульового балансу збалансованими кристалоїдними розчинами (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) з розрахунку 4 мл / кг / год, антибактеріальна профілактика антибіотиком цефалоспоринового ряду I-II покоління за 30-60 хв до операції і повторно через 4-6 год. Для забезпечення нормотермії тіла використовували термостабілізуючі матраци та обігрівач тіла з активним обдувом повітрям Bair Hugger M-750 (США), водяну баню ВБ-8 (Україна) та аппарат "Ампир-01" (Білорусія) для підігрівання інфузійних розчинів. На наступний день хворих переводили з ВРІТ і активізували: знаходження у вертикальному положенні в першу добу після операції 2 год, на наступний день - 4 год). Видаляли сечовий катетер. Після рентгенологічного підтвердження наявності пасажу зі шлунка видаляли НГЗ. Пероральне харчування: обсяг рідкої їжі на першу добу становив 250 мл, другу - 500 мл, третю - 1000 мл. Прийом твердої їжі пацієнти починали на 4 доби. Інфузійну терапію збалансовиними кристалоїдами проводили в режимі близьконульового балансу, зменшуючи об'єм у міру збільшення перорального харчування, і припиняли на 4 добу. Аналоги соматостатину інтраопераційно і протягом 3 діб після операції в дозі 0,3 мг / добу використовували тільки при ризику утворення панкреатичної фістули понад 6 балів за шкалою ISGPF. Концентрацію амілази при наявності виділень з дренажу визначали на третю та п'яту добу. Для стимуляції моторики шлунково-кишкового тракту застосовували метоклопрамід 10 мг 3 рази на добу. З метою профілактики гострих виразок шлунково-кишкового тракту вводили блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг / добу), а нудоти і блювоти - ондансетрон 4-8 мг / сут. Тромбопрофілактика полягала в застосуванні компресії нижніх кінцівок еластичним трикотажем і призначення препаратів низькомолекулярних гепаринів. Для знеболення, крім епідуральної аналгезії, застосовували нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак, декскетопрофен). На четверту добу після операції видаляли

перидуральний катетер, пацієнтів переводили на пероральний прийом аналгетиків. Гемотрансфузію проводили при рівні гемоглобіну нижче 80 г / л (у хворих на ішемічну хворобу серця - нижче 100 г / л), препарати крові (альбумін, плазма) - за суворими показами при вираженій гіпоальбумінемії чи гіпопротеїнемії. Внутрішньочеревні дренажі видаляли на 6 добу, якщо: 1) обсяг виділень становив не більше 50 мл в день, 2) рідина була прозорою, 3) концентрація амілази в ній не перевищувала верхню межу нормального показника в плазмі крові більше, ніж в 3 рази.

Критеріями виписки були відсутність клінічних або лабораторних ознак післяопераційних ускладнень хороший контроль болю пероральними анальгетиками, достатнє за об'ємом пероральне харчування, відновлення фізичної активності та функції кишечника. Реадмісією вважали всі випадки повторної госпіталізації в зв'язку з будь-яким післяопераційним ускладненням протягом 30 днів після виписки [21].

Вивчали передопераційні характеристики пацієнтів, такі як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), анестезіологічний ризик за шкалою ASA, супутні захворювання, необхідність біліарної декомпресії. Вивчали ряд інтраопераційних (текстура підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки, тривалість операції, крововтрата) та післяопераційних параметрів (можливості імплементації параметрів програми, частота і характер післяопераційних ускладнень, а також тривалість стаціонарного лікування після хірургічного втручання).

Тривалість перебування визначали як термін часу між днем виконання ПД та днем виписки із стаціонару. При характеристиці ускладнень використовували класифікацію Clavien-Dindo [38]. Малими вважали ускладнення I-II степені, великими - III-IV степені. Післяопераційною смертністю вважали летальний результат, який стався під час перебування в стаціонарі (V ступінь). Реадмісією вважали всі випадки повторної госпіталізації в зв'язку з будь-яким післяопераційним ускладненням протягом 30 днів після виписки [21].

Для характеристики післяопераційної фістули підшлункової залози та

затримки евакуації зі шлунка (гастростаз) були використані визначення Міжнародної дослідницької групи по хірургії підшлункової залози (ISGPS). У цьому дослідженні ЗЕШ та панкреатична фістула ступеня В та С згідно з визначенням ISGPS вважалися клінічно значущими.

Згідно ISPGS панкреатичну норицю визначали як наявність в дренажній рідині амілази, рівень якої у 3 рази перевищує верхню межу норми у плазмі крові через три доби після операції. Панкреатична фістула відповідно до цієї класифікації поділяється на 3 ступеня: біохімічний витік, ступені В та С [14] (табл. 3).

Таблиця 3

Класифікація панкреатичної фістули згідно ISGPS (2016)

Ступінь	Характеристика
Біохімічний витік	Наявність виділень по дренажу з рівнем амілази, що втричі перевищує верхню межу норми, але не впливає на перебіг післяопераційного періоду і не перевищує 3 тижнів за часом.
Ступінь В	- фістула, що продовжується більше 3 тижнів - необхідне внесення змін до післяопераційного ведення хворих - необхідне черезшкірне або ендоскопічне дренування - необхідні ангіографічні втручання для зупинки кровотечі - мають місце ознаки інфікування без органної дисфункції.
Ступінь С	- потребує повторного оперативного втручання - наявна органна дисфункція - смерть.

Затримка евакуації зі шлунка визначається як неможливість повернутися до стандартної дієти до кінця першого післяопераційного тижня і необхідність назогастральної інтубації пацієнта більше 3 діб. Класифікація затримки випорожнення шлунка заснована на тривалості назогастральної інтубації,

неможливості споживання твердої їжі в певні післяопераційні дні, наявності блювоти та застосуванні прокінетичних препаратів. На основі впливу на клінічний перебіг та післяопераційне лікування були визначені три ступені - A, B і C (табл. 4) [156].

Таблиця 4

Класифікація затримки евакуації зі шлунка згідно ISGPS (2007)

Ступінь	Характеристика
A	Необхідність НГЗ до ПОД 7 або повторне встановлення НГЗ після 3 доби. Неможливість вживати тверду їжу до ПОД 7, відновлення вживання твердої їжі до ПОД 14.
B	Необхідність в НГЗ з ПОД 8 до ПОД 14 або повторне встановлення НГЗ після ПОД 7, або якщо пацієнт не може переносити необмежений пероральний прийом їжі на ПОД 14, але здатний відновити тверду пероральну дієту до ПОД 21.
C	Необхідність в НГЗ пізніше ПОД 14 або повторне встановлення НГЗ після ПОД 14. Неможливість вживання твердої їжі пізніше ПОД 21.

Розрізняли первинну ЗЕШ, в основі якої лежать анатомо-фізіологічні порушення внаслідок ПД, та вторинну, причиною якої є післяопераційні ускладнення, найчастіше внутрішньоочеревинні скупчення та ПФ [33].

Для визначення ризику виникнення панкреатичної нориці використовували шкалу, розроблену McMillan M.T, Vollmer C.M. (табл. 5) [93]. Ризик вважали високим при кількості 6 балів і більше (табл. 5).

Таблиця 5

Шкала оцінки ризику виникнення панкреатичної нориці

Фактор ризику	Параметр	Бали
Щільність залози	Щільна	0
	М’яка	2
Патологія	Аденокарцинома чи панкреатит	0
	Ампулярна, дуоденальна, нейроендокринна, кістозна пухлина і т.п.	1
Діаметр панкреатичної протоки	≥5 мм	0
	4 мм	1
	3 мм	2
	2 мм	3
	≤1 мм	4
Інтраопераційна крововтрата	≤400 мл	0
	401-700 мл	1
	701-1000 мл	2
	>1000 мл	3
		Всього 0-10

2.2. Методи дослідження

Обстеження хворих з патологією підшлункової залози починали з клініко-анамнестичних даних. Амбулаторне та стаціонарне дослідження включало комплекс лабораторних та інструментальних методів дослідження.

При госпіталізації в стаціонар всім хворим були виконані лабораторні дослідження, котрі включали загальний аналіз крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, показник гематокриту, підрахунок лейкоцитарної формули). Серед біохімічніх показників сироватки крови визначали концентрацію загального білка, рівень альбуміну, загального та прямого білірубіну, сечовини, креатиніну, активності амінотрансфераз АЛТ та АСТ, рівень глюкози, рівень електролітів натрію, калію та кальцію. Одиниці виміру представлені в міжнародній системі СІ. При підозрі на злоякісний процес визначали рівні СА 19-9, РЕА.

УЗД застосовували як метод першої лінії для диференційної діагностики жовтяниць, визначення рівня обструкції жовчних шляхів та наявності об’ємних утворень у панкреатодуоденальній зоні у 92 (100%) пацієнтів. УЗД органів черевної порожнини виконували з використанням апарату Toshiba Aplio 400. Після операції хворим проводили динамічне ультразвукове дослідження через кожні 2–3 доби у плановому порядку, а при необхідності – частіше.

Езофагогастродуоденоскопію використовували як рутинний метод у 92 (100%) хворих з метою виявлення патології шлунка, дванадцятипалої кишки, великого сосочка ДПК. ЕГДС проводилось на апараті “Exera II” фірми “Olympus” (Японія). Дуоденоскопія використовувалась при підозрі на рак ампули Фатерового сосочка або дванадцятипалої кишки для верифікації діагнозу та виконання біопсії, а також при виконанні ендобіліарного стентування.

Для оцінки наявності та поширеності патологічного процесу, локалізації відносно оточуючих органів та судин, оцінки варіантів судинної анатомії та резектабельності використовували КТ черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням у 92 (100%). КТ грудної порожнини з внутрішньовенним

контрастуванням виконувалось у 62 (67,4%) для виключення метастатичного враження легень. Обстеження пацієнтів проводилось на апаратах “Light speed 16” фірми “General Electric” (США) та “Aquilion 640” фірми “Toshiba” (Японія).

З метою післяопераційного контролю проводили КТ черевної та грудної порожнини всім пацієнтам кожні 3 місяці протягом першого року, з наступним збільшенням інтервалу до 6 місяців у подальшому.

При підозрі на наявність віддалених метастазів у печінку та оцінки характеру пухлинного процесу у підшлунковій залозі використовували МРТ з внутрішньовенним контрастуванням (апарат “Magnetom Avanto” фірми “Siemens” (Німеччина). Для визначення рівня та генезу обструкції жовчних проток використовували МРХПГ.

В якості додаткового методу для диференційної діагностики вогнищевих вражень підшлункової залози використовували ендоскопічну ультрасонографію та тонкоголкову біопсію.

Ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію та ендобіліарне стентування виконували за допомогою фібродуоденоскопів типу JF-1T; JF-1T10; JF-1T20 (Японія) з бічним полем зору фірми “Olympus”. Рентгенологічне дослідження проводили за допомогою електронно-оптичного перетворювача "Televix".

Рентгенологічне дослідження шлунково-кишкового тракту виконували з використанням установки “Windscope Plessart EX 8” виробника “Toshiba Medical Systems” (Японія).

Усі зібрані дані реєстрували у електронній базі даних. Статистичний аналіз був виконаний з використанням статистичного пакету SPSS версії 20 (SPSS Inc., Чікаго, США). Безперервні змінні порівнювали з використанням двовибіркового t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок, категорійні змінні порівнювались з використанням χ^2 - тесту. Описові дані подані як середнє (стандатне відхилення) та медіана та діапазон, або кількість пацієнтів та відсоток. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично достовірним. Проведено уніваріантний аналіз асоційованості частоти ускладнень та імплементації

пунктів програми ERAS шляхом побудови таблиць спряженості зі статичною оцінкою різниці між групами та визначення вірогідності виникнення ускладнень (відношення шансів OR (95% ДІ). Наявність статистично значимої різниці між групами свідчила про високу ступінь зв’язку між імплементацією відповідних пунктів програми та фактом виявлення ускладнень.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Порівняльна характеристика пацієнтів в групах

В загальному було проведено дослідження результатів ПД у 92 пацієнтів за період з січня 2015 по серпень 2020 рр.. Це послідовна серія пацієнтів, лікування яких проводили за програмою прискореного відновлення.

Серед пацієнтів було 52 (56,5%) чоловіків і 40 (43,5%) жінок віком від 28 до 75 років (середній вік - 57,7 ± 10,5 років). З приводу злоякісної патології ПД виконана у 87 (94,6%) хворих, доброякісної – 5 (5,4%). Відповідно до шкали ASA у 17 (18,5%) хворих стан оцінено як ASA I, ASA II - у 72 (78,3%), ASA III - у 3 (3,2%).

Між групами хворих не було достовірної різниці щодо віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), оцінки стану по шкалі ASA, характеру основної та супутньої патології, а також частоти біліарної декомпресії (табл. 3.1).

Покази для передопераційної біліарної декомпресії в обох групах були тотожні. Відповідно до протоколу прискореного відновлення її виконували у хворих при гіпербілірубінемії вище 250 ммоль/л. Надавали перевагу ендоскопічному ендобіліарному стентуванню, що забезпечувало внутрішнє дренування жовчних проток та попереджувало втрати жовчі. Ендобіліарне стентування виконано у 23 випадках. При неможливості успішного застосування ендоскопічної методики в зв’язку з технічними причинами у шести хворих декомпресія жовчних проток досягнута застосуванням черезшкірної черезпечінкової холангіостомії. Троє хворих були госпіталізовані після виконаних біліодигестивних анастомозів (холецистоентеро- чи холедоходуоденоанастомоз) з приводу обтураційної жовтяниці в лікарнях за місцем проживання.

Таблиця 3.1.

Передопераційна характеристика хворих

Передопераційні фактори	I група (n=60)	II група (n=32)	p
Вік, років, середній (років)	55,7 (±11,6)	60,4 (±10,9)	0,062
Стать, n (%)			
Чоловіча	35 (58,3%)	17 (53,1%)	0,631
Жіноча	25 (41,7%)	15 (46,9%)	
ІМТ, середній (кг/м2)	25,4 (±4,6)	24,5 (±3,8)	0,346
Шкала ASA, n (%)			
I	10 (16,7%)	7 (21,9%)	
II	48 (80%)	24 (75,0%)	0,829
III	2 (3,3%)	1 (3,1%)	
Супутня патологія, n (%)			
Немає	17 (28,3%)	9 (28,1%)	
Одна	23 (38,4%)	13 (40,6%)	0,972
Дві або більше	20 (33,3%)	10 (31,3 %)	
Діагноз, n (%)			
Рак підшлункової залози	26 (43,3%)	16 (50,0%)	0,541
Рак Фатерового сосочка	12 (20,0%)	5 (15,6%)	0,607
Рак жовчної протоки	7 (11,7%)	4 (12,5%)	0,907
pNET	5 (8,3%)	2 (6,3%)	0,720
Інші злоякісні пухлини	6 (10,0%)	4 (12,5%)	0,714
Доброякісна патологія	4 (6,7%)	1 (3,1%)	0,475
Біліарна декомпресія, n (%)	22 (36,7%)	10 (31,3%)	0,603

За інтраопераційними параметрами, такими як об’єм крововтрати, текстура підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки, групи також були однорідні (табл. 3.2). У групі хворих з формуванням браунівського

співустя був дещо більший час операції (362 хв [275-540] проти 348,1 хв [240-540]), але різниця виявилася статистично не достовірною (p>0,05).

Таблиця 3.2

Характеристика інтраопераційних показників хворих

Інтраопераційні фактори	I група (n=60)	II група (n=32)	p
Тривалість операції в хв., середній (діапазон)	348,1 (240-540)	362 (275-540)	0,416
Крововтрата в мл, середня (СВ)	316 (± 161)	301 (± 83,1)	0,624
Текстура підшлункової залози:			
М'яка	33 (55%)	19 (59,4%)	0,687
Щільна	27 (45%)	13 (40,6%)	
Діаметр головної панкреатичної протоки:			
< 3 mm	13 (21,7%)	8 (25%)	0,825
≥ 3 mm	47 (78,3%)	24 (75%)	

3.2. Аналіз результатів імплементації програми прискореного відновлення в I групі пацієнтів

За перший період дослідження (з січня 2015 р. по грудень 2017 р.) був накопичений досвід застосування програми прискореного відновлення при виконанні ПД у 60 пацієнтів (I група). Ми вважали доцільним провести аналіз одержаних результатів з метою оцінки імплементації та ефективності програми як в цілому, так і окремих пунктів, а також причини відхилення чи відмови від її застосування.

Реалізація протоколу ERAS в I групі пацієнтів продемонструвала високий рівень імплементації більшості параметрів.

Завдання передопераційного періоду (консультування пацієнта, відмова від підготовки товстого кишківника, відмова від голодування) виконані у 100% пацієнтів. Хірург та анестезіолог окремо проводили співбесіду з пацієнтом, в ході якої пояснювали мету та основні пункти програми, виконання яких в більшій степені залежало від самого пацієнта. Акцент робили на питаннях та особливостях активізації, знеболення та харчування в післяопераційному періоді. У всіх випадках був досягнутий консенсус з пацієнтами щодо тактики лікування та згода на співпрацю. Режим харчування напередодні операції не відрізнявся від звичайного та включав сніданок, обід та вечерю. Очистку товстого кишківника перед операцією не проводили.

За 2 год до операції дозволяли випити 200 мл солодкого чаю. Під час операції більшість пунктів програми виконані на 100%, за виключенням перидуральної анестезії – 85% (в середньому - 97,0%). Премедикацію наркотичними аналгетиками не проводили ні в одному випадку. Антибактеріальну профілактику проводили антибіотиком цефалоспоринового ряду I - II покоління за 30-60 хвилин до операції з повторним його введенням через 4 год.

Комбінована анестезія в поєднанні з епідуральною проведена у 51 (85,0%) хворих I групи. У 9 (15,0%) епідуральний катетер не був встановлений через порушення згортання крові при обтураційній жовтяниці (4), захворювання хребта (1), технічні проблеми (2) або відмову хворого (2). У цих хворих інтраопераційного знеболення застосували внутрішньовенну інфузію 2% розчину лідокаїну: спочатку болюсно дозу з розрахунку 10 мг/кг, а потім постійну інфузію з розрахунку 1 мг/кг/год. В такій же дозі лідокаїну проводили знеболення в післяопераційному періоді в період перебування пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Ускладнень під час інтубації, пов’язаних з вживанням рідини перед операцією, не зафіксовано. У всіх хворих забезпечували інтраопераційну нормотермію шляхом використання термоматраців, підігрітих на водяній бані розчинів для інфузії та лаважу черевної порожнини.

Інтраопераційне медикаментозне забезпечення у всіх пацієнтів проводили відповідно до протоколу прискореного відновлення. Рутинно вводили препарати для стимуляції моторики шлунково-кишкового тракту, профілактики нудоти і блювоти та гострих виразок шлунково-кишкового тракту. Неспецифічні протизапальні нестероїдні протизапальні препарати також вводили регулярно відповідно до програми. Аналоги сандостатину в якості засобу профілактики гострого післяопераційного панкреатиту застосовували тільки при вирахованому ризику його виникнення більше 6 балів.

Потребувало часу та зусиль впровадження проведення інфузійної терапії в режимі “білянульового” балансу, оскільки треба було докорінно змінювати погляди через стереотипи ліберальної терапії. В результаті ми не досягли заявленої мети об'єму інфузії з розрахунку 4 мл / кг / год, але середня швидкоість внутрішньовенної інфузії рідини (4,1 мл / кг / год) хоча і перевищував розрахунковий, але не суттєво. Середній об’єм інфузії під час операції склав 2130 ± 493 мл [1710 - 2590]. Внутрішньовенна інфузія включала тільки збалансовані кристалоїдні розчини (Рінгера, Хартмана, Стерофундін). Для корекції гіпотензії використовували симпатоміметики (норадреналін, допамін). Колоїдні розчини, глюкозу та білкові препарати крові (свіжозаморожена плазма, альбумін) для внутрішньовенне вливання не застосовували в жодному випадку. Інтраопераційно гемотрансфузію проводили в 1 (1,7%) випадку при крововтраті 700 мл та при рівні гемоглобіну 78 г / л. Середній обсяг крововтрати становив 316,0 ± 161,0 мл [150-650].

Важчим завданням була імплементація пунктів програми в післяопераційному періоді. В процентному співвідношенні їх вдалося впровадити в межах від 56,7% до 100% випадків (в середньому – 86,9%) (рис. 3.1).

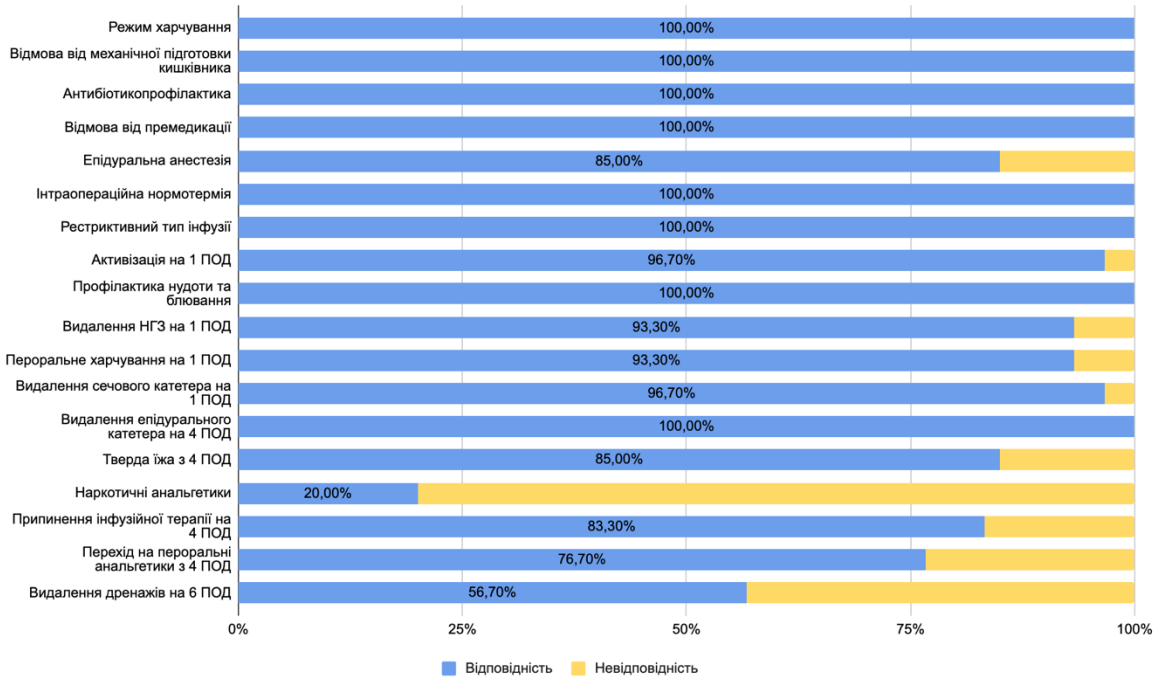


Рис. 3.1. Показники імплементації основних пунктів програми прискореного відновлення у пацієнтів I групи

На 1 ПОД 58 (96,7%) хворих переведені з відділення реанімації і відповідно до цільового завдання були активізовані відповідно (знаходилися в вертикальному положенні не менше 2 год). Двоє хворих (3,3%) перебували в ВРІТ протягом двох діб в зв'язку з необхідністю корекції порушень гемодинаміки через наявність супутніх серцево-судинних захворювань і тому, відповідно, були активовані на добу пізніше. В подальшому відхилень від програми активізації не було: на 2 та 3 ПОД всі хворі збільшили час перебування в вертикальному положенні з 4 до 6 год, самостійно себе обслуговували та прогулювались, деякі з них навіть за межами лікувального закладу.

На 1 ПОД катетер сечового міхура видалений у 58 (96,7%) пацієнтів, у 2 (3,3%) – на другу. Ускладнень, пов'язаних з раннім видаленням катетера, та необхідності в повторній катетеризації сечового міхура не виникло ні в одному випадку.

У 56 (93,3%) хворих I групи після контрольного рентгенологічного дослідження та підтвердження прохідності гастроентероанастомозу був

видалений назогастральний зонд протягом першої доби післяопераційного періоду. У 4 (6,7%) пацієнтів в зв’язку з відсутністю евакуації із шлунка НГЗ був залишений. Ще у 5 (8,3%) хворих в зв'язку з явищами ЗЕШ виникла потреба в повторному введенні НГЗ на 3-7 добу та проведення назоінтестінального зонда. Таким чином, ЗЕШ різного ступеня спостерігали у 9 (15,0%) хворих, що вимагало проведення ентерального харчування через назоєюнальний зонд або мікроєюностому. Після налагодження зондового ентерального харчування НГЗ видаляли і потреби в його повторному встановленні не було. Слід зазначити, що парентеральне харчування не використовували ні в одному випадку. У 51 (85,0%) хворих I групи відновлення харчування відбувалося у повній відповідності до програми ERAS без необхідності застосування інших способів нутритивной підтримки.

Знеболення згідно програми в післяопераційному періоді проведено у 46 (76,7%) хворих I групи. У всіх 51 пацієнтів, кому проводилася епідуральна анестезія, епідуральний катетер видалений на 4 ПОД. В цілому 46 (76,7%) хворих на 4 ПОД були переведені на пероральні аналгетики. Введення наркотичних анальгетиків не більше 1-2 раз на добу потребували 12 (20,0%) пацієнтів при неможливості адекватного усунення больового синдрому чи в випадках емоційної нестабільності, що частіше спостерігали при відсутності епідуральної анестезії.

Об'єм внутрішньовенної інфузії протягом 3 діб поступово зменшували паралельно зі збільшенням об'єму харчування. У 50 (83,3%) хворих I групи інфузійну терапію повністю припинили на 4 ПОД. У 10 (16,7%) пацієнтів I групи в зв’язку з необхідністю корекції ускладнень чи недостатнім об’ємом перорального харчування вводили збалансовані кристалоїдні розчини об'ємом 800 – 1200 мл / добу терміном від 5 до 10 діб. В післяопераційному періоді 3 пацієнтам I групи проведено переливання 1-2 доз еритроцитарної маси, ще 3 пацієнтам – альбуміну.

Антибіотикотерапію препаратами широкого спектру дії в післяопераційному проводили планово у 20 (33,3%) пацієнтів після

мініінвазивної декомпресії жовчних проток, зважаючи на підвищений ризик виникнення гнійно-інфекційних ускладнень, а також у 9 (15%) при виникненні таких ускладнень (з урахуванням чутливості виділеної бактеріальної флори).

У заявлений термін на 6 ПОД дренажні трубки видалені лише у 34 (56,7%) хворих І групи, що пов'язано з деяким консерватизмом при зміні підходів. В багатьох випадках навіть при повній відсутності виділень в очікуванні розвитку панкреатичної фістули дренажні трубки удержували на місці до 7-8 доби. У 7 (11,7%) хворих розвиток ПФ потребував подовженого за терміном (від 2 нед до 2 міс) дренування.

Летальних випадків в досліджуваній групі не було.

У більшості пацієнтів (44 – 73,3%) спостерігали неускладнений перебіг післяопераційного періоду або мінімальні ускладнення, які ніяк не впливали на результати.

Ускладнення спостерігали у 16 (26,7%) пацієнтів, у 4 з них відзначили поєднання двох ускладнень, у 1 - 3. Їх загальна кількість склала 22. ПФ, ЗЕШ та інфекційні ускладнення склали основну частку в обох групах (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Характеристика післяопераційних ускладнень у пацієнтів І групи

Показники	Кількість n / %
Смертність, n (%)	0
Кількість пацієнтів з ускладненнями	16 (26,7%)
Кількість пацієнтів з ≥2 ускладненнями	5 (8,3%)
Загальна кількість та частота ускладнень	22 (36,7%)
Ступінь за Clavien-Dindo	
I	4 (18,2%)
II	15 (68,2%)
III	3 / (13,6%)
Затримка евакуації зі шлунка	9 (15,0%)
Ступінь А	4

Ступінь В	4
Ступінь С	1
Панкреатична фістула	7 (11,7%)
Ступінь В	6
Ступінь С	1
Кровотеча	1 (1,7%)
Інфекційні ускладнення	5 (8,3%)
Реадмісія	1 (1,7%)

ПФ зафіксована у 7 (11,7%) хворих: ступеню В - у 6, ступеню С - у 1. Чіткого взаємозв'язку між станом паренхіми підшлункої залози і шириною панкреатичної протоки та виникненням ПФ не виявили. В деяких випадках при ризику виникнення панкреатичної нориці більше 6 балів ускладнення не виникало. ПФ ступеню В потребувала подовженого дренування без застосування додаткових лікувальних заходів. В випадку ПФ ступеню С, ускладненої масивною зовнішньою арозивною кровотечею з кукси шлунково-дванадцятипалої артерії, була виконана релапаротомія, прошивання та перев’язка артерії, а згодом в післяопераційному періоді - ендоваскулярне стентування загальної печінкової артерії з метою профілактики повторної геморрагії.

ЗЕШ різного ступеня важкості спостерігали у 9 (15,0%) хворих І групи: ступеню А - у 4 пацієнтів, ступеню В - у 4, ступеню С - у 1. Первинна ЗЕШ відмічена у 3 пацієнтів групи, у 6 – вторинного походження, як правило при наявності ПФ. Це свідчить на користь того, що при появі симтомів ЗЕШ необхідно застосувати спеціальні методи дослідження для виключення внутрішньо-очеревинних скупчень чи інших ускладнень зі сторони панкреатикоєюноанастомозу. В одному випадку ЗЕШ виникла на фоні синдрому привідної петлі кишки, що, найбільш вірогідно, було пов'язано з технічними помилками при формуванні гастроентероанастомозу або кутоутворенням.

Приводимо клінічний приклад.

Пацієнтка А., 63 р., була госпіталізована 04.12.2018 р. зі скаргами на пожовтіння шкірних покривів та склер, біль у правому підребер'ї, загальну слабкість, відсутність апетиту. Хворіє близько 3 тижнів. Лабораторні аналізи крові: білірубін загальний - 39,8 мкмоль/л, прямий білірубін - 26,2 мкмоль/л, АЛАТ 158 Од/л, АСАТ 143 Од/л, загальний білок 75,0 г/л, глюкоза 6,0 ммоль/ л, еритроцити - 4,72, гемоглобін 121 г/л, лейкоцити - 6,2. Показники коагулограми в межах норми. За даними УЗД: печінка збільшена, дольові жовчні протоки розширені до 1,3 см. Жовчний міхур збільшений до 10х3,5 см, конкрементів не містить. Загальна жовчна протока діаметром 1,7 см, просвіт прослідковується до інтрапанкреатичного відділу. Великий сосок дванадцятипалої кишки візуалізується у вигляді ехогенного утворення 1,7 см. Головна панкреатична протока розширена до 0,5 см. За даними комп'ютерної томографії в області Фатерового соска визначається об'ємне утворення округлої форми з нерівними контурами, розміром 14х15 мм, яке обтурує дистальний відділ загальної жовчної протоки та вірсунгову протоку. При дуоденоскопії виявлена пухлина великого сосочка дванадцятипалої кишки розміром до 2 см в вигляді "кольорової капусти", яка при контакті кровоточить. За даними гістологічного дослідження біоптата - високодиференційована аденокарцинома.

11.12.2018 - виконана панкреатодуоденектомія зі стандартною лімфаденектомією. Реконструктивний етап полягав у почерговому формуванні панкреатикоєюноанастомозу дворядним вузловим швом (Prolen 5-0, PDS 5-0), гепатикоєюноанастомозу дворядним вузловим швом (Prolen 5-0, PDS 5-0) та попередуободового гастроентероанастомозу дворядним безперервним швом (Prolen 4-0, PDS 4-0) на одній петлі тонкої кишки за Child. До панкреатоєюноанастомозу були встановлені два дренажі. На наступну добу пацієнтка в компенсованому стані була переведена з відділення реанімації у відділення. При рентгенологічному дослідженні пассажу водорозчинного контрасту з шлунку встановлена вільна евакуація у тонкий кишківник. Після видалення НГЗ розпочате пероральне харчування відповідно прийнятої

програми. Післяопераційний період протікав без ускладнень у повній відповідності до програми прискореного відновлення. На 6 ПОД видалені дренажі черевної порожнини. Однак, на 7 ПОД у пацієнтки виникли тошнота та блювання. Повторно проведено рентгенологічне дослідження шлунково-кишкового тракту: шлунок не розтягнутий, евакуація з нього сповільнена, візуалізуються розтягнуті петлі тонкої кишки в правій верхній ділянці живота з горизонтальними рівнями рідини. За даними УЗД - привідна петля тонкої кишки до гастроентероанастомозу розтягнута до 5 см, заповнена рідиною, печінкові дольові протоки розширені до 1,6 см. Діагностовано синдром привідної петлі. Прийнято рішення про виконання ендоскопічної декомпресії привідної петлі кишки шляхом проведення зонду. За даними ЕГДФС гастроентероанастомоз вільно прохідний. Провести зонд ендоскопічним способом в привідну петлю виявилось технічно неможливим. Встановлено зонд у відвідну петлю кишки та розпочате ентеральне харчування з повним виключенням перорального. Протягом слідуючих п’яти діб діаметр привідної петлі поступово зменшився до 3,5 см. За даними рентгенологічного дослідження: шлунок невеликих розмірів, евакуація контрасту в тонку кишку вільна. Видалений назоінтестінальний зонд, хвора переведена на пероральне харчування. На 18 ПОД пацієнтка виписана з клініки в задовільному стані.

В даному випадку ЗЕШ виникла внаслідок синдрому привідної петлі через технічну помилку чи її перегин в області кута гастроентероанастомозу. Прогресуюча внутрішньокишкова гіпертензія могла стати причиною неспроможності панкреатико- та гепатикоеюноанастомозу. Тимчасове переведення хворої на ентеральне харчування через назоєюнальний зонд сприяло декомпресії привідної петлі кишки і, тим самим, дозволило запобігти розвитку цих ускладнень. Це спостереження наштовхнуло на думку про доцільність формування Браунівського співустя між привідною та відвідною петлями гастроентероанастомозу з метою профілактики синдрому привідної петлі як однієї з можливих причин розвитку ЗЕШ.

Виникнення гнійно-інфекційних ускладнень зі сторони післяопераційної рани відмічено у 5 (8,3%) хворих.

Тривалість перебування у стаціонарі склала в середньому 13,1±4,1 діб. Слід зазначити, що в умовах роботи клініки цей критерій ефективності роботи носить суб'єктивний характер. Віддаленість місця проживання більшості пацієнтів, відсутність чіткої логістики доставки та належного медичного нагляду вдома робили неможливою виписку із стаціонару в заявлені терміни. Частота реадмісії склала 1,7%. Один пацієнт був повторно госпіталізований через 2 тижні після виписки з гіпертермією нез'ясованого генезу, купованої консервативними заходами.

3.3. Статистичний аналіз взаємозв'язку імплементації програми прискореного відновлення та розвитком післяопераційних ускладнень

Для аналізу впливу ускладнень на імплементацію програми прискореного відновлення були розподілені на три підгрупи, в залежності від наявності і ступеня важкості ускладнень. До першої підгрупи увійшло 44 пацієнти з неускладненим перебігом післяопераційного періоду, до другої - 13 пацієнтів з малими ускладненнями (I-II ступеня за Clavien-Dindo), до третьої - 3 пацієнта з великими ускладненнями (III ступеня за Clavien-Dindo). В кожній з підгруп був проаналізований ступінь імплементації програми та проведене порівняння за такими параметрами, як "активізація на 1 ПОД", "видалення НГЗ на 1 ПОД", "початок перорального харчування на ПОД 1", "видалення катетеру сечового міхура на 1 ПОД", "вживання твердої їжі на 4 ПОД", "припинення інфузійної терапії на 4 ПОД", "знеболення пероральними аналгетиками на 4 ПОД" та "видалення дренажів до 6 ПОД". Аналіз підгруп виявив значно вище сприйняття компонентів програми у пацієнтів з неускладненим перебігом післяопераційного періоду, тоді як у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями відмічено зменшення показників імплементації відповідно до їх важкості (рис. 3.2). Причому, якщо вплив "малих" ускладнень на імплементацію виявився

несуттєвим ($p > 0,05$), то “великі” ускладнення достовірно ($p < 0,05$) зменшували можливості застосування компонентів програми. За клінічним спостереженнями панкреатична фістула та ЗЕШ найчастіше були причиною відмови чи корекції програми, в той час гнійно-інфекційні ранові ускладнення не потребували суттєвої зміни лікувальної тактики.

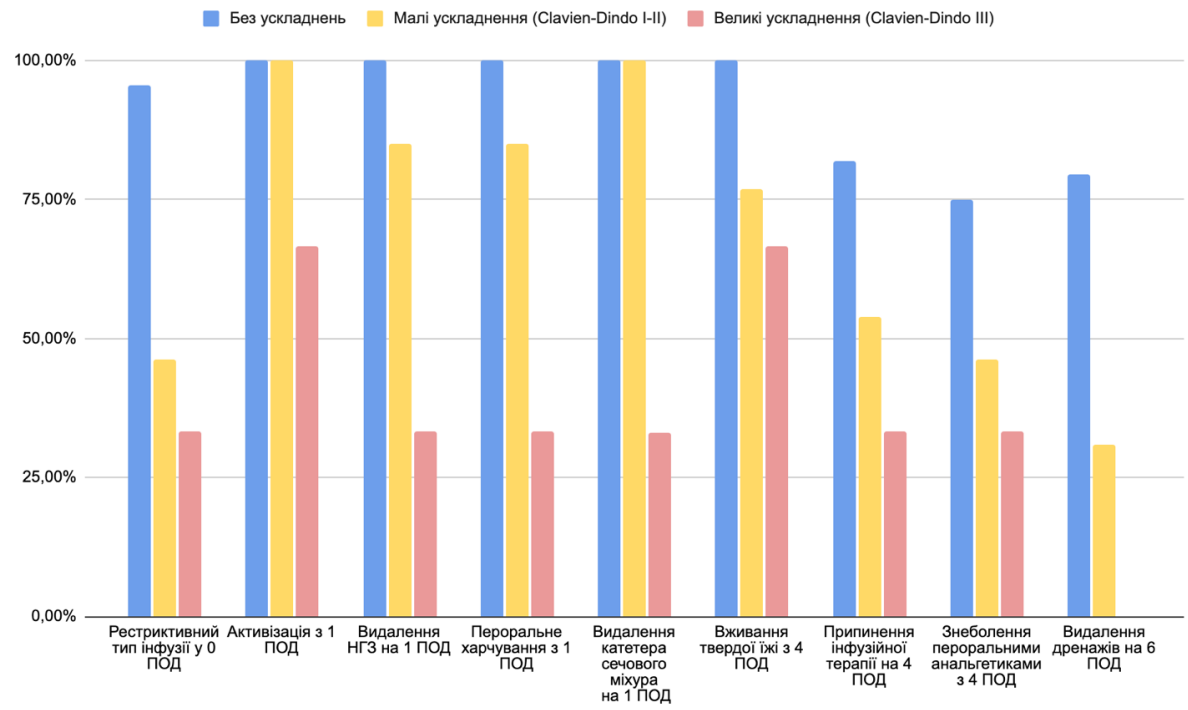


Рис. 3.2. Комплаєнс пунктів ERAS в післяопераційному періоді при неускладненому перебігу та при виникненні ускладнень.

Проведено уніваріантний аналіз асоційованості пунктів програми ERAS та частоти ускладнень в групі з недотриманням програми ERAS у порівнянні з групою, що дотримувалась програми ERAS (шляхом побудови таблиць спряженості зі статичною оцінкою різниці між групами та визначення вірогідності виявлення ускладнень (відношення шансів OR (95% ДІ). Наявність статистично значимої різниці між групами свідчить про асоційованість відповідних пунктів програми та факту виявлення ускладнень.

Робочою гіпотезою стало припущення, що недотримання програми ERAS може бути зумовлене розвитком ускладнень, чи навпаки, недотримання програми ERAS може сприяти збільшенню частоти ускладнень (асоційованість вказаних параметрів). Наявність ускладнень не завжди виявляє причинно-наслідкові зв'язки з порушенням параметрів програми, але в групі пацієнтів, що не дотримувались програми ERAS частота ускладнень (асоційованість з ускладненнями) була значно вищою, ніж в групі з дотриманням програми. Статистично значима різниця виявлена за рядом параметрів. "Видалення НГЗ на1 ПОД" – 75% випадків співпадають з наявністю ускладнень, тоді як в групі без порушень програми ERAS ускладнення виявляли тільки у 16,1% пацієнтів (p=0.004). Аналогічні результати характерні і для показника "пероральне харчування з 1 ПОД". Для цих параметрів оцінка відношення шансів складає OR=15,7 (1,46-168,1), що можна трактувати як вірогідність виявлення ускладнень в групі з недотриманням програми ERAS за вказаними параметрами вища у 15,7 рази, ніж в групі з дотриманням програми. Недотримання компонента "вживання твердої їжі на 4 ПОД" у 60,0% випадків співпадає з наявністю ускладнень лікування, тоді як при відсутності порушень ускладнення виявляються тільки у 8,0% пацієнтів (оцінка відношення шансів OR= 17,3 (3,39-87,7), p<0,001). Наведені вище компоненти програми є найбільш чутливими до наявності ускладнень. Дещо менша, проте також статистично значима залежність з наявністю ускладнень притаманна параметрам "припинення інфузійної терапії 4 ПОД" (OR= 7,0 (1,43-34,3), p<0,009) та "знеболення пероральними анальгетиками з 4 ПОД" (OR= 7,0 (1,21-40,1), p<0,016).

Інші параметри програми ERAS не виявили статистично значимої різниці за частотою виникнення ускладнень і дотриманням програми, проте зберігають спільну тенденцію до асоційованості вказаних чинників – вищої частоти поєднання клінічних ускладнень в групі з порушенням параметрів програми. Такі параметри програми ERAS як "видалення дренажів на 6 ПОД", "видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД", "активізація 1 ПОД" та "рестриктивний тип

інфузії у 0 ПОД" виявили меншу чутливість до наявності ускладнень, проте вірогідність їх розвитку зберігалась (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Аналізу зворотного впливу ускладнень на імплементацію програми прискореного відновлення

Компоненти програми ERAS	Частота ускладнень в групах		OR (95% ДІ)	p
	Недотримання програми	Дотримання програми		
Рестриктивний тип інфузії	1/2 (50,0%)	6/58 (10,3%)	8,7 (0,48-157,2)	p=0,086
Активізація на 1 ПОД	1/2 (50,0%)	14/58 (24,1%)	3,1 (0,18-53,6)	p=0,406
Видалення НГЗ на 1 ПОД	3/4 (75,0%)	9/56 (16,1%)	15,7 (1,46-168,1)	p=0,004*
Пероральне харчування з 1 ПОД	3/4 (75,0%)	9/56 (16,1%)	15,7 (1,46-168,1)	p=0,004*
Видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД	1/2 (50,0%)	13/58 (22,4%)	3,5 (0,20-59,2)	p=0,364
Вживання твердої їжі з 4 ПОД	6/10 (60,0%)	4/50 (8,0%)	17,3 (3,39-87,7)	p<0,001*
Припинення інфузійної терапії на 4 ПОД	5/15 (33,3%)	3/45 (6,7%)	7,0 (1,43-34,3)	p=0,009*
Знеболення пероральними анальгетиками з 4 ПОД	5/19 (26,3%)	2/41 (4,9%)	7,0 (1,21-40,1)	p=0,016*
Видалення дренажів на 6 ПОД	3/36 (8,3%)	1/24 (4,2%)	2,1 (0,20-21,4)	p=0,526

OR (95% ДІ) – відносний ризик (відношення шансів) виявлення ускладнень.

Таким чином, за результатами клінічного дослідження та статистичного аналізу можна зробити висновок, що розвиток ускладнень в післяопераційному періоді очевидно спричиняє неможливість застосування ряду компонентів програми і, в першу чергу, виконання програми перорального харчування. Це свідчить про необхідність пошуку способу реконструкції при ПД, найбільш сприятливого для імплементації програми прискореного відновлення.

3.4. Порівняльний аналіз показників імплементації програми прискореного відновлення в I та II групах пацієнтів

При порівнянні показників імплементації окремих пунктів програми ERAS встановлено зростання їх значень у групі пацієнтів II групи.

Завдання передопераційного періоду (консультування пацієнта, відмова від підготовки товстого кишківника, відмова від голодування) виконані у всіх пацієнтів обох груп.

Епідуральна анестезія не застосована у 51 (85,0%) хворих I групи та 4 пацієнтів (12,5%) II групи через наявність однакових протипоказів. В процентному співвідношенні кількість випадків, коли довелося відмовитися від застосування епідуральної анестезії, практично в групах не відрізнялась.

Октреотид чи його аналоги застосували у 23 (38,3%) пацієнтів I та у 11 (34,4%) II групи при вирахованому ризику виникнення панкреатичної нориці понад 6 балів.

В обох групах під час операції інфузійна терапія проводилася в режимі “білянульового” балансу, за середнім показником об’єму інфузії відмінності не було. В II групі пацієнтів гемотрансфузію не проводили через відсутність показів (в I групі – в 1 (1,7%) випадку).

Всі пацієнти II групи були переведені із ВРІТ в хірургічне відділення на 1 ПОД і їх активізація відбувалася згідно програми.

На 1 ПОД катетер сечового міхура видалений у 58 (96,7%) пацієнтів I групи. Цей пункт програми (видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД) в II

групі пацієнтів був реалізований на 100 %. Необхідності в повторній катетеризації сечового міхура не виникло ні в одному випадку.

В ІІ групі пацієнтів в післяопераційному періоді зменшилася частота застосування наркотичних анальгетиків - з 20,0% до 12,5%, але різниця була несуттєвою (p>0,05). Також в ІІ групі у відносно більшій кількості випадків на 4 ПОД вдалося перейти на знеболення пероральними анальгетиками.

У 50 (83,3%) хворих І групи і у 27(84,4%) ІІ групи інфузійну терапію повністю припинили на 4 ПОД. У 10 (16,7%) пацієнтів І групи та 7 (15,6%) ІІ групи в зв'язку з необхідністю корекції ускладнень чи недостатнім об'ємом перорального харчування вводили 800 – 1200 мл / добу збалансованого кристалоїдного розчину строком від 5 до 10 діб. В післяопераційному періоді 3 пацієнтам І групи проведено переливання 1-2 доз еритроцитарної маси, ще 3 пацієнтам – альбуміну. В ІІ групі пацієнтів в одному випадку було проведено переливання 1 дози еритроцитарної маси, ще в одному – 3 дози альбуміну.

У 56 (93,3%) хворих І групи після рентгенологічного контролю наявності пасажу із шлунка на 1 ПОД був видалений назогастральний зонд. У 4 (6,7%) пацієнтів була діагностована відсутність евакуації з шлунка, в зв'язку з чим НГЗ залишений на місці. Ще у 5 (8,3%) в зв'язку з явищами ЗЕШ виникла потреба в повторному встановленні НГЗ. ЗЕШ різного ступеня спостерігали у 9 (15,0%) хворих, що вимагало проведення ентерального харчування через назоєюнальний зонд. Таким чином, у 51 (85,0%) хворих І групи відновлення харчування відбувалося відповідно до програми без необхідності застосування інших способів нутритивной підтримки.

Слід зазначити, що в ІІ групі хворих був змінений підхід та критерії до видалення НГЗ: його видаляли в кінці операції перед екстубацією за умови, якщо об'єм виділень зі шлунку за час операції втручання не перевищував 300 мл. Тим не менше, рентгенологічний контроль пассажу по шлунково-кишковому тракту на 1 ПОД був обов'язковим. У всіх пацієнтів була визначена наявність евакуації контрасту із шлунка (у 8 (25%) - дещо сповільнена), що дозволило розпочати пероральне харчування по розробленій схемі. Поставленої мети – перехід на

вживання твердої їжі на 4 ПОД – досягнуто у 30 (93,7%) пацієнтів. В зв'язку з розвитком ЗЕШ в двох випадках (6,3%) проводилося ентеральне харчування через назоєюнальний зонд протягом 9 та 13 діб.

У процентному співвідношенні кількість пацієнтів в групах, яким проводили антибіотикотерапію, суттєво не відрізнялася - (48,3% в I групі та 40,6% в II).

Якщо хворих I групи дренажні трубки на шосту добу були видалені у 34 (56,7%), то в II групі це було зроблено до 6 ПОД у 22 (68,8%) (p>0,05). У 4 (12,5%) пацієнтів дренажі були видалені на 3 ПОД, у 5 (15,6%) – на 4 ПОД, у 6 (18,8%) – на 5 ПОД, у 7 (21,9%) – на 6 ПОД (рис. 3.3). Слід зазначити, що ускладнень, пов'язаних з раннім видаленням дренажних трубок (на 3-4 ПОД) з дотриманням визначених критеріїв не було. Навпаки, ПФ частіше виникала в випадках з довготривалим дренуванням без очевидної необхідності.

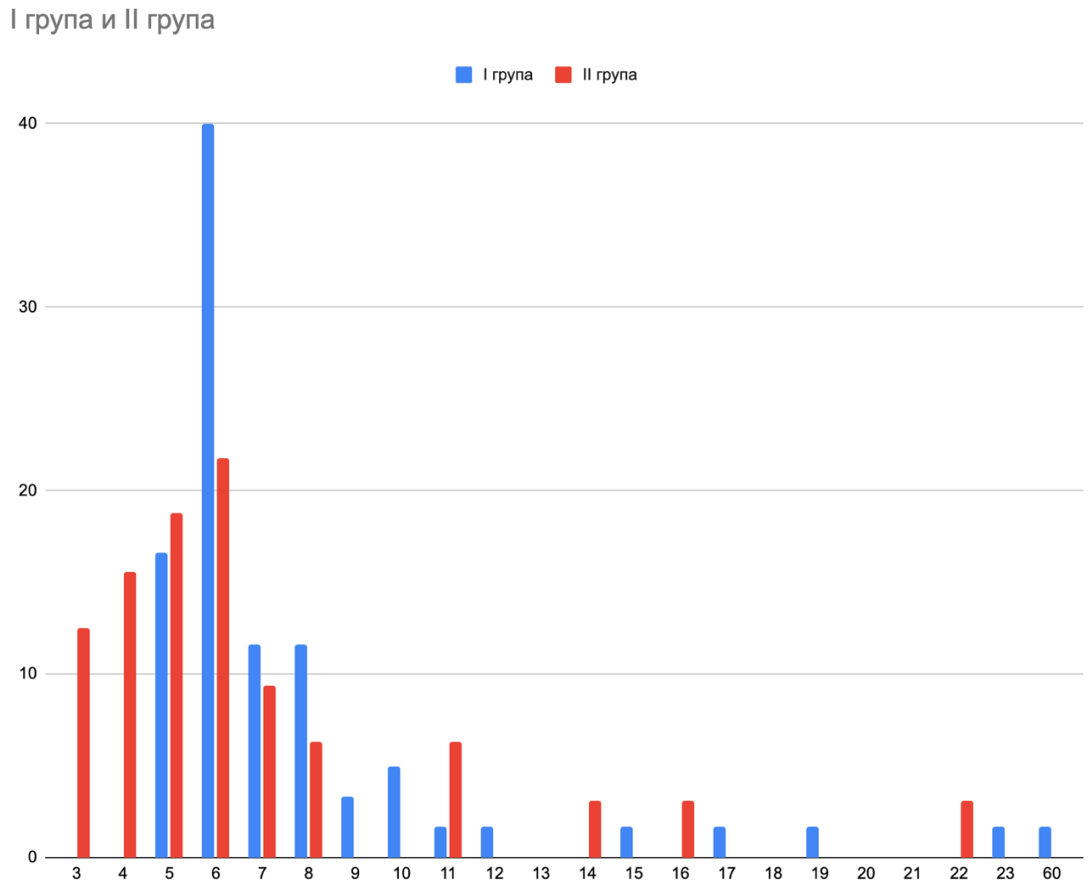


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів I та II груп за строками видалення дренажів черевної порожнини .

В загальному рівень імплементації програми під час операції становив 97,5% (в межах від 87,5% до 100%). Показники імплементації компонентів програми в післяопераційному період в II варіювали в межах від 68,8% до 100% (в середньому 92%).

При порівнянні показників імплементації окремих пунктів програми ERAS встановлено зростання їх значень у групі пацієнтів з формуванням Браунівського співустя (табл. 3.5). В таблиці приведені лише ті показники, які відрізнялись в групах.

Таблиця 3.5

Порівняння показників імплементації програми ERAS в групах

Параметри програми ERAS	Показник імплементації, кількість / %		P
	I група (60)	II група (32)	(χ^2)
Застосування епідуральної анестезії	51 / 85,0	28 / 87,5	0,743
Активізація 1 ПОД	58 / 96,7	32 / 100	0,296
Видалення НГЗ 1 ПОД	56 / 93,3	32 / 100	0,135
Пероральне харчування з 1 ПОД	56 / 93,3	32 / 100	0,135
Видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД	58 / 96,7	32 / 100	0,296
Вживання твердої їжі з 4 ПОД	51 /85,0	30 / 93,7	0,299
Застосування наркотичних анальгетиків	12 / 20,0	4 / 12,5	0,366
Припинення інфузійної терапії 4 ПОД	50 / 83,3	27 / 84,4	0,897
Знеболення пероральними анальгетиками з 4 ПОД	46/ 76,7	26 / 81,3	0,612
Видалення дренажів на 6 ПОД	34 / 56,7	22 / 68,8	0,258

Таким чином, у хворих з формуванням гастроентероанастомозу з Браунівським співустям спостерігали, хоча і несуттєве, але підвищення показників імплементації програми, зокрема тих, що стосувалися режиму відновлення перорального харчування.

Наводимо приклад типового перебігу післяопераційного періоду після ПД та реконструкції з формуванням гастроентероанастомозу з Браунівським співустям.

Пацієнтка Н., 55 років, госпіталізована зі скаргами на свербіж шкіри, пожовтіння шкірних покривів та склер, втрату апетиту, загальну слабкість. Вважала себе хворою протягом 2 тижнів.

За даними лабораторних аналізів – гемоглобін - 128 г/л, гематокрит – 36, еритроцити – $4,0 \cdot 10^{12}$, глюкоза 6,3 ммоль/л, загальний білок – 63,6 г/л, білірубін загальний – 155,6 мкмоль/л, прямий – 138,7 мкмоль/л, АЛАТ 56 Од/л, АСАТ 61 Од/л, К – 4,3 ммоль/л, Na – 139 ммоль/л, амілаза – 24 Од/л, сечовина 6,1 ммоль/л, креатинін 78,0 ммоль/л .

При обстеженні за даними КТ внутрішньопечінкові і позапечінкові жовчні протоки розширені, холедох розширений до 2 см, обривається на рівні голівки підшлункової залози. В голівці підшлункової залози по задній поверхні гачкоподібного відростка візуалізується негомогенне зниженої щільності з нечіткими контурами утворення розмірами 2,2х2,5х2,1 см. Вірсунгова протока розширена до 6 мм у тілі і хвості підшлункової залози. За даними МРТ визначались ознаки гіповаскулярного утвору голівки підшлункової залози, стеноз ампули протоків, ознаки низького обструктивного холестазу, вірсунгоектазії, перипортальної та портокавальної лімфаденопатії. За даними ЕГДФС – недостатність кардії, хронічний гастрит, вторинний дуоденіт.

Встановлений клінічний діагноз – Рак голівки підшлункової залози cT2NxM0 IB ст. Обтураційна жовтяниця.

Вважаючи на некритичний рівень гіпербілірубінемії виконання передопераційної декомпресії жовчних проток визнано недоцільним.

Передопераційна підготовка проведена відповідно до програми ERAS. Очистка кишківника та премедикація опіоїдними анальгетиками не проводились.

27.08.2019 р. виконане оперативне втручання в об'ємі панкреатодуоденектомія з формуванням панкретико-, гепатико- та гастроентероанастомозу з браунівським співустям між привідною та відвідною петлями тонкої кишки до гастроентероанастомозу.

Комбінована анестезія (загальна в поєднанні з епідуральною та штучною вентиляцією легень). Антибіотикопрофілактика проведена введенням 1 г цефазоліна за 40 хв до початку операції, повторно - через 4 години.

Інтраопераційна нормотермія була забезпечена використанням термостабілізуючого матрацу та обігрівача тіла з активним обдувом повітрям Bair Hugger M-750 (США), а також підігрітих інфузійних розчинів за допомогою водяної бані ВБ-8 (Україна) та аппарату "Ампир-01" (Білорусія).

Під час операції вводили нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг), ондансетрон 4 мг, пантопразол 40 мг, метоклопрамід 30 мг. Октреотид не вводили в зв'язку з низьким ризиком розвитку панкреатичної нориці (4 бали за шкалою ISGPF).

Загальний час операції - 320 хв, крововтрата - 200 мл. Об'єм інфузійної терапії (розчин Рінгер-Локка) склав 1800 мл. Гемотрансфузію не проводили. Об'єм шлункого вмісту по НГЗ за час операції – біля 250 мл. Зонд видалений.

На 1 ПОД день пацієнтку в компенсованому стані та стабільних показниках гемодинаміки переведено у відділення. За даними лабораторних аналізів – гемоглобін - 106 г/л, гематокрит – 32, еритроцити – $3{,}8 \cdot 10^{12}$, амілаза – 240 Од/л, білірубін загальний – 76 мкмоль/л. Виконано рентгенологічне дослідження пасажу по шлунково-кишковому тракту водорозчинного контрасту – кукса шлунка невеликих розмірів, містить мінімальну кількість рідини, евакуація контрасту в тонку кишку вільна, через 15 хвилин весь контраст в тонкій кишці (рис. 3.3. а,б).

а

б

Рис. 3.4. Рентгенологічне дослідження пассажу із шлунка на 1 ПОД після ПД: а) спорожнений шлунок; б) практично весь контраст в тонкій кишці.

Розпочато пероральне харчування в об’ємі 200 мл солодкого чаю та 2 галетних печива на добу. Знеболення проводилось за допомогою внутрішньовенного введення неопіоїдних анальгетиків та епідуральної анестезії. Завдання перебувати в вертикальному положенні 2 год на 1 ПОД виконано. На 2 ПОД об’єм перорального харчування збільшений до 500 мл на добу – нежирний бульйон, галетне печиво, солодкий чай, рідка каша та суп. Повторний рентгенологічний контроль пасажу водорозчинного контрасту був виконаний на третю післяопераційну добу – евакуація контрасту вільна. Пацієнту було дозволено вживати м’яку їжу в об’ємі до 1 л на добу, а з четвертої доби – звичайну дієту невеликими порціями 5-6 разів на добу. На 6 ПОД за відсутності виділень були видалені дренажі черевної порожнини.

За результатами патогістологічного дослідження – протокова аденокарцинома голівки підшлункової залози G2 з інвазією прилеглої жирової клітковини та всіх шарів стінки дванадцятипалої кишки, ампули Фатерового соска, з ознаками периневральної інвазії. В лімфовузлах 17 групи – метастаз аденокарциноми. Остаточний діагноз – Рак голівки підшлункової залози pT2 pN1 (1/24) M0 G2 IIB ст.

Пацієнтка була виписана на 9 ПОД в задовільному стані та рекомендацією проведення в подальшому поліхіміотерапії.

Це спостереження демонструє можливість повної імплементації компонентів програми прискореного відновлення та її ефективність в лікуванні хворих після ПД, зокрема при формуванні гастроентероанастомозу з Брауніївським співустям.

3.5. Результати застосування програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії при різних способах формування шлунково-кишкового співустя

Одержані результати в групах хворих порівнювалися за частотою загальних та специфічних ускладнень, а також тривалістю післяопераційного

перебування в стаціонарі.

Летальних випадків в досліджуваній групі не було.

В І групі пацієнтів ускладнення спостерігали у 16 (26,7%) пацієнтів, у 4 з них відзначили поєднання двох ускладнень, у 1 - 3. Їх загальна кількість склала 22. Серед 7 хворих з ускладненнями ІІ групи у 3 спостерігали два ускладнення. Кількість пацієнтів з ускладненнями (16 (26,7%) проти 7 (21,9%) та загальна кількість ускладнень (22 проти 10) була меншою у групі хворих с Брауніївським співустям порівняно з групою порівняння, але без достовірної різниці (p > 0,05). При аналізі ускладнень за важкістю за класифікацією Clavien-Dindo суттєвих відмінностей між групами також не виявлено. ПФ, ЗЕШ та інфекційні ускладнення склали основну частку в обох групах (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика результатів

Показники	І група (n=60)	ІІ група (n=32)	p
Смертність, n (%)	0	0	
Кількість пацієнтів з ускладненнями, n (%)	16 (26,7%)	7 (21,9%)	0,613
Кількість пацієнтів з ≥2 ускладненнями, n (%)	5 (8,3%)	3 (9,4%)	0,866
Загальна кількість та частота ускладнень, n (%)	22 (36,7%)	10 (31,3%)	0,603
Ступінь Clavien-Dindo, n (%)			
I	4 (18,2%)	2 (20%)	
II	15 (68,2%)	7 (70%)	0,957
III	3 / (13,6%)	1 (10%)	
Затримка евакуації зі шлунка, n (%)	9 (15,0%)	2 (6,3%)	0,218
Ступінь А	4	1	
Ступінь В	4	1	0,885
Ступінь С	1	-	

Панкреатична фістула, n (%)	7 (11,7%)	4 (12,5%)	0,907
Ступінь B	6	4	
Ступінь C	1		
Кровотеча, n (%)	1 (1,7%)	1 (3,1%)	0,648
Інфекційні ускладнення, n (%)	5 (8,3%)	3 (9,4%)	0,860
Реадмісія	1 (1,7%)	-	
Середній ліжкодень після операції, діб	13,1±4,1	12,6±5,2	0,655

В I групі хворих ЗЕШ різного ступеня важкості спостерігали у 9 (15,0%) хворих I групи, в II – у 2 (6,3%). Таким чином, частота ЗЕШ в II групі пацієнтів була більше, ніж в два рази меншою в порівнянні з I, але різниця не досягнула статистичної достовірності (p = 0,218). При цьому в I групі ЗЕШ ступеню А виникла у 4 пацієнтів, ступеню В - у 4, ступеню С - у 1, в II – по одному випадку ступеню А і В. Первинна ЗЕШ відмічена у 3 пацієнтів I групи, у пацієнтів II групи її не спостерігали. У більшості пацієнтів обох груп констатована наявність вторинної ЗЕШ, яка, як правило, супроводжувала ПФ. Це свідчить на користь того, що при появі симптомів ЗЕШ необхідно застосувати спеціальні методи дослідження для виключення внутрішньо-очеревинних скупчень чи інших ускладнень зі сторони панкреатикоєюноанастомозу. Ще в одному випадку ЗЕШ виникла на фоні синдрому привідної петлі кишки, що, можливо, було пов'язано з технічними помилками або кутоутворенням.

Частота ПФ в групах суттєво не відрізнялась (11,7% в I групі проти 12,5% в II, p>0,05), проте в II групі ПФ ступеню С не спостерігали. На відміну від випадку ПФ ступеню С в I групі, ускладненої зовнішньою кровотечею, в другій групі при виникненні подібного стану оперативне лікування не знадобилося. Кровотеча була зупинена консервативними засобами, оперативне втручання не знадобилося.

Суттєвої різниці в частоті гнійно-інфекційних ускладнень зі сторони післяопераційної рани в групах хворих не було (5 (8,3%) в I проти 3 (9,4%) в II, p = 0,860).

Тривалість перебування у стаціонарі між групами статистично не відрізнялась (13,1±4,1 діб в I групі проти 12,65,2 діб в II, p = 0,655). Слід зазначити, що більшість пацієнтів обох груп за клінічним станом могли бути виписані раніше. Їх госпіталізація були подовжена не з медичних причин, а через проблеми логістики чи відсутності належного кваліфікованого спостереження по місцю проживання. Але звертає на себе увагу, що в процентному співвідношенні в другій групі на 7-10 добу було виписано більше хворих, ніж в першій (53,1% проти 16,7%, p < 0,05) (рис. 3.5.).

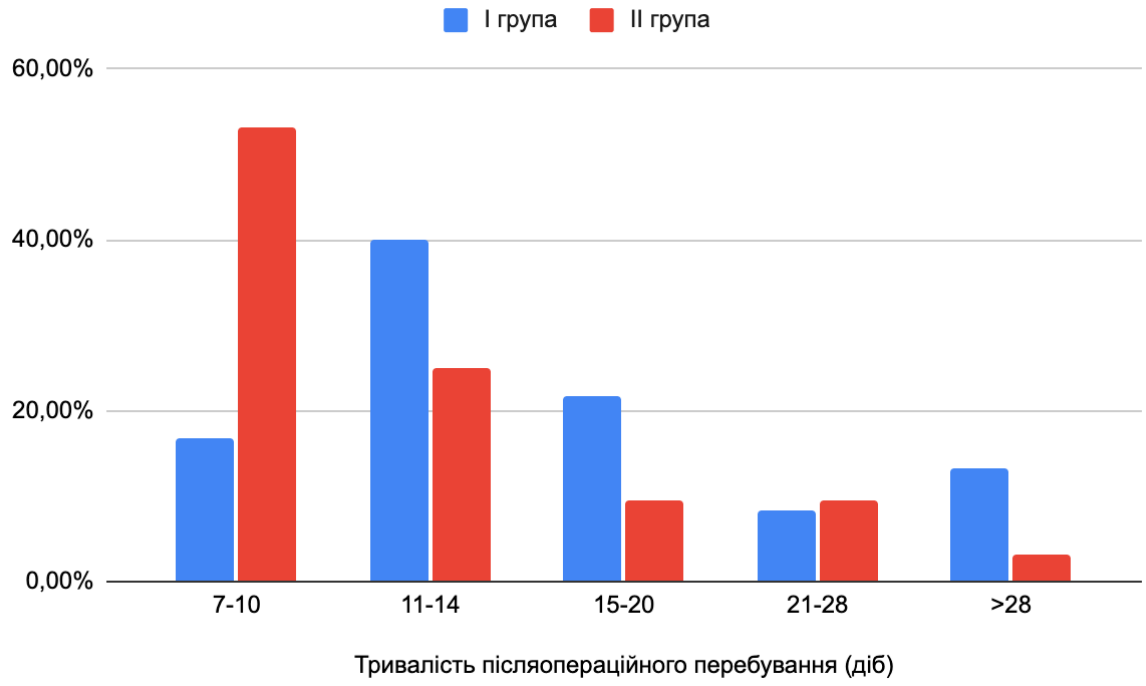


Рис. 3.5. Порівняння пацієнтів I та II груп за тривалістю перебування в стаціонарі після операції

Резюме. Таким чином, застосування програми прискореного відновлення у хворих при виконанні пакреатодуоденектомії продемонструвало високі можливості її імплементації. Застосування стандартизованої схеми надання

допомоги пацієнтам без ускладнень або з незначними ускладненнями є безпечним та ефективним, прискорює повернення нормальної функції, поліпшує післяопераційні результати та скорочує час госпіталізації.

Завдання програми прискореного відновлення в передопераційному періоді виконані у 100% пацієнтів, інтраопераційного - у 84,6 - 100%, післяопераційного - у 56,7% - 100%.

Головними причинами неможливості дотримання протоколу були післяопераційні ускладнення, розвиток яких потребував зміни лікувальної тактики.

Встановлено, що формування гастроентероанастозу з браунівським співустям при панкреатодуоденектомії є більш адаптованою методикою для застосування програми прискореного відновлення в порівнянні з реконструкцією за Child та дозволяє зменшити частоту ЗЕШ більше, ніж в два рази (з 15,0% до 6,3%, $p>0,05$).

РОЗДІЛ 5

Аналіз та узагальнення результатів

Панкреатодуоденектомія (ПД) залишається єдиним методом радикального лікування у хворих зі злоякісною патологією голівки підшлункової залози та периампулярної зони [50]. Протягом останніх десятиліть в спеціалізованих хірургічних центрах після ПД відзначено значне зниження летальності з 20-30% до 1-5%, однак кількість ранніх післяопераційних ускладнень, які є основною перешкодою на шляху одужання пацієнтів, залишається високою та досягає 30-60% [46, 149]. За даними Åkerberg D. et al. серед 1174 пацієнтів при загальному рівні ускладнень 61,1% найчастішими були ЗЕШ (24,4%), панкреатична фістула (18%), внутрішньочеревинний абсцес (12,4%), кровотеча (8,8%), інфікування рани (8,1%) та жовчна нориця (4,7%) [5].

Одним з напрямків сучасної хірургії є концепція прискореного відновлення після операції (ERAS) або fast-track хірургія, розроблена H. Kehlet в 1997 р. на основі системного аналізу патофізіологічних механізмів виникнення послеопераційних ускладнень [69]. Програма визначає характер і послідовність лікувальних заходів з моменту операції до виписки. Протоколи ERAS - це нова реалізація старого хірургічного принципу, висловленого Jolly D.W. в 1941 р.: "Показники одужання в абдомінальній хірургії в меншій мірі залежать від індивідуальних можливостей хірурга, ніж від інших факторів. Найважливішим серед них є система, а не хірург" [97].

Переваги ERAS доведені при багатьох хірургічних процедурах на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та колоректальній хірургії. Хоча програми ERAS при операціях на підшлунковій залозі існують вже більше десяти років, їх значення при виконанні ПД ще остаточно не встановлено. ПД - це тривала хірургічна процедура високого ризику з високою втратою крові і складної реконструкцією, вимагає формування множинних анастомозів, а це призводить

до високої частоти ускладнень і тривалого стаціонарного післяопераційного лікування, в тому числі і в клініках з великим об'ємом операцій [21].

Тим не менше, є ряд публікацій, які свідчать, що застосування програми ERAS при ПД призводять до еквівалентних або навіть кращих результатів за тривалістю післяопераційної госпіталізації, рівнями ускладнень, смертності та реадмісії без доказів шкоди в порівнянні з традиційним лікуванням [4, 12, 65, 84, 97, 102, 110, 165]. Деякі метааналізи показують, що впровадження програм ERAS дозволяє зменшити тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі без збільшення показників ускладнень і смертності [62]. У проведеному Kagedan D. J. і співавт. [65] в систематичному огляді 10 первинних досліджень показали, що протоколи ERAS в хірургії підшлункової залози призводять до еквівалентних або навіть кращих результатів з точки зору тривалості стаціонарного перебування, частоти ускладнень, смертності і повторної госпіталізації при порівнянні з традиційним лікуванням без доказів шкоди. Морган K.A. et al. вважають, що незважаючи на складність пацієнта та потенційну потребу в індивідуалізації медичної допомоги протоколи прискореного відновлення можуть бути цінними та ефективними при операціях високого ризику, в т.ч. і на підшлунковій залозі. Ретельне вивчення питання сприятиме більшому розумінню та удосконаленню протоколу для досягнення оптимального періопераційного догляду за пацієнтом із захворюванням підшлункової залози [97]. S. Koek, Ballal M. підтверджують, що постійний розвиток та удосконалення ERAS при ПД дасть можливість стандартизувати догляд, знизити захворюваність та витрати на охорону здоров'я [80].

Є свідчення про позитивний вплив програми прискореного відновлення і на віддалені результати. За даними Passeri M. et al. застосування протоколу ERAS при ПД призвело до значного поліпшення онкологічних результатів: загальна виживаність за 19 місяців була значно вищою для пацієнтів групи ERAS порівняно з пацієнтами групи порівняння (65% проти 39,8%; p= 0,003), а безрецидивна виживаність також була значно вищою за 19 місяців (50% проти 21,4%; p= 0,017) [106]. При цьому результати напряму залежали від ступені

відповідності програми: група пацієнтів з високим комплаєнсом мала загальну виживаність 80% проти 60% у групі з низьким рівнем, а показники безрецидивної виживаності - 70% проти 43% відповідно.

Однак, істотні відмінності в протоколах різних клінік ускладнюють об'єктивну оцінку і порівняння результатів. Дослідження показують значну неоднорідність змісту протоколів ERAS в хірургії підшлункової залози, в зв'язку з цим важко визначити справжній вплив програми ERAS на результати [31, 65, 72]. Вони стосуються майже всіх компонентів програми: термінів видалення НГЗ, сечового і епідурального катетера, дренажів черевної порожнини, початку і раціону перорального харчування, термінів переходу на вживання нормальної дієти і т. п.. Тому очевидною стала необхідність розробки уніфікованої універсальної програми, основаної на кращих рекомендаціях, що дало б змогу об’єктивно порівнювати результати та в перспективі запропонувати найкращі рекомендації [20].

У 2012 році міжнародна асоціація ERAS опублікувала 27 комплексних консенсусних рекомендацій на основі доказової медицини по періопераційному лікуванню пацієнтів при ПД [Lassen]. Програма ERAS - це структурована, мультимодальна, періопераційна стратегія, спрямована на зменшення хірургічного стресу та покращення функціональних можливостей пацієнтів та якості життя після операції. Вона визначає характер і послідовність лікувальних заходів з моменту операції до виписки і, таким чином, полегшує включення елементів доказової медицини в клінічну практику. Програма надає пацієнтові доопераційне інформування щодо його очікувань на післяопераційне відновлення, а також покроковий графік лікування пацієнтів для медичного персоналу. Цю програму слід вважати платформою для розробки та застосування повного уніфікованого протоколу ERAS.

Застосована нами програма прискореного відновлення після ПД базувалась на рекомендаціях ассоціації ERAS [81], за виключенням двох пунктів – “періопераційна іммунонутріція” та “ранові катетери і поперечна блокада черевної стінки”. До речі, нові рекомендації організації ERAS 2019 року не

містять пункту “періопераційна іммунонутріція”, застосування якого вважається недостатньо обгрунтованим [96].

Слід зазначити, що в більшості досліджень не вивчений комплаєнс компонентів програми ERAS і це не дозволяє в повній мірі оцінити її вплив на результати. Вивчення відповідності протоколу ERAS є ключовим елементом оцінки її успішності, і тому необхідний поточний аудит результатів для удосконалення самої програми [85]. Tankel J. [139] вважають, що майбутні дослідження повинні бути спрямовані на оцінку зв'язку між показниками імплементації та короткотерміновими післяопераційними результатами після структурованого впровадження стандартизованого шляху ERAS у багатоцентровому та перспективному дослідженні.

Крім того, до цього часу невідомо, які конкретні компоненти програми ERAS є найбільш важливими для досягнення поставленої мети. За даними Pineda-Solis K. et al. основними факторами, які найбільше корелювали зі скороченням тривалості лікування, були суворе дотримання балансу внутрішньовенної інфузії під час операції, раннє видалення катетеру сечового міхура, раннє споживання рідини і швидкий перехід до регулярної дієти [110].

В силу різних причин не у всіх випадках вдається досягти імплементації всіх компонентів програми прискореного відновлення, що позначається на її ефективності. Впровадження стандартного протоколу догляду не є простим і залежить від освіти пацієнтів, спілкування та співпраці з ними медичного персоналу, чіткого виконання плану лікування та кращих рекомендацій, основаних на доказовій базі, чіткої взаємодії хірургів та анестезіолога [107]. За даними Robertson N. et al. співвідношення пацієнтів, які досягли ключових цілей програми ERAS, склало: на 1 ПОД у 78% хворих був видалений назогастральний зонд і у 82% розпочато пероральное годування рідкою їжею; у 48% видалений сечовий катетер на 3 ПОД; 82% хворих на 3 ПОД переведені з відділення інтенсивної терапії; у 86% відзначена добра переносимість дієти; 84% були активізовані відповідно до плану, у 72% видалені дренажі на 5 ПОД. Показники смертності, частоти ускладнень і повторної госпіталізації склали 4%, 46% і 4%

відповідно, середня тривалість післяопераційної госпіталізації - 10 днів [115]. У дослідженні Kazama K. і співавт при застосувати програми ERAS при ПД отримали скорочення тривалості післяопераційного лікування, при цьому показники частоти ускладнень (51,4%), смертності (1,8%) і реадмісії (1,8%) істотно не відрізнялися від результатів при стандартному веденні хворих. Кількість пацієнтів, які досягли ключових цілей, за окремими параметрами склало: НГЗ на 1 ПОД видалений у 93,6% пацієнтів; пероральний прийом рідини на 2 ПОД розпочато у 94,5%; сечовий катетер на 3 ПОД видалений у 31,2%; толерантну дієту на 5 ПОД вживали 79,8%; 80,7% досягли цільових показників мобільності і у 37,6% пацієнтів видалені дренажі на 7 ПОД [68]. Braga M. et al. продемонстрували високий ступінь дотримання пунктів перед- і інтраопераційного протоколу ERAS - 84% -100%, в той же ж час в післяопераційному періоді їх вдалося досягти лише в 38% - 66% спостережень [21]. Williamsson C. et al. встановили, що в міру накопичення досвіду загальний рівень дотримання протоколу збільшився з 65% до 72% (p = 0,035), однак також відзначили труднощі з імплементацією пунктів програми в післяопераційному періоді. Якщо завдання перед- і інтраопераційного протоколу були виконані більше, ніж на 90%, то в післяопераційному періоді - нижче (48%), хоча з часом цей показник збільшився до 58% (p = 0,033) [159]. Автори зазначили, що у пацієнтів з високим рівнем дотримання протоколу був менший рівень ускладнень і коротший строк госпіталізації. Tankel J. повідомили, що при застосуванні програми ERAS в цілому 75,3% пацієнтів мали відхилення від протоколу, а 40,2% його не виконали в зв'язку з розвитком серйозних ускладнень [139]. В дослідженні Bai X. et al. імплементація елементів програми ERAS в перші три післяопераційні доби склала 95,2%, 68,5% та 71,0% відповідно. Із 16 елементів лише 6 були виконані у всіх пацієнтів групи ERAS, і тільки в одному випадку рівень відповідності був нижчим за 60% [12]. За даними Zouros E. et al. рівень імплементації кожного елемента протоколу ERAS варіював від 74,7% до 100%, причому у пацієнтів з неускладненим перебігом післяопераційного періоду показник був значно вище (87,5% проти 40,7%; P <0,001) [171]. Dai J. та

співавт. повідомили про те, що ключові елементи програми ERAS в періопераційному періоді вдалося реалізувати у 100% пацієнтів [34]. Слід зазначити, що програми авторів відрізняються від програми міжнародної організації ERAS [81] як за змістом, так і термінами їх реалізації.

В нашій роботі вивчені результати застосування програми прискореного відновлення, яка практично відповідає програмі організації ERAS. У дослідження включені 92 пацієнтів віком від 28 до 75 років, яким була виконана ПД з приводу доброякісної та злоякісної патології підшлункової залози та периампулярної зони за період з січня 2015 по серпень 2020 рр.. Це послідовна серія пацієнтів, яких лікували за програмою прискореного відновлення. У всіх хворих була виконана ПД з резекцією пілоруса та стандартною лімфаденектомією. З метою порівняння ефективності способів реконструкції пацієнти були поділені на дві групи. Першу групу (I – n=60) склали ретроспективно відібрані пацієнти за період з січня 2015 р. по грудень 2017 р., у яких реконструктивний етап полягав в послідовному формуванні панкреатико-, гепатико- та попередуободового гастроентероанастомозу на одній кишкової петлі за Child. В проспективне дослідження включені 32 пацієнти (II група), яким була виконана ПД з формуванням Браунівського співустя на відстані 15 см від гастроентероанастомозу за період з січня 2018 р. по серпень 2020 р. Два дренажі зазвичай проводили через контрапертури справа і поміщали під і над панкреатикоеюноанастомозом. Критеріями виключення були ПД з резекцією судин, зі збереженням пілоруса та панкреатогастростомією.

Між групами хворих не було достовірної різниці щодо віку, статі, індексу маси тіла, оцінки стану по шкалі ASA, характеру основної та супутньої патології, а також частоти біліарної декомпресії. Інтраопераційні параметри, такі як крововтрата, текстура підшлункової залози та діаметр головної панкреатичної протоки, також між групами достовірно не відрізнялись. У II групі (Braun) був дещо більший час операції (362 хв (275-540) проти 348,1 хв (240-540) в I, але різниця виявилася статистично не достовірною. Таким чином, групи хворих за основними характеристиками були однорідні.

Обмеженням нашого дослідження є те, що пацієнти не були рандомізованими, але програма ERAS застосовувалась у послідовної серії пацієнтів, які перенесли ПД. Більше того, пацієнти були зіставлені за кількома змінними, включаючи прогностичний бал, який задовільно передбачав виникнення основних післяопераційних ускладнень після ПД. Іншим обмеженням цього дослідження є те, що обсяг вибірки не дозволяв зважувати незалежний вплив окремих пунктів програми на показники одужання пацієнта.

Аналіз результатів продемонстрував високий рівень імплементації програми ERAS за більшістю параметрів. Завдання передопераційного періоду виконані у 100% пацієнтів, інтраопераційного - у 84,6 - 100%, післяопераційного - у 56,7% - 100%. В деяких випадках застосування елементів програми було неможливим через об'єктивні причини (наявність протипоказів чи технічні складнощі). В процесі роботи в II групі хворих вдалось покращити імплементацію ряду пунктів програми прискореного відновлення. Окремі елементи програми (видалення НГЗ та початок перорального харчування на 1 ПОД, активізація на 1 ПОД, видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД) в II групі пацієнтів були реалізовані на 100 %. А імплементацію ряду пунктів вдалося покращити. В процентному співвідношенні покращились показники виконання ряду цільових установок: зросла кількість пацієнтів, які перейшли та звичайну дієту на 4 ПОД (з 86,7% до 93,7%, $p>0,05$), зменшилася частота застосування наркотичних анальгетиків (з 20,0% до 12,5%, $p>0,05$), збільшилась кількість хворих, переведених на 4 ПОД на знеболення пероральними анальгетиками (з 76,7% до 81,3%, $p>0,05$), у відносно більшої кількості хворих дренажі були видалені до 6 ПОД (68,8% проти 56,7%, $p>0,05$). Одержане збільшення показників імплементації можна пояснити як накопиченням досвіду хірургічної бригади, так званої “кривої навчання”, так зміною хірургічної тактики. Відносне збільшення показників імплементації пунктів програми в II групі пацієнтів призвело до зменшення частоти ускладнень в порівнянні з I (26,7% до 21,9%, $p >0,05$) при відсутності післяопераційної смертності. При аналізі ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo суттєвих відмінностей між групами не виявлено.

Панкреатична фістула, ЗЕШ та інфекційні ускладнення склали основну частку в обох групах.

ЗЕШ різного ступеня важкості спостерігали у 9 (15,0%) хворих. В одному випадку ЗЕШ виник на фоні синдрому привідної петлі кишки до гастроентероанастозу, що можливо було зумовлено технічними помилками при формуванні гастроентероанастомозу чи кутоутворенням. Розвиток ускладнення вимагав проведення ентерального харчування через назоєюнальний зонд або мікроєюностому терміном від 4 до 21 доби. Ні в одному випадку не було необхідності в проведенні парентерального харчування. У 51 (85,0%) хворих відновлення харчування відбувалося відповідно до програми без необхідності застосування інших способів нутритивной підтримки. ПФ зафіксована у 7 (11,7%) хворих: ступеню В - у 6, ступеню С - у 1. Виникнення гнійно-інфекційних ускладнень відмічено у 5 (8,3%) хворих. Таким чином, у переважної більшості хворих застосування програми прискореного відновлення характеризується високими показниками імплементації та добрими найближчими післяопераційними результатами.

Головними причинами неможливості дотримання протоколу програми прискореного відновлення були післяопераційні ускладнення, а саме ЗЕШ будь-якого ступеню та панкреатична фістула ступеню В та С. Слід зазначити, що не у всіх випадках виникнення панкреатичної фістули розвивалася ЗЕШ, і це не дає можливості чітко відстежити причинно-наслідковий зв'язок між цими ускладненнями. А розвиток ЗЕШ незалежно від ступеню важкості потребував переходу з перорального на зондове ентеральне харчування. Малі ускладнення (I-II степені за класифікацію Clavien-Dindo) практично не впливали на імплементацію основних пунктів програми, лише потребували деякого розширення лікувальних консервативних заходів (подовжене дренування, антибіотикотерапія і т.п.). І навпаки, низький рівень комплаєнсу компонентів програми ERAS в післяопераційному періоді свідчив про виникнення ускладнень.

Для аналізу впливу ускладнень на імплементацію програми прискореного відновлення були розподілені на три підгрупи, в залежності від наявності і ступеня важкості ускладнень. До першої підгрупи увійшло 44 пацієнти з неускладненим перебігом післяопераційного періоду, до другої - 13 пацієнтів з малими ускладненнями (I-II ступеня за Clavien-Dindo), до третьої - 3 пацієнта з великими ускладненнями (III ступеня за Clavien-Dindo). В кожній з підгруп був проаналізований ступінь імплементації програми та проведене порівняння за такими параметрами, як “активізація на 1 ПОД”, “видалення НГЗ на 1 ПОД”, “початок перорального харчування на ПОД 1”, “видалення катетеру сечового міхура на 1 ПОД”, “вживання твердої їжі на 4 ПОД”, “припинення інфузійної терапії на 4 ПОД”, “знеболення пероральними аналгетиками на 4 ПОД” та “видалення дренажів до 6 ПОД”. Аналіз підгруп виявив значно вище сприйняття компонентів програми у пацієнтів з неускладненим перебігом післяопераційного періоду, тоді як у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями відмічено зменшення показників імплементації відповідно до їх важкості. Вплив “малих” ускладнень на імплементацію виявився несуттєвим ($p>0,05$), але “великі” ускладнення достовірно зменшували можливості застосування компонентів програми ERAS ($p < 0,05$). За клінічним спостереженнями панкреатична фістула та ЗЕШ найчастіше були причиною відмови чи корекції програми, в той час гнійно-інфекційні ускладнення не потребували суттєвої зміни лікувальної тактики.

Проведений уніваріантний аналіз асоційованості пунктів програми ERAS та частоти ускладнень в групах з дотриманням та недотриманням програми ERAS виявив значно вищу частоту ускладнень в групі з недотриманням програми. Найбільш чутливими до наявності ускладнень були такі компоненти програми як “видалення НГЗ на 1 ПОД” (OR 15,7; 95% ДІ 1,46-168,1; p=0,004*) “пероральне харчування з 1 ПОД” (OR 15,7; 95% ДІ 1,46-168,1; p=0,004) “вживання твердої їжі з 4 ПОД” (OR 17,3; 95% ДІ 3,39-87,7; p<0,001), “припинення інфузійної терапії 4 ПОД” (OR 7,0; 95% ДІ 1,43 - 34,3; p<0,009) та

“знеболення пероральними анальгетиками з 4 ПОД” (OR 7,0; 95% ДІ 1,21 - 40,1; p<0,016).

Статистично значимого впливу взаємозв’язку між ступінню імплементації інших компонентів програми ERAS (“видалення дренажів на 6 ПОД”, “видалення катетера сечового міхура на 1 ПОД”, “активізація 1 ПОД” та “рестриктивний тип інфузії у 0 ПОД”) та частотою ускладнень не виявлено, проте вони зберігають спільну тенденцію до асоційованості вказаних чинників.

Вочевидь, що програма ERAS не змінює прогностичних факторів ризику у пацієнтів, які перенесли ПД, таких як анатомія, текстура підшлункової залози та інтраопераційна крововтрата. Але існують свідчення того, що саме застосування програми прискореного відновлення позитивним чином впливає на частоту ЗЕШ після ПД. Morgan K.A. et al. отримали дані, що реалізація протоколу ERAS в хірургії підшлункової залози дозволила достовірно суттєво скоротити тривалість перебування в стаціонарі, вартість лікування та частоту ЗЕШ без збільшення показників ускладнень та реадмісії [97]. S. Koek, Ballal M. відмітили, що в процесі застосування програми ERAS значно зменшилась частота ЗЕШ - з 82,8% (до застосування ERAS) до 45,1% на ранній стадіїї ERAS (p <0,013) [80]. Sulzer J.K. et al. вважають, що цільове обмеження рідини при ПД має вирішальне значення для мінімізації анастомотичного набряку та сприяє зменшенню частоти ПФ та ЗЕШ [136].

Moris D. et al. відмітили, що в епоху протоколів ERAS в порівнянні з пацієнтами, яким проводили планову післяопераційну назо-гастральну декомпресію, у пацієнтів без неї була менша потреба в повторному введенні НГЗ, менший час до прийому перорального харчування та менша ймовірність тривалого перебування [98].

ЗЕШ є одним з найпоширеніших післяопераційних ускладнень після ПД, частота якого за різними даними складає 19 - 61% [50]. Розвиток ЗЕШ та затримка імплементації одного із ключових компонентів програми ERAS може негативним чином вплинути на її результати. Це ускладнення з неповністю з’ясованими причинами рідко загрожує життю, але значно збільшує дискомфорт

пацієнта, тривалість перебування в лікарні, вартість лікування та спричиняє затримку початку ад'ювантної терапії [64, 155].

Оскільки ЗЕШ неминуча у певної частки пацієнтів після панкреатодуоденектомії, необхідні заходи, в т.ч. хірургічного плану, щоб хоча б мінімізувати її частоту та негативний вплив на перебіг післяопераційного періоду. Починаючи з першого опису ЗЕШ після ПД Warshaw у 1985 р. докладено багато зусиль для поглиблення розуміння причин та механізмів розвитку цього ускладнення, але чітких відповідей не одержано.

Вважається, що спосіб реконструкції після ПД може впливати на частоту ЗЕШ, в зв’язку з чим робилися спроби мінімізувати ризик її виникнення застосуванням різних хірургічних технік. Вивчалися результати попереду- та позадуободової гастроентеростомії [18, 61], пілорус-резектуючої та пілорус-зберігаючої ПД [54, 83], гастроентеростомії по Bilroth II, Roux-en-Y та з анастомозом Брауна [45, 50, 77, 140], але висновки проведених досліджень суперечливі.

Формування міжкишкового співустя запропоноване Брауном 100 років назад при операції на шлунку. В останні роки спосіб почали використовувати як метод профілактики ЗЕШ при ПД. Теоретично, Браунівське співустя стабілізує привідну та відвідну петлі тонкої кишки до гастроентеростомії, зменшує натяг анастомозу. Гастроентероанастомоз в такій модифікації стає більш стабільним і має меншу схильність до перекручування та утворення кутів. Крім цього, через Браунівське співустя відводиться значна частина жовчі з привідної петлі, зменшуючи, таким чином ризик виникнення рефлюкс-гастриту [58, 164]. Schorn S. et al. вважають, що при наявності Браунівського анастомозу полегшується відтік панкреатичного соку та жовчі, що попереджує застій шлункового соку, зменшує тиск у привідній петлі тонкої кишки і, таким чином, зменшує ризик виникнення ЗЕШ та ПФ після ПД [121].

Однак результати досліджень, спрямованих на оцінку ефективності Браунівського анастомозу як засобу профілактики ЗЕШ після ПД, суперечливі. В опублікованих двох метааналізах автори дійшли висновку, що накладання

міжкишкового співустя при ПД сприяє зменшенню виникненню ЗЕШ та скороченню тривалості післяопераційного перебування в лікарні [59, 163]. Але дослідження, включені до цих метааналізів, були ретроспективними і не рандомізованими.

За даними систематичного огляду літератури, що включав одинадцять досліджень з загальною кількістю 1672 пацієнтів (1005 з анастомозом Брауна та 667 – без нього), Zhou Y. et al. показали, ентероентеростомія за Брауном при реконструкції після ПД статистично значуще сприяє зменшенню частоти та важкості ЗЕШ. Автори встановили, що формування міжкишкового співустя по Брауну було пов'язано зі статистично значущим зниженням загального рівня ЗЕШ та клінічно значущої ЗЕШ [169]. В рандомізованому дослідженні Dikmen K. et al. встановили, що період декомпресії шлунка НГЗ, тривалість госпіталізації, частота ЗЕШ, ПФ та загальний рівень захворюваності після ПД були значно нижчими при формуванні міжкишкового співустя по Брауну, ніж без нього (14 (29,8%) проти 6 (12,8%), p <0,05) [37]. Результати рандомізованого контрольованого дослідження Hwang H.K. et al., що включало по 30 пацієнтів у кожній групі свідчать про те, що загальний рівень ДГЕ був нижчим у групі хворих з формуванням анастомозу Брауна (26,7%), ніж в групі без нього (46,7%), але різниця не сягала статистично значущої різниці (P = 0,108). При багатовимірному аналізі гастроентеростомія без Браунівського анастомозу ідентифікована як незалежний фактор ризику розвитку клінічно значущої ЗЕШ [60].

Schorn S. et al. 2019 в систематичному огляді та метааналізі дійшли висновку, що формування Браунівського співустя при ПД сприяє зменшенню загальної частоти ускладнень (39,8% проти 52,9%), практично вдвічі частоти клінічно значущої ПФ (ступеня B та C) (9,8% проти 19,9%) та клінічно значущої ЗЕШ (ступеня B та C) (8,3% проти 18,7%) в порівнянні зі стандартною реконструкцією за Child. Hanna M.M. et al. при аналізі результатів ПД з резекцією пілоруса (subtotal stomach preserving PD) дійшли висновку, що єдиними методами, які зменшують частоту виникнення клінічно значущої ЗЕШ, було

формування попередуободового гастроентероанастомозу з реконструкцією за Billroth-II [121]. Vutukuru V.R. et al. в проспективному контрольованому рандомізованому дослідженні встановили, що формування ентероентеростомії по Брауну після ПД не виявило переваг в порівнянні зі стандартною реконструкцією за Child [147]. Різниці між групами в частоті ЗЕШ (33,93% проти 31,25%; p = 0,772) та ПФ (32,1% проти 31,25%; p = 0,421) не було. Аналогічно Fujieda H. et al. у рандомізованому контрольованому дослідженні не виявили суттєвих відмінностей в результатах між групами з формуванням анастомозу Брауна та без нього: частота ЗЕШ становила 20,6% та 29,4% відповідно (p = 0,401). За результатами багатоваріантного аналізу лише діаметр головної протоки підшлункової залози <5 мм визначили як незалежний фактор, що був суттєво пов'язаний з розвитком ЗЕШ [45]. Однак ці дані не можна інтерполювати на пацієнтів, яких лікують за програмою ERAS, тому що в післяопераційному періоді у них проводили традиційне лікування з ентеральним харчуванням через назоєюнальний зонд.

Робіт, присвячених вивченню результатів застосування програми ERAS у хворих після ПД з формуванням гастроентероанастомозу з анастомозом за Брауном нами не знайдено.

В нашому дослідженні при ПД з формуванням гастроентероанастомозу з Браунівським співустям зафіксоване зменшення більше, ніж в 2 рази (з 15,0% до 6,3%) частоти та важкості ЗЕШ, хоча різниця виявилась несуттєвою (p>0,05). З врахуванням обставин, що програма прискореного відновлення застосовувалась в обох групах хворих, зменшення частоти ЗЕШ слід вважати результатом виконання браунівського співустя. Випадків первинної ЗЕШ в II хворих не було, що свідчить про те, що ПД з формуванням гастроентероанастозу з Браунівським співустям є більш адаптованою методикою для успішного застосування програми прискореного відновлення.

Вважаємо, що запропоновані організацією ERAS керівні принципи забезпечують необхідну платформу, на основі якої необхідно вдосконалювати протокол періопераційного ведення пацієнтів при ПД. Ретельне вивчення

питання сприятиме більшому розумінню та удосконаленню програми для досягнення оптимального періопераційного догляду за пацієнтом із захворюванням підшлункової залози. Такий же підхід є доцільним і при виборі способу реконструкції при ПД. Повинен бути розроблений один оптимальний варіант, переваги якого були б доведені на основі доказової бази.

ВИСНОВКИ

1. Реалізація програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії характеризується високими показниками імплементації її компонентів до операції (100%), під час неї (84,6 - 100%), так в післяопераційному періоді (56,7% - 100%).

2. Застосування програми прискореного відновлення при панкреатодуоденектомії з реконструкцією за Child дозволяє пришвидшити строки реабілітації та покращити найближчі результати як за частотою загальних (36,7%), так і специфічних післяопераційних ускладнень – затримки евакуації із шлунка (15,0%) та панкреатичної фістули (11,7%).

3. Головними причинами неможливості дотримання протоколу прискореного відновлення є післяопераційні ускладнення, а саме затримка евакуації із шлунка будь-якого ступеню та панкреатична фістула ступеню В та С. У пацієнтів з малими ускладненнями (I-II степені за класифікацію Clavien-Dindo) принципи ранньої реабілітації можуть бути застосовані в повному обсязі.

4. Панкреатодуоденектомія з застосуванням при реконструкції Брауніського співустя сприяє покращенню імплементації програми прискореного відновлення в післяопераційному періоді та зменшенню частоти як загальних (з 36,7% до 31,3%, $p>0,05$), так і специфічних ускладнень (з 28,4% до 21,9%, $p>0,05$) та їх важкості.

5. Формування гастроентероанастозу з Брауніським співустям при панкреатодуоденектомії є більш адаптованою методикою для успішного застосування програми прискореного відновлення в порівнянні з реконструкцією за Child та дозволяє зменшити частоту затримки евакуації із шлунка більше, ніж в два рази (з 15,0% до 6,3%, $p>0,05$).

Список використаних джерел

1. Abu Hilal, M., Di Fabio, F., Badran, A., Alsaati, H., Clarke, H., Fecher, I. et al. (2013). Implementation of enhanced recovery programme after pancreatoduodenectomy: A single-centre UK pilot study. *Pancreatology*, *13*(1), 58-62. https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.11.312
2. Afaneh, C., Gerszberg, D., Slattery, E., Seres, D.S., Chabot, J.A., Kluger, M.D. (2015). Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 4(1), 58-62. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.08.07.
3. Affirul, A., Ahmad, M., Zamri, Z., Azlanudin, A., Hairol, O., & Razman, J. (2014). Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Implementation after Pancreaticoduodenectomy: Interim Result. *Middle-East Journal Of Scientific Research*, *21*(11), 2072-2079. https://doi.org/10.5829/idosi.mejsr.2014.21.11.84313
4. Aleassa, E., Anzlovar, N., & MorrisStiff, G. (2018). Single-Institution Outcomes of Enhanced Recovery after Surgery Protocol Implementation in Pancreaticoduodenectomy. *Journal Of The American College Of Surgeons*, *227*(4), S181. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.07.385
5. Åkerberg, D., Ansari, D., Bergenfeldt, M., Andersson, R., & Tingstedt, B. (2019). Early postoperative fluid retention is a strong predictor for complications after pancreatoduodenectomy. *HPB*, *21*(12), 1784-1789. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.05.003
6. Anderson, A., McNaught, C., MacFie, J., Tring, I., Barker, P., & Mitchell, C. (2003). Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care. *British Journal Of Surgery*, *90*(12), 1497-1504. https://doi.org/10.1002/bjs.4371

7. Andersson, R., Søreide, K., & Ansari, D. (2019). The Dilemma of Drains after Pancreatoduodenectomy: Still an Issue?. *Scandinavian Journal Of Surgery*, *109*(4), 359-361. https://doi.org/10.1177/1457496919866014
8. Ansorge, C., Lindström, P., Strömmer, L., Blomberg, J., Lundell, L., & Andrén-Sandberg, Å. et al. (2014). Assessing Surgical Quality: Comparison of General and Procedure-Specific Morbidity Estimation Models for the Risk Adjustment of Pancreaticoduodenectomy Outcomes. *World Journal Of Surgery*, *38*(9), 2412-2421. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2554-7
9. Are, C., Dhir, M., & Ravipati, L. (2011). History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB*, *13*(6), 377-384. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x
10. Atema, J., Eshuis, W., Busch, O., van Gulik, T., & Gouma, D. (2013). Association of preoperative symptoms of gastric outlet obstruction with delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *Surgery*, *154*(3), 583-588. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.006
11. Aoyama, T., Kazama, K., Murakawa, M., Yamaoku, K., Atsumi, Y., & Shiozawa, M. et al. (2016). An Institutional Experience of Introducing an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program for Pancreaticoduodenectomy. *International Surgery*, *101*(11-12), 542-549. https://doi.org/10.9738/intsurg-d-16-00002.1
12. Bai, X., Lu, F., Zhang, X., Li, G., Gao, S., & Lou, J. et al. (2016). The implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) program following pancreatic surgery in China. *HPB*, *18*, e449. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.181
13. Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., Fingerhut, A., Yeo, C., & Izbicki, J. et al. (2005). Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, *138*(1), 8-13. https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001
14. Bassi, C., Marchegiani, G., Dervenis, C., Sarr, M., Abu Hilal, M., & Adham, M. et al. (2017). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS)

definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, *161*(3), 584-591. https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014

15. Bassi, C., Molinari, E., Malleo, G., Crippa, S., Butturini, G., & Salvia, R. et al. (2010). Early Versus Late Drain Removal After Standard Pancreatic Resections. *Annals Of Surgery*, *252*(2), 207-214. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181e61e88
16. Balzano, G., Zerbi, A., Braga, M., Rocchetti, S., Beneduce, A., & Di Carlo, V. (2008). Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *British Journal Of Surgery*, *95*(11), 1387-1393. https://doi.org/10.1002/bjs.6324
17. Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H., Oxman, A., Kunz, R., & Brozek, J. et al. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal Of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 401-406. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
18. Bell, R., Pandanaboyana, S., Shah, N., Bartlett, A., Windsor, J., & Smith, A. (2015). Meta-analysis of antecolic versus retrocolic gastric reconstruction after a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *HPB*, *17*(3), 202-208. https://doi.org/10.1111/hpb.12344
19. Berberat, P., Ingold, H., Gulbinas, A., Kleeff, J., Müller, M., & Gutt, C. et al. (2007). Fast Track—Different Implications in Pancreatic Surgery. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *11*(7), 880-887. https://doi.org/10.1007/s11605-007-0167-2
20. Braga, M., Capretti, G., Pecorelli, N., Balzano, G., Doglioni, C., Ariotti, R., & Di Carlo, V. (2011). A Prognostic Score to Predict Major Complications After Pancreaticoduodenectomy. *Annals Of Surgery*, *254*(5), 702-708. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31823598fb
21. Braga, M., Pecorelli, N., Ariotti, R., Capretti, G., Greco, M., & Balzano, G. et al. (2014). Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *World Journal Of Surgery*, *38*(11), 2960-2966. https://doi.org/10.1007/s00268-014-2653-5

22. Bragg, D., El-Sharkawy, A., Psaltis, E., Maxwell-Armstrong, C., & Lobo, D. (2015). Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clinical Nutrition*, *34*(3), 367-376. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.016
23. Buanes, T. (2017). Role of surgery in pancreatic cancer. *World Journal Of Gastroenterology*, *23*(21), 3765. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3765
24. Buscemi, S., Damiano, G., Palumbo, V., Spinelli, G., Ficarella, S., & Monte, G. et al. (2015). Enteral Nutrition in Pancreaticoduodenectomy: A Literature Review. *Nutrients*, *7*(5), 3154-3165. https://doi.org/10.3390/nu7053154
25. Cao, Y., Gu, H., Huang, Z., Wu, Y., Zhang, Q., & Luo, J. et al. (2019). Impact of Enhanced Recovery After Surgery on Postoperative Recovery for Pancreaticoduodenectomy: Pooled Analysis of Observational Study. *Frontiers In Oncology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00687
26. Casado, M., Sánchez, F., Sastre, F., Cruchaga, P., & Cienfuegos, F. (2010). Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program. *Cirugía Española (English Edition)*, *87*(6), 378-384. https://doi.org/10.1016/s2173-5077(10)70185-x
27. Castelino, T., Fiore, J., Niculiseanu, P., Landry, T., Augustin, B., & Feldman, L. (2016). The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: A systematic review. *Surgery*, *159*(4), 991-1003. https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.11.029
28. Chaudhary, A., Barreto, S., Talole, S., Singh, A., Perwaiz, A., & Singh, T. (2015). Early Discharge After Pancreatoduodenectomy. *Pancreas*, *44*(2), 273-278. https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000254
29. Chielens L. (2017). Initiation of an enhanced recovery (ERAS) programme to improve outcome after pancreaticoduodenectomy. Dissertation of master of medicine in medicine ID: 202753460
30. Conlon, K., Labow, D., Leung, D., Smith, A., Jarnagin, W., & Coit, D. et al. (2001). Prospective Randomized Clinical Trial of the Value of Intraperitoneal

Drainage After Pancreatic Resection. *Annals Of Surgery*, *234*(4), 487-494. https://doi.org/10.1097/00000658-200110000-00008

31. Coolsen, M., van Dam, R., van der Wilt, A., Slim, K., Lassen, K., & Dejong, C. (2013). Systematic Review and Meta-analysis of Enhanced Recovery After Pancreatic Surgery with Particular Emphasis on Pancreaticoduodenectomies. *World Journal Of Surgery*, *37*(8), 1909-1918. https://doi.org/10.1007/s00268-013-2044-3
32. Coolsen, M., van Dam, R., Chigharoe, A., Olde Damink, S., & Dejong, C. (2014). Improving Outcome after Pancreaticoduodenectomy: Experiences with Implementing an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program. *Digestive Surgery*, *31*(3), 177-184. https://doi.org/10.1159/000363583
33. Courvoisier, T., Donatini, G., Faure, J., Danion, J., Carretier, M., & Richer, J. (2015). 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 In Surgery*, *67*(3), 305-309. https://doi.org/10.1007/s13304-015-0296-1
34. Dai, J., Jiang, Y., & Fu, D. (2017). Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy – A retrospective cohort study. *International Journal Of Surgery*, *39*, 176-181. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.089
35. Daniel, S., Thornblade, L., Mann, G., Park, J., & Pillarisetty, V. (2018). Standardization of perioperative care facilitates safe discharge by postoperative day five after pancreaticoduodenectomy. *PLOS ONE*, *13*(12), e0209608. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209608
36. Deng, X., Cheng, X., Huo, Z., Shi, Y., Jin, Z., & Feng, H. et al. (2017). Modified protocol for enhanced recovery after surgery is beneficial for Chinese cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Oncotarget*, *8*(29), 47841-47848. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18092

37. Dikmen, K., Bostanci, H., Kerem, M., Kelesoglu, Y., Buyukkasap, A., Gobut, H., & Emral, C. (2018). Braun anastomosis reduces the problem of delayed gastric emptying that occurs after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled study. *HPB*, *20*, S646. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.2255

38. Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P. (2004). Classification of Surgical Complications. *Annals Of Surgery*, *240*(2), 205-213. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

39. di Sebastiano, P., Festa, L., De Bonis, A., Ciuffreda, A., Valvano, M., Andriulli, A., & di Mola, F. (2010). A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbeck's Archives Of Surgery*, *396*(3), 345-351. https://doi.org/10.1007/s00423-010-0707-1

40. Eisenberg, J., Rosato, E., Lavu, H., Yeo, C., & Winter, J. (2015). Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: an Analysis of Risk Factors and Cost. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *19*(9), 1572-1580. https://doi.org/10.1007/s11605-015-2865-5

41. Ejaz, A., & He, J. (2017). Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: perspective from the United States. *Chinese Clinical Oncology*, *6*(1), 1-1. https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.01

42. Ellis, R., Gupta, A., Hewitt, D., Merkow, R., Cohen, M., & Ko, C. et al. (2019). Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection. *Journal Of Surgical Oncology*, *119*(7), 925-931. https://doi.org/10.1002/jso.25398

43. Eshuis, W., van Eijck, C., Gerhards, M., Coene, P., de Hingh, I., & Karsten, T. et al. (2014). Antecolic Versus Retrocolic Route of the Gastroenteric Anastomosis After Pancreatoduodenectomy. *Annals Of Surgery*, *259*(1), 45-51. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182a6f529

44. Fernández-del Castillo, C., Morales-Oyarvide, V., McGrath, D., Wargo, J., Ferrone, C., & Thayer, S. et al. (2012). Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, *152*(3), S56-S63. https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.022

45. Fujieda, H., Yokoyama, Y., Hirata, A., Usui, H., Sakatoku, Y., Fukaya, M., & Nagino, M. (2017). Does Braun Anastomosis Have an Impact on the Incidence of Delayed Gastric Emptying and the Extent of Intragastric Bile Reflux Following Pancreatoduodenectomy? - A Randomized Controlled Study. *Digestive Surgery*, *34*(6), 462-468. https://doi.org/10.1159/000455334

46. Gahagan, J., H Hanna, M., Moghadamyeghaneh, Z., Fazl Alizadeh, R., Nguyen, A., & Yamamoto, M. et al. (2018). An Analysis of Risk Factors, Timing of Complications and Readmission after Pancreaticoduodenectomy. *Journal Of Gastroenterology, Pancreatology & Liver Disorders*, *6*(2), 1-7. https://doi.org/10.15226/2374-815x/6/2/001121

47. Gaignard, E., Bergeat, D., Courtin-Tanguy, L., Rayar, M., Merdrignac, A., & Robin, F. et al. (2018). Is systematic nasogastric decompression after pancreaticoduodenectomy really necessary?. *Langenbeck's Archives Of Surgery*, *403*(5), 573-580. https://doi.org/10.1007/s00423-018-1688-8

48. Gaujoux, S., Cortes, A., Couvelard, A., Noullet, S., Clavel, L., & Rebours, V. et al. (2010). Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, *148*(1), 15-23. https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.12.005

49. Gavazzi, F., Ridolfi, C., Capretti, G., Angiolini, M., Morelli, P., & Casari, E. et al. (2016). Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterology*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12876-016-0460-1

50. Glowka, T., Webler, M., Matthaei, H., Schäfer, N., Schmitz, V., & Kalff, J. et al. (2017). Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth-II. *BMC Surgery*, *17*(1). https://doi.org/10.1186/s12893-017-0226-x

51. Grossi, S., Lin, A., Wong, A., Namm, J., Senthil, M., & Gomez, N. et al. (2019). Costs and Complications: Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy. *The American Surgeon*, *85*(12), 1423-1428. https://doi.org/10.1177/000313481908501242

52. Guay, J., Nishimori, M., & Kopp, S. (2016). Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, *2017*(1). https://doi.org/10.1002/14651858.cd001893.pub2

53. Gustafsson, U., Scott, M., Schwenk, W., Demartines, N., Roulin, D., & Francis, N. et al. (2012). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clinical Nutrition*, *31*(6), 783-800. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.013

54. Hackert, T., Probst, P., Knebel, P., Doerr-Harim, C., Bruckner, T., & Klaiber, U. et al. (2017). Pylorus resection does not reduce delayed gastric emptying (DGE) after partial pancreato-duodenectomy: a blinded randomized controlled trial (PROPP study, DRKS00004191). *Pancreatology*, *17*(3), S82-S83. https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.05.260

55. Hall, T., Dennison, A., Bilku, D., Metcalfe, M., & Garcea, G. (2012). Enhanced recovery programmes in hepatobiliary and pancreatic surgery: a systematic review. *The Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England*, *94*(5), 318-326. https://doi.org/10.1308/003588412x13171221592410

56. Hanna, M., Gadde, R., Allen, C., Meizoso, J., Sleeman, D., & Livingstone, A. et al. (2016). Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal Of Surgical Research*, *202*(2), 380-388. https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.053

57. Herrera Cabezón, J., Sánchez Acedo, P., Tarifa Castilla, A., & Zazpe Ripa, C. (2018). Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy: a Roux-en-Y gastrojejunostomy vs Billroth II gastrojejunostomy randomized study. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, *111*. https://doi.org/10.17235/reed.2018.5744/2018

58. Hochwald, S., Grobmyer, S., Hemming, A., Curran, E., Bloom, D., & Delano, M. et al. (2010). Braun enteroenterostomy is associated with reduced delayed gastric emptying and early resumption of oral feeding following

pancreaticoduodenectomy. *Journal Of Surgical Oncology*, n/a-n/a. https://doi.org/10.1002/jso.21490

59. Huang, M., Li, M., Mao, J., & Tian, B. (2015). Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying: A systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Surgery*, *23*, 75-81. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.09.038
60. Hwang, H., Lee, S., Han, D., Choi, S., Kang, C., & Lee, W. (2016). Impact of Braun anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *Journal Of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, *23*(6), 364-372. https://doi.org/10.1002/jhbp.349
61. Imamura, M., Kimura, Y., Ito, T., Kono, T., Nobuoka, T., Mizuguchi, T., & Takemasa, I. (2016). Effects of antecolic versus retrocolic reconstruction for gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, *16*(4), S129. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.463
62. Ji, H., Zhu, W., Wei, Q., Wang, X., Wang, H., & Chen, Q. (2018). Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis. *World Journal Of Gastroenterology*, *24*(15), 1666-1678. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i15.1666
63. Joliat, G., Sauvain, M., Petermann, D., Halkic, N., Demartines, N., & Schäfer, M. (2018). Surgical site infections after pancreatic surgery in the era of enhanced recovery protocols. *Medicine*, *97*(31), e11728. https://doi.org/10.1097/md.0000000000011728
64. Jung, J., Zenati, M., Dhir, M., Zureikat, A., Zeh, H., Simmons, R., & Hogg, M. (2018). Use of Video Review to Investigate Technical Factors That May Be Associated With Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surgery*, *153*(10), 918. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2089
65. Kagedan, D., Ahmed, M., Devitt, K., & Wei, A. (2015). Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence. *HPB*, *17*(1), 11-16. https://doi.org/10.1111/hpb.12265

66. Karunakaran, M., Barreto, S., Singh, M., Kapoor, D., & Chaudhary, A. (2020). Deviations from a clinical pathway post pancreatoduodenectomy predict 90-day unplanned re-admission. *Future Oncology*. https://doi.org/10.2217/fon-2020-0120

67. Kawai, M., Tani, M., Hirono, S., Miyazawa, M., Shimizu, A., Uchiyama, K., & Yamaue, H. (2011). Pylorus Ring Resection Reduces Delayed Gastric Emptying in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Annals Of Surgery*, *253*(3), 495-501. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31820d98f1

68. Kazama, K., Aoyama, T., Murakawa, M., Yamaoku, K., Atsumi, Y., & Kanazawa, A. et al. (2016). Safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in the patients underwent pancreaticoduodenectomy for hepatobiliary and pancreatic malignancy. *Journal Of Clinical Oncology*, *34*(4_suppl), 338-338. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.338

69. Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal Of Anaesthesia*, *78*(5), 606-617. https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606

70. Kehlet, H., & Wilmore, D. (2008). Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Annals Of Surgery*, *248*(2), 189-198. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31817f2c1a

71. Kehlet, H. (2011). Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's Archives Of Surgery*, *396*(5), 585-590. https://doi.org/10.1007/s00423-011-0790-y

72. Kelliher, L., Jones, C., & Fawcett, W. (2015). Enhanced recovery for gastrointestinal surgery. *BJA Education*, *15*(6), 305-310. https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv004

73. Kennedy, E., Rosato, E., Sauter, P., Rosenberg, L., Doria, C., & Marino, I. et al. (2007). Initiation of a Critical Pathway for Pancreaticoduodenectomy at an Academic Institution—the First Step in Multidisciplinary Team Building. *Journal Of The American College Of Surgeons*, *204*(5), 917-923. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.057

74. Kennedy, E., Grenda, T., Sauter, P., Rosato, E., Chojnacki, K., & Rosato Jr, F. et al. (2009). Implementation of a Critical Pathway for Distal Pancreatectomy at an Academic Institution. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *13*(5), 938-944. https://doi.org/10.1007/s11605-009-0803-0

75. Kent, T., Sachs, T., Callery, M., & Vollmer, C. (2013). The burden of infection for elective pancreatic resections. *Surgery*, *153*(1), 86-94. https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.03.026

76. Kimura, W., Miyata, H., Gotoh, M., Hirai, I., Kenjo, A., & Kitagawa, Y. et al. (2014). A Pancreaticoduodenectomy Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Single-Race Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System. *Annals Of Surgery*, *259*(4), 773-780. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000263

77. Klaiber, U., Probst, P., Knebel, P., Contin, P., Diener, M., Büchler, M., & Hackert, T. (2015). Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *British Journal Of Surgery*, *102*(4), 331-340. https://doi.org/10.1002/bjs.9703

78. Kleive, D., Sahakyan, M., Labori, K., & Lassen, K. (2019). Nasogastric Tube on Demand is Rarely Necessary After Pancreatoduodenectomy Within an Enhanced Recovery Pathway. *World Journal Of Surgery*, *43*(10), 2616-2622. https://doi.org/10.1007/s00268-019-05045-4

79. Kobayashi, S., Ooshima, R., Koizumi, S., Katayama, M., Sakurai, J., & Nakano, H. et al. (2013). Perioperative care with fast-track management in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*, *13*(4), S64-S65. https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.244

80. Koek, S., & Ballal, M. (2018). Establishing ERAS in pancreaticoduodenectomy in a tertiary centre: A 9-year retrospective analysis. *HPB*, *20*, S201-S202. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.065

81. Lassen, K., Coolsen, M., Slim, K., Carli, F., de Aguilar-Nascimento, J., & Schäfer, M. et al. (2012). Guidelines for perioperative care for

pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clinical Nutrition*, *31*(6), 817-830. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.011

82. Lassen, K., Kjæve, J., Fetveit, T., Tranø, G., Sigurdsson, H., Horn, A., & Revhaug, A. (2008). Allowing Normal Food at Will After Major Upper Gastrointestinal Surgery Does Not Increase Morbidity. *Annals Of Surgery*, *247*(5), 721-729. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31815cca68
83. Li, W., Liu, X., Yang, C., Fu, L., Liang, P., & Ju, J. (2019). No increase in delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of RCTs. *Int J Clin Exp Med*, *12*(8), 9659-9669.
84. Linares, J., Estrada Quiroz, J., Gómez, C., Dávila Martínez, D., Palacios Rodríguez, O., & Sánchez Zapata, P. (2019). Analysis of complications after Whipple's procedure using ERAS protocols. *Colombian Journal Of Anesthesiology*, *47*(4), 219-225. https://doi.org/10.1097/cj9.0000000000000140
85. Ljungqvist, O., Francis, N., & Urman, R. (2020). *Enhanced Recovery After Surgery* (1st ed.). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33443-7
86. Lobo, D. (2009). Fluid Overload and Surgical Outcome. *Annals Of Surgery*, *249*(2), 186-188. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318197bdfc
87. Loos, M., Strobel, O., Legominski, M., Dietrich, M., Hinz, U., & Brenner, T. et al. (2018). Postoperative pancreatic fistula: Microbial growth determines outcome. *Surgery*, *164*(6), 1185-1190. https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.07.024
88. Mahvi, D., Pak, L., Bose, S., Urman, R., Gold, J., & Whang, E. (2019). Fast-Track Pancreaticoduodenectomy: Factors Associated with Early Discharge. *World Journal Of Surgery*, *43*(5), 1332-1341. https://doi.org/10.1007/s00268-019-04916-0
89. Malleo, G., Crippa, S., Butturini, G., Salvia, R., Partelli, S., & Rossini, R. et al. (2010). Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of

Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB*, *12*(9), 610-618. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00203.x

90. Marcon, F., Prasad, P., Kalisvaart, M., Dasari, B., Marudanayagam, R., & Muiesan, P. et al. (2018). Perioperative outcomes of fast track pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB*, *20*, S626. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.2200
91. Martin, A., Narayanan, S., Turrentine, F., Bauer, T., Adams, R., & Zaydfudim, V. (2018). Pancreatic duct size and gland texture are associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy but not after distal pancreatectomy. *PLOS ONE*, *13*(9), e0203841. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203841
92. McClave, S., Taylor, B., Martindale, R., Warren, M., Johnson, D., & Braunschweig, C. et al. (2016). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition*, *40*(2), 159-211. https://doi.org/10.1177/0148607115621863
93. McMillan, M., & Vollmer, C. (2014). Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. *Langenbeck's Archives Of Surgery*, *399*(7), 811-824. https://doi.org/10.1007/s00423-014-1220-8
94. McMillan, M., Malleo, G., Bassi, C., Allegrini, V., Casetti, L., & Drebin, J. et al. (2017). Multicenter, Prospective Trial of Selective Drain Management for Pancreatoduodenectomy Using Risk Stratification. *Annals Of Surgery*, *265*(6), 1209-1218. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001832
95. Mehta, V., Fisher, S., Maithel, S., Sarmiento, J., Staley, C., & Kooby, D. (2013). Is It Time to Abandon Routine Operative Drain Use? A Single Institution Assessment of 709 Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *Journal Of The American College Of Surgeons*, *216*(4), 635-642. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.040
96. Melloul, E., Lassen, K., Roulin, D., Grass, F., Perinel, J., & Adham, M. et al. (2020). Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World*

Journal Of Surgery, *44*(7), 2056-2084. https://doi.org/10.1007/s00268-020-05462-w

97. Morgan, K., Lancaster, W., Walters, M., Owczarski, S., Clark, C., McSwain, J., & Adams, D. (2016). Enhanced Recovery After Surgery Protocols Are Valuable in Pancreas Surgery Patients. *Journal Of The American College Of Surgeons*, *222*(4), 658-664. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.036

98. Moris, D., Lim, J., Shah, K., Blazer, D., Lidsky, M., Allen, P., & Zani, S. (2019). Empiric nasogastric decompression after pancreaticoduodenectomy is not necessary. *HPB*, *21*, S175. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.320

99. Navez, J., Hubert, C., Dokmak, S., Frick De La Maza, I., Tabchouri, N., & Benoit, O. et al. (2019). Early Versus Late Oral Refeeding After Pancreaticoduodenectomy for Malignancy: a Comparative Belgian-French Study in Two Tertiary Centers. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *24*(7), 1597-1604. https://doi.org/10.1007/s11605-019-04316-8

100. Nikfarjam, M., Weinberg, L., Low, N., Fink, M., & Muralidharan, V. (2013). A fast track recovery program significantly reduces hospital length of stay following uncomplicated pancreaticoduodenectomy. *J Pancreas (Online)*, *14*(1), 63-70. https://doi.org/10.6092/1590-8577/1223

101. Noorani, A., Rangelova, E., Del Chiaro, M., Lundell, L., & Ansorge, C. (2016). Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery: Analysis of Factors Determinant for the Short-term Outcome. *Frontiers In Surgery*, *3*. https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00025

102. Nussbaum, D., Penne, K., Stinnett, S., Speicher, P., Cocieru, A., & Blazer, D. et al. (2015). A standardized care plan is associated with shorter hospital length of stay in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Journal Of Surgical Research*, *193*(1), 237-245. https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.06.036

103. Okano, K., & Suzuki, Y. (2016). Postoperative infectious complications after pancreatic resection: Proposal of a nomogram for predicting the risk. *HPB*, *18*, e81. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.190

104. Pandit, N., Sah, R., Awale, L., Jaiswal, L., & Adhikary, S. (2021). Outcome of Enhanced Recovery after Surgery Protocol in a Patients Undergoing Pancreatic Surgery. *J Pancreas (Online)*, *20*(1), 291-295.

105. Parmar, A., Sheffield, K., Vargas, G., Pitt, H., Kilbane, E., Hall, B., & Riall, T. (2013). Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB*, *15*(10), 763-772. https://doi.org/10.1111/hpb.12129

106. Passeri, M., Lyman, W., Kirks, R., Murphy, K., Iannitti, D., & Martinie, J. et al. (2018). Compliance with ERAS protocols improves overall and disease free survival after pancreaticoduodenectomy. *HPB*, *20*, S103. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.365

107. Pearsall, E., Meghji, Z., Pitzul, K., Aarts, M., McKenzie, M., McLeod, R., & Okrainec, A. (2015). A Qualitative Study to Understand the Barriers and Enablers in Implementing an Enhanced Recovery After Surgery Program. *Annals Of Surgery*, *261*(1), 92-96. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000604

108. Perinel, J., & Adham, M. (2016). ERAS and pancreatic surgery: a review. *Updates In Surgery*, *68*(3), 253-255. https://doi.org/10.1007/s13304-016-0406-8

109. Pillai, S., Palaniappan, R., Pichaimuthu, A., Rajendran, K., Sathyanesan, J., & Govindhan, M. (2014). Feasibility of implementing fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy for reconstruction – A prospective cohort study with historical control. *International Journal Of Surgery*, *12*(9), 1005-1009. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.002

110. Pineda-Solis, K., Ruffolo, L., Linehan, D., Schoeniger, L., & Galka, E. (2019). Enhanced recovery after surgery protocol in pancreatic surgery, critical factors for rapid patient recovery. *HPB*, *21*, S161. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.291

111. Porter, G., Pisters, P., Mansyur, C., Bisanz, A., Reyna, K., & Stanford, P. et al. (2000). Cost and Utilization Impact of a Clinical Pathway for Patients

Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Annals Of Surgical Oncology*, *7*(7), 484-489. https://doi.org/10.1007/s10434-000-0484-0

112. Procter, L., Davenport, D., Bernard, A., & Zwischenberger, J. (2010). General Surgical Operative Duration Is Associated with Increased Risk-Adjusted Infectious Complication Rates and Length of Hospital Stay. *Journal Of The American College Of Surgeons*, *210*(1), 60-65.e2. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.034

113. Pugalenthi, A., Protic, M., Gonen, M., Kingham, T., Angelica, M., & Dematteo, R. et al. (2015). Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal Of Surgical Oncology*, *113*(2), 188-193. https://doi.org/10.1002/jso.24125

114. Qian, D., Lu, Z., Jackson, R., Wu, J., Liu, X., & Cai, B. et al. (2016). Effect of antecolic or retrocolic route of gastroenteric anastomosis on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*, *16*(1), 142-150. https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.11.003

115. Roberts, K., Prasad, P., Steele, Y., Marcon, F., Faulkner, T., & Cilliers, H. et al. (2017). A reduced time to surgery within a 'fast track' pathway for periampullary malignancy is associated with an increased rate of pancreatoduodenectomy. *HPB*, *19*(8), 713-720. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.011

116. Robertson, N., Gallacher, P., Peel, N., Garden, O., Duxbury, M., Lassen, K., & Parks, R. (2012). Implementation of an enhanced recovery programme following pancreaticoduodenectomy. *HPB*, *14*(10), 700-708. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00521.x

117. Robinson, J., Marincola, P., Shelton, J., Merchant, N., Idrees, K., & Parikh, A. (2015). Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. *HPB*, *17*(6), 495-501. https://doi.org/10.1111/hpb.12385

118. Rollins, K., Mathias, N., & Lobo, D. (2019). Meta-analysis of goal-directed fluid therapy using transoesophageal Doppler monitoring in patients undergoing elective colorectal surgery. *BJS Open*, *3*(5), 606-616. https://doi.org/10.1002/bjs5.50188

119. Roulin, D., Melloul, E., Wellg, B., Izbicki, J., Vrochides, D., & Adham, M. et al. (2020). Feasibility of an Enhanced Recovery Protocol for Elective Pancreatoduodenectomy: A Multicenter International Cohort Study. *World Journal Of Surgery*, *44*(8), 2761-2769. https://doi.org/10.1007/s00268-020-05499-x

120. Sandini, M., Ruscic, K., Ferrone, C., Qadan, M., Eikermann, M., & Warshaw, A. et al. (2018). Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *23*(10), 1984-1990. https://doi.org/10.1007/s11605-018-3939-y

121. Schorn, S., Demir, I., Vogel, T., Schirren, R., Reim, D., & Wilhelm, D. et al. (2019). Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's Archives Of Surgery*, *404*(2), 141-157. https://doi.org/10.1007/s00423-019-01762-5

122. Shah, O., Bangri, S., Singh, M., Lattoo, R., Bhat, M., & Khan, F. (2016). Impact of centralization of pancreaticoduodenectomy coupled with fast track recovery protocol: a comparative study from India. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, *15*(5), 546-552. https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60093-0

123. Shao, Z., Jin, G., Ji, W., Shen, L., & Hu, X. (2015). The role of fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study of 635 consecutive resections. *International Journal Of Surgery*, *15*, 129-133. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.01.007

124. Shchepotin, I., Lukashenko, A., Kolesnik, O., Primak, V., & Zhukov, Y. (2014). Principles of "Fast-Track Surgery" for Pancreticoduodenectomy. *Annals Of Oncology*, *25*, ii50. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu165.117

125. Shimizu, A., Kawai, M., Hirono, S., Okada, K., Miyazawa, M., Kitahata, Y., & Yamaue, H. (2017). The Efficacy of Perioperative Fluid Restriction for Postoperative Complications after Pancreatoduodenectomy. *Gastroenterology*, *152*(5), S1239. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)34123-9

126. Shinkawa, H., Takemura, S., Uenishi, T., Sakae, M., Ohata, K., & Urata, Y. et al. (2012). Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surgery Today*, *43*(3), 276-283. https://doi.org/10.1007/s00595-012-0350-2

127. Smith, I., Kranke, P., Murat, I., Smith, A., O'Sullivan, G., & Sreide, E. et al. (2011). Perioperative fasting in adults and children. *European Journal Of Anaesthesiology*, *28*(8), 556-569. https://doi.org/10.1097/eja.0b013e3283495ba1

128. Smith, M., McCall, J., Plank, L., Herbison, G., Soop, M., & Nygren, J. (2014). Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009161.pub2

129. Son, K., Kim, S., Cho, Y., Wie, G., Han, S., & Park, S. (2016). Preoperative Oral Carbohydrate Loading in Pancreaticoduodenectomy. *Clinical Nutrition Research*, *5*(3), 213. https://doi.org/10.7762/cnr.2016.5.3.213

130. Søreide, J., Sandvik, O., & Søreide, K. (2016). Improving pancreas surgery over time: Performance factors related to transition of care and patient volume. *International Journal Of Surgery*, *32*, 116-122. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.06.046

131. Soriano, R., Esteve Pérez, N., Tejada Gavela, S., Cuadrado García, Á., Rodríguez Pino, J., & Morón Canis, J. et al. (2015). Outcomes of an Enhanced Recovery After Surgery Programme for Pancreaticoduodenectomy. *Cirugía*

Española (English Edition), *93*(8), 509-515. https://doi.org/10.1016/j.cireng.2015.04.007

132. Spanjersberg, W., Reurings, J., Keus, F., & van Laarhoven, C. (2011). Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.cd007635.pub2

133. Spelt, L., Ansari, D., Sturesson, C., Tingstedt, B., & Andersson, R. (2011). Fast-track programmes for hepatopancreatic resections: where do we stand?. *HPB*, *13*(12), 833-838. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00391.x

134. Strobel, O., Neoptolemos, J., Jäger, D., & Büchler, M. (2018). Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *16*(1), 11-26. https://doi.org/10.1038/s41571-018-0112-1

135. Su, W., Lu, F., Zhang, X., Li, G., Chen, W., & Ma, T. et al. (2017). A hospital-to-home evaluation of an enhanced recovery protocol for elective pancreaticoduodenectomy in China. *Medicine*, *96*(41), e8206. https://doi.org/10.1097/md.0000000000008206

136. Sulzer, J., Sastry, A., Meyer, L., Cochran, A., Buhrman, W., & Baker, E. et al. (2018). The impact of intraoperative goal-directed fluid therapy on complications after pancreaticoduodenectomy. *Annals Of Medicine And Surgery*, *36*, 23-28. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.10.018

137. Takagi, K., Domagala, P., Hartog, H., Eijck, C., & Groot Koerkamp, B. (2019). Current evidence of nutritional therapy in pancreatoduodenectomy: Systematic review of randomized controlled trials. *Annals Of Gastroenterological Surgery*, *3*(6), 620-629. https://doi.org/10.1002/ags3.12287

138. Takagi, K., Yoshida, R., Yagi, T., Umeda, Y., Nobuoka, D., & Kuise, T. et al. (2019). Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(1), 174-181. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.002

139. Tankel, J., Sahnan, K., Neumann, M., Carmel, O., Dagan, A., Reissman, P., & Ben Haim, M. (2020). Enhanced Recovery Deviation and Failure After

Pancreaticoduodenectomy: Causative Factors and Impact. *Journal Of Surgical Research*, *245*, 569-576. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.055

140. Tien, Y., Yang, C., Wu, Y., Hu, R., & Lee, P. (2009). Enteral Nutrition and Biliopancreatic Diversion Effectively Minimize Impacts of Gastroparesis After Pancreaticoduodenectomy. *Journal Of Gastrointestinal Surgery*, *13*(5), 929-937. https://doi.org/10.1007/s11605-009-0831-9

141. Van Buren, G., Bloomston, M., Hughes, S., Winter, J., Behrman, S., & Zyromski, N. et al. (2014). A Randomized Prospective Multicenter Trial of Pancreaticoduodenectomy With and Without Routine Intraperitoneal Drainage. *Annals Of Surgery*, *259*(4), 605-612. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000460

142. van der Wilt, A., Coolsen, M., de Hingh, I., van der Wilt, G., Groenewoud, H., Dejong, C., & van Dam, R. (2013). To drain or not to drain: a cumulative meta-analysis of the use of routine abdominal drains after pancreatic resection. *HPB*, *15*(5), 337-344. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00609.x

143. Varadhan, K., Neal, K., Dejong, C., Fearon, K., Ljungqvist, O., & Lobo, D. (2010). The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, *29*(4), 434-440. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.01.004

144. Varghese, C., Bhat, S., Wang, T., O'Grady, G., & Pandanaboyana, S. (2021). Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized trials. *BJS Open*, *5*(3). https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab035

145. Verma, R., & Nelson, R. (2007). Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004929.pub3

146. Voldby, A., & Brandstrup, B. (2016). Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *Journal Of Intensive Care*, *4*(1). https://doi.org/10.1186/s40560-016-0154-3

147. Vutukuru, V. (2019). Addition of Braun enteroenterostomy – Impact on early outcomes in pancreaticoduodenectomy. *HPB*, *21*, S681. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.509

148. Walters, D., McGarey, P., LaPar, D., Strong, A., Good, E., Adams, R., & Bauer, T. (2013). A 6-day clinical pathway after a pancreaticoduodenectomy is feasible, safe and efficient. *HPB*, *15*(9), 668-673. https://doi.org/10.1111/hpb.12016

149. Wang, W., Babu, S., Wang, L., Chen, Y., Tian, B., & He, H. (2018). Use of Clavien-Dindo classification in evaluating complications following pancreaticoduodenectomy in 1,056 cases: A retrospective analysis from one single institution. *Oncology Letters*. https://doi.org/10.3892/ol.2018.8798

150. Watanabe, Y., Ohtsuka, T., Kimura, H., Matsunaga, T., Tamura, K., & Ideno, N. et al. (2015). Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a retrospective review. *The American Journal Of Surgery*, *209*(2), 369-377. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.007

151. Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., & Klek, S. et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*, *40*(7), 4745-4761. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031

152. Weinberg, L., Ianno, D., Churilov, L., Chao, I., Scurrah, N., & Rachbuch, C. et al. (2017). Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective multicentre randomized controlled trial. *PLOS ONE*, *12*(9), e0183313. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183313

153. Wellner, U., Kayser, G., Lapshyn, H., Sick, O., Makowiec, F., & Höppner, J. et al. (2010). A simple scoring system based on clinical factors related to

pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB*, *12*(10), 696-702. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00239.x

154. Welsch, T., Borm, M., Degrate, L., Hinz, U., Büchler, M., & Wente, M. (2010). Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *British Journal Of Surgery*, *97*(7), 1043-1050. https://doi.org/10.1002/bjs.7071

155. Wente, M., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D., & Izbicki, J. et al. (2007). Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, *142*(5), 761-768. https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.05.005

156. Wente, M., Veit, J., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., & Gouma, D. et al. (2007). Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)–An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*, *142*(1), 20-25. https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.02.001

157. Whipple, A., Parsons, W., & Mullins, C. (1935). Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*, *102*(4), 763-779. https://doi.org/10.1097/00000658-193510000-00023

158. Williamsson, C., Karlsson, N., Sturesson, C., Lindell, G., Andersson, R., & Tingstedt, B. (2015). Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *British Journal Of Surgery*, *102*(9), 1133-1141. https://doi.org/10.1002/bjs.9856

159. Williamsson, C., Karlsson, T., Westrin, M., Ansari, D., Andersson, R., & Tingstedt, B. (2018). Sustainability of an Enhanced Recovery Program for Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy. *Scandinavian Journal Of Surgery*, *108*(1), 17-22. https://doi.org/10.1177/1457496918772375

160. Wilmore, D. (2001). Recent advances: Management of patients in fast track surgery. *BMJ*, *322*(7284), 473-476. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7284.473

161. Xie, Z., Zin, C., & Fu, D. (2016). Enhanced recovery after pancreatic surgery: A systematic review. *Int J Clin Exp Med*, (9), 17690–702.

162. Xiong, J., Szatmary, P., Huang, W., Iglesia-Garcia, D., Nunes, Q., & Xia, Q. et al. (2016). Enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, *16*(3), S55. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.188

163. Xu, B., Meng, H., Qian, M., Gu, H., Zhou, B., & Song, Z. (2015). Braun enteroenterostomy during pancreaticoduodenectomy decreases postoperative delayed gastric emptying. *The American Journal Of Surgery*, *209*(6), 1036-1042. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.035

164. Xu, B., Zhu, Y., Qian, M., Shen, R., Zheng, W., & Zhang, Y. (2015). Braun Enteroenterostomy Following Pancreaticoduodenectomy. *Medicine*, *94*(32), e1254. https://doi.org/10.1097/md.0000000000001254

165. Xu, X., Zheng, C., Zhao, Y., Chen, W., & Huang, Y. (2018). Enhanced recovery after surgery for pancreaticoduodenectomy: Review of current evidence and trends. *International Journal Of Surgery*, *50*, 79-86. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.10.067

166. Younan, G., Jindal, A., Andrews, M., Eganhouse, D., & Shaver, T. (2020). A Modified Enhanced Recovery Pathway after Pancreaticoduodenectomy: Full Liquids on Discharge. *Medical And Clinical Research: Open Access*, *1*(2). https://doi.org/10.52106/2766-3213.1013

167. Zaouter, C., Kaneva, P., & Carli, F. (2009). Less Urinary Tract Infection by Earlier Removal of Bladder Catheter in Surgical Patients Receiving Thoracic Epidural Analgesia. *Regional Anesthesia And Pain Medicine*, *34*(6), 542-548. https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181ae9fac

168. Zhang, X., Zhang, X., Lu, F., Zhang, Q., Chen, W., & Ma, T. et al. (2020). Factors associated with failure of enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, *19*(1), 51-57. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.09.006

169. Zhou, Y., Hu, B., Wei, K., & Si, X. (2018). Braun anastomosis lowers the incidence of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/s12876-018-0909-5

170. Zhou, Y., Lin, L., Wu, L., Xu, D., & Li, B. (2015). A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying. *HPB*, *17*(4), 337-343. https://doi.org/10.1111/hpb.12358

171. Zouros, E., Liakakos, T., Machairas, A., Patapis, P., Agalianos, C., & Dervenis, C. (2016). Improvement of gastric emptying by enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, *15*(2), 198-208. https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60061-9

172. Копчак, В., Перерва, Л., Хомяк, І., Дувалко, О., Ханенко, В., & Андронік, С. et al. (2020). Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. *Проблеми Клінічної Педіатрії*, *49*(3), 32-40. https://doi.org/DOI 10.24144/1998-6475.2020.49.32-40

173. Кутовой, А., Снисарь, А., Пелех, В., Радинская, Г., Кутовой, М., & Люлька, В. (2016). Осложнения панкреатодуоденальной резекции и возможные пути их предупреждения. *Харківська Хірургічна Школа*, *77*(2), 38-42.

174. Пиневич, Д., Суконко, Щ., Поляков, С., Смирнов, В., & Минич, А. (2014). Принципы “Хирургии ускоренного выздоровления”. *Здравоохранение*, (5), 34-38.

175. Скумс, А., Мазур, А., Сердюк, В., Ганжа, В., Галочка, И., & Македон, А. (2018). Патент на корисну модель №125576 Україна, МПК A61B 17/00. Спосіб хірургічного лікування пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України».

176. Скумс, А., Кузьменко, В., Скумс, А., & Присяжна, Н. (2019). Раннє пероральне харчування після панкреатодуоденальної резекції. *Клінічна Хірургія*, *86*(11-12), 36-41. https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.11-12.36

177. Усенко, А., Скумс, А., Шеламова, Р., & Ганжа, В. (2018). Мультимодальная программа ускоренного восстановления при панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Восточная Европа*, *7*(1), 33-43.

178. Усенко, О., Скумс, А., & Скумс, А. (2020). Імплементація програми прискореного одужання при панкреатодуоденектомії. *Вісник Вінницького Національного Медичного Університету*, *24*(2), 286-291. https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-15

179. Хатьков, И., Хисамов, А., Израилов, Р., & Цвиркун, В. (2014). Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт. *Анналы Хирургической Гепатологии*, *19*(4), 71-75.

180. Щепотин, И., Колесник, Е., Лукашенко, А., Разумей, Д., Махмудов, Д., & Наумчук, Г. (2012). Перспективы использования мультимодальной программы «fast track surgery» в хирургическом лечении опухолей органов брюшной полости (аналитический обзор литературы). *Клиническая Онкология*, *5*(1), 22-32.