

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

КУЗЬМЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 613.2.032.33:616.34 +616.37-089.87

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

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Скумс Анатолій Васильович,
Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»,
завідувач відділу хірургії поєднаної патології та захворювань заочеревинного простору

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Земсков Сергій Володимирович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
проректор з наукової роботи та інновацій

доктор медичних наук, професор
Саволюк Сергій Іванович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії

Захист відбудеться «12» березня 2021 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «11» лютого 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Панкреатодуоденальна резекція або операція Whipple є стандартом лікування злоякісних і доброякісних пухлин голівки підшлункової залози, периапулярної зони та дистального відділу загальної жовчної протоки (Шалимов А. А., 1996; Копчак В. М. та ін., 2017; Дронов А. И. та ін., 2019; Земсков С. В. та ін., 2018; Sun Y. et al., 2020). На сьогоднішній день відзначено суттєве зменшення показників летальності до 1–3 %, але при цьому загальна частота ускладнень залишається високою – від 29,5 до 70 % (Karim S. M. et al., 2018; Xu X. et al., 2018; Xiao Y. et al., 2020). Найчастіші ускладнення після виконання панкреатодуоденальної резекції – це гастростаз, який виникає у 19–57 % випадків, панкреатична фістула – у 11,4–64,3 % та інфекційні ускладнення, що сягають 35 % та є основними причинами затримки одужання й летальності (McMillan M. et al., 2016; Probst P. et al., 2016; Joliat G. et al., 2018; Ren A. et al., 2019). Враховуючи травматичність операції та необхідність формування множинних анастомозів, одним з найважливіших завдань післяопераційного періоду вважають забезпечення енергетичних потреб організму. Проблема нутритивного забезпечення хворих після панкреатодуоденальної резекції до теперішнього часу не вирішена, навіть незважаючи на рекомендації Європейської асоціації з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) (Weimann A. et al., 2017) та Американської асоціації з вивчення парентерального та ентерального харчування (ASPEN) (McClave A. et al., 2016). Існують різні шляхи нутритивної підтримки після хірургічних втручань, проте консенсус щодо оптимального наразі відсутній (Torgersen Z. et al., 2015). Деякі автори повідомляють про досвід часткового та повного парентерального харчування (Bidhan C. et al., 2019), ентерального харчування через мікроєюностому, назоєюнальний зонд (Worsh C. et al., 2017; Gerritsen A. et al., 2012) або поєднання ентерального та парентерального способів (Gärtner S. et al., 2016). Кожен із способів нутритивної підтримки має свої переваги та недоліки (Lassen K. et al., 2008). Зондове ентеральне харчування зменшує катаболічну стресову відповідь на хірургічну травму, посилює імунокомпетентність і сприяє відновленню моторики шлунково-кишкового тракту (Lewis S. et al., 2001). В експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано позитивний вплив раннього ентерального харчування на прискорення післяопераційної регенерації та зменшення септичних ускладнень (Hwang S. et al., 2014). Однак зондове харчування має ряд недоліків. Окрім часткої непереносимості пацієнтами сумішей для ентерального харчування, зонди для харчування, розміщені в тонкій кишці часто мігрують у шлунок, що потребує їхнього повторного встановлення та може спричинити нудоту, блювання, діарею, метеоризм і таке ускладнення, як гастростаз (Zhu X. et al., 2013; Gianotti L. et al., 2018). Єюностомія пов'язана з менш частими, але більш серйозними ускладненнями – перекутом і некрозом кишківника. Парентеральне харчування асоціюється із септичними, метаболічними та пов'язаними з доступом ускладненнями і застосовується тільки при неможливості ентерального доступу (Afaneh C. et al., 2015;

Guilbaud T. et al., 2017). Таким чином, оптимальний шлях харчування після панкреатодуоденальної резекції є невирішеною проблемою.

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

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

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

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

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

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

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

Об'єкт дослідження – хірургічна технологія панкреатодуоденальної резекції.

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

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

Наукова новизна одержаних результатів. Доведено, що раннє ентеральне харчування в розробленому режимі може бути оптимальним та єдиним шляхом нутритивної підтримки у хворих після панкреатодуоденальної резекції.

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

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

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

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

Результати роботи впроваджені в лікувальний процес Державної установи

«Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Здобувачка самостійно визначила напрямок, мету та завдання роботи, обрала методи дослідження, вивчила й теоретично узагальнила результати виконаних досліджень, обґрунтувала висновки та практичні рекомендації. За безпосередньою участю дисертантки прооперовано ряд хворих, які склали клінічний матеріал дисертації. Результати лікування хворих проаналізовані авторкою самостійно. Статистичний аналіз різних клінічних параметрів з використанням комп'ютерних прикладних програм проведено особисто дисертанткою. Авторка самостійно підготувала матеріали для наукових публікацій, забезпечила наукові розробки для практичної діяльності Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

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

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках і складається з анотацій, вступу, чотирьох розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 14 таблиць та 14 рисунків. Список цитованої літератури включає 220 джерел (з них 187 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

ВИДИ НУТРИТИВНОЇ ПІДТРИМКИ ПРИ ВИКОНАННІ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ (огляд літератури)

Розглянуті питання нутритивного забезпечення при хірургічному лікуванні пацієнтів з доброякісними та злоякісними пухлинами голівки

підшлункової залози та периампулярної зони. Здійснено ретельний аналіз досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів з питань наявних методів нутритивної підтримки після панкреатодуоденальної резекції. Наведено патофізіологічне обґрунтування вибору кожного з них, з описом всіх недоліків та переваг. Концепції та терміни післяопераційного харчування після панкреатодуоденальної резекції різняться між панкреатологічними центрами і залишаються дискутабельними.

Проаналізовані дослідження зарубіжних авторів з питань застосування програми прискореного відновлення ERAS при панкреатодуоденальній резекції. Висвітлені різні варіанти термінів, строків та режимів післяопераційного харчування в концепції програми прискореного відновлення та підкреслено відсутність єдиного рішення з приводу цієї проблеми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

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

Обстеження хворих з патологією біліопанкреатодуоденальної зони включало: клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження, спеціальні методи дослідження нутритивного статусу пацієнта, а також комплекс методів дослідження ризику періопераційних ускладнень.

При госпіталізації пацієнтів виконували загальноприйнятні лабораторні методи дослідження, які включали розгорнутий загальний аналіз крові (визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, показник гематокриту, розрахунок лейкоцитарної формули). Біохімічний аналіз крові включав визначення рівнів загального білка та альбуміну, активності АлАт та АсАт, показників загального, прямого та непрямого білірубіну, рівнів креатиніну, сечовини, глюкози, активності альфа-амілази та електролітів сироватки крові. Лабораторне імунологічне дослідження включало визначення концентрації цитокіну інтерлейкіну-6 перед операцією та на 3 добу після операції в сироватках крові імунохімічним методом ECLIA.

Для виявлення ризику періопераційних ускладнень та летальності в передопераційному періоді у пацієнтів оцінювали соматичний стан, що включав оцінку нутритивного статусу за шкалою MUST (Malnutrition Universal Screening Tool – універсальна шкала оцінки мальнутриції), анестезіологічного та хірургічного ризику за шкалою ASA (American Society of Anesthesiologists – Американського товариства анестезіологів) та ризику післяопераційних ускладнень і летальності за шкалою P-POSSUM (Portsmouth Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity).

Загальні інструментальні методи дослідження включали: електрокардіографію, ехокардіографію, оглядову рентгенографію органів грудної клітини, фіброколоноскопію. Спеціальні інструментальні методи дослідження в перед- та післяопераційному періоді включали: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітини, черевної порожнини, магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини, фіброгастроуденоскопію, дуоденоскопію з ендоскопічно ретроградною холангіопанкреатографією та папілосфінкторотомією, рентгенологічне дослідження пасажу контраста по шлунково-кишковому тракту.

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

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

Критеріями виключення з дослідження були панкреатодуоденальна резекція з резекцією судин та інші способи реконструкції шлунково-кишкового тракту.

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

Групи пацієнтів були співставні за основними показниками – статтю та віком. В дослідження включено 41 (52,6 %) пацієнт жіночої статі та 37 (47,4 %) пацієнтів чоловічої. В I групі прооперовано 21 (53,8 %) жінку та 18 (46,2 %) чоловіків, у II групі – 20 (51,3 %) жінок та 19 (48,7 %) чоловіків ($p=0,95$).

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

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

Лікувально-діагностичний алгоритм мультимодальної програми прискореного відновлення пацієнтів при панкреатодуоденальній резекції.

Передопераційний період:

1. Інформована згода пацієнта.
2. Відмова від передопераційного механічного очищення товстого кишківника, в т.ч. пероральної підготовки.
3. Відмова від премедикації опіоїдними анальгетиками.
4. Припинення прийому твердої їжі за 6 годин, рідини за 2 години перед операцією.
5. Призначення 200 мл ізоосмолярної вуглеводної суміші перорально за 2 години перед операцією (чай з 40 г глюкози).
6. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).
7. При обтураційній жовтяниці:
 - а) інфузійна терапія: збалансованими кристалоїдними розчинами (Рінгера, Хартмана, Стерофундін) в обсязі 25 мл/кг/добу;
 - б) профілактика гострих виразок шлунково-кишкового тракту і кровотеч з них (блокатори протонної помпи пантопразол 40 мг 1 раз/добу, препарати групи вітаміну К1 1 раз/добу);
 - в) дренування жовчних шляхів при показнику білірубіну понад 250 ммоль/л.

Інтраопераційний період:

1. Наркоз: загальна анестезія + швидка вентиляція легень + епідуральна або внутрішньовенне введення лідокаїну.
2. Інфузійна терапія збалансованими кристалоїдними розчинами в режимі «близько нульового балансу» з розрахунку 4 мл/кг/год.
3. Забезпечення інтраопераційної нормотермії (термоматрац, підігріті розчини).
4. Антибіотикопротекція: 1 г цефалоспорино II покоління за 30–60 хв перед початком операції, повторно через 4 годин.
5. Прокінетики: метоклопрамід 10 мг, ондансетрон 4 мг.
6. Нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак 30 мг або декскетопрофен 25 мг) при відсутності протипоказів.
7. Гемотранфузія при рівні гемоглобіну нижче ніж 80 г/л (у хворих на ішемічну хворобу серця – нижче ніж 100 г/л).

8. Профілактика октрестатином у дозі 300 мкг/добу при ризику панкреатичної фістули понад 6 балів за шкалою міжнародної асоціації панкреатологів з вивчення панкреатичної фістули.

9. Формування мікроєюностами для ентерального харчування.

Післяопераційний період:

I доба

1. Переведення пацієнтів з відділення реанімації та інтенсивної терапії у стаціонарне відділення.

2. Рентгенологічний контроль пасажу водорозчинного контрасту по шлунково-кишковому тракту.

3. Ультразвуковий контроль перистальтики кишківника.

4. Видалення назогастрального зонду при наявності евакуації з шлунка.

5. Пероральне харчування м'якою їжею 250–500 мл.

6. При неможливості перорального харчування – ентеральне харчування в мікроєюностому із розрахунку (3-4 ккал/кг/добу) – 250 мл.

7. Мультиmodalна аналгезія:

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

2) Парацетамол 200 мг з інтервалом 6 год.

3) Лідоканін 80 мг в епідуральний катетер з інтервалом 4-6 годин під контролем артеріального тиску.

8. Стимуляція перистальтики:

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

2) Лактулоза 10 мг 3 рази на день.

9. Контроль амілази у виділеннях з дренажу.

10. Інфузійна терапія в режимі «близько нульового балансу»: кристалоїдні розчини в обсязі 15–20 мл/кг/добу.

11. Окстрестатин у дозі 300 мкг при ризику утворення панкреатичної фістули понад 6 балів.

12. Тромбопрофілактика: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин).

13. Видалення сечового катетера.

14. 2-х годинна активізація пацієнта протягом доби.

II доба

1. Пероральне харчування м'якою їжею 500–1000 мл.

2. Мультиmodalна аналгезія.

3. Стимуляція перистальтики.

4. Рестриктивний режим інфузійної терапії.

5. 4-х годинна активізація протягом доби.

III доба

1. Контроль інструментальних методів обстеження: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ентерографія.

2. Контроль концентрації амілази у виділеннях з дренажів.

3. Пероральне харчування м'якою їжею 1000–1500 мл.

4. Мультиmodalьна аналгезія.
5. Стимуляція перистальтики.
6. Рестриктивний режим інфузійної терапії.
7. 6-ти годинна активізація пацієнта протягом доби.

IV доба

1. Пероральне харчування з включенням твердої їжі (15–20 ккал/кг/добу).
2. Мультиmodalьна аналгезія.
3. Припинення інфузійної терапії.
4. Видалення дренажів при відсутності виділень.

V–VI доба

1. Пероральне харчування без обмежень.
2. Анальгетики в таблетованій формі.

VII доба

Виписка пацієнта при наявності задовільного клінічного стану.

Відмінностями даної програми від запропонованих рекомендацій ERAS є встановлені терміни, склад та об'єм периопераційної інфузійної терапії, мультиmodalьної аналгезії, терміни видалення назогастрального зонда та дренажів, строки початку та об'єм раннього перорального харчування. Однак основною відмінністю програми прискореного відновлення від рекомендацій міжнародного керівництва є визначення об'єктивних критеріїв для видалення назогастрального зонда та початку перорального харчування: рентгенологічне дослідження пасажу із шлунка та ультразвукове дослідження перистальтики.

Статистичний аналіз даних проводили на підставі пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 11 (SPSS Inc., USA) та за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 (StatSoft Inc). Для кількісних показників з нормальним розподілом змінних у виділених групах визначали середні значення та їхню стандартну похибку ($M \pm m$), для порівняння яких застосовували t-критерій Стьюдента. Змінні, що не відповідали нормальному розподілу, представляли медіаною (Me) та міжквартильним інтервалом – 25 і 75 перцентилями. При аналізі непараметричних якісних порядкових ознак здійснювали порівняння кількісних даних двох незалежних груп за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні та двостороннього точного тесту Фішера при рівні значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО АНАЛІЗУ КЛІНІЧНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

Групи хворих за індексом маси тіла були однорідні (медіана 24,5 проти 26,0 кг/м², $p=0,11$). Надлишкову масу тіла діагностували у хворих I групи 11 (28,2 %) та у 10 (25,6 %) хворих II групи, різний ступінь ожиріння – у 7 (17,9 %) хворих I групи та у 5 (12,8 %) хворих II групи. Хворих з дефіцитом маси тіла в групах не зафіксовано.

Всі пацієнти I та II груп відносились до низького та середнього ступеня ризику мальнутриції за шкалою MUST. За оцінкою ризику післяопераційних ускладнень і летальності за шкалою p-POSSUM пацієнти досліджуваних груп

були класифіковані як групи середнього та низького ризику відповідно та належали до II–III класу за класифікацією ASA ($p > 0,05$). За оцінкою ризику виникнення панкреатичної фістули за рекомендаціями міжнародної асоціації панкреатологів групи пацієнтів належали до середнього ступеня (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів I та II груп за шкалами оцінки ризику

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

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

Таблиця 2

Характеристика супутніх захворювань у пацієнтів досліджуваних груп

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

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

Результати застосування різних способів нутритивної підтримки при виконанні панкреатодуоденальної резекції. У пацієнтів I групи рутинно паралельно з зондовим ентеральним харчуванням застосовували парентеральне

нутритивне забезпечення. Нутритивну підтримку у пацієнтів II групи проводили комбінованим ентеральним шляхом – пероральним з ентеральним через мікроєюностому (II а підгрупа) та з використанням тільки перорального харчування (II б підгрупа) (табл. 3).

Таблиця 3

Принципи нутритивної підтримки у пацієнтів I та II груп після панкреатодуоденальної резекції

| П/о доба | I група | II а підгрупа | II б підгрупа |
|----------|--|--|--|
| 1 | 250 мл розчину Рінгера в назоєюнальний зонд + 250–500 мл парентерального харчування | 250 мл м'якої їжі (3–4 ккал/кг/добу) + 250 мл ентерального харчування | 250–500 мл м'якої їжі (3–7 ккал/кг/добу) |
| 2 | 500–750 мл ентерального харчування в назоєюнальний зонд + 500–750 мл парентерального харчування | 500 мл м'якої їжі (8–10 ккал/кг/добу) + 500 мл ентерального харчування | 500–1000 мл м'якої їжі (8–10 ккал/кг/добу) |
| 3 | 750–1000 мл ентерального харчування в назоєюнальний зонд + 500–750 мл парентерального харчування | 1000 мл м'якої їжі (10–15 ккал/кг/добу) + 750 мл ентерального харчування | 1000–1500 мл м'якої їжі (10–15 ккал/кг/добу) |
| 4 | 250–500 мл м'якої їжі + 500–750 мл парентерального харчування | 1000–1500 мл перорального харчування з включенням твердої їжі (15–20 ккал/кг/добу) | 1000–1500 мл Перорального харчування з включенням твердої їжі (15–20 ккал/кг/добу) |
| 5 | 500–750 мл м'якої їжі + 500–1000 мл парентерального харчування | Пероральне харчування (20–25 ккал/кг/добу) | Пероральне харчування (20–25 ккал/кг/добу) |
| 6 | М'яка їжа 1000–1750 мл | Пероральне харчування без рестрикції | Пероральне харчування без рестрикції |
| 7 | Пероральне харчування з включенням твердої їжі 1000–1750 мл | Пероральне харчування | Пероральне харчування |

У пацієнтів I групи на першу добу після операції рутинно використовували 500–750 мл багато- та однокомпонентні суміші для парентерального харчування та в назоінтестинальний зонд вводили 250–400 мл розчину Рінгера.

З 2 доби паралельно з 500–750 мл парентерального розпочинали ентеральне харчування через назоінтестинальний зонд в об'ємі від 500 до 750 мл. Починаючи з 3–4 доби у пацієнтів II групи об'єм парентерального харчування складав 500–750 мл, а зондового ентерального харчування 1000–1500 мл.

На 3–4 добу після операції пацієнтам I групи виконували рентгенологічне дослідження пасажу водорозчинного контрасту по шлунково-кишковому тракту, за наявності останнього видаляли назоінтестинальний, назогастральний зонди та припиняли парентеральне харчування. Після цього дозволяли пероральне вживання рідкої їжі з поступовим переходом до твердої на 6–7 добу.

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

Пацієнтам II групи після переведення із відділення реанімації та інтенсивної терапії у хірургічне відділення стаціонару на наступну добу після операції проводили ультразвуковий контроль перистальтики кишківника та рентгенологічний контроль пасажу по шлунково-кишковому тракту.

Для перорального харчування у пацієнтів II групи застосовували стандартизоване меню з розрахунком об'ємом порцій на кожен день, а для ентерального – ізо- та гіперосмолярні адаптовані суміші.

На 1 добу післяопераційного періоду у пацієнтів II групи об'єм м'якої їжі складав 250 мл (солодкий чай з галетним печивом). Пацієнтам II а підгрупи додатково вводили 250 мл суміші для ентерального харчування в мікроєюностому. На 2 добу об'єм м'якої їжі складав 500 мл, пацієнтам II а підгрупи в мікроєюностому додатково вводили 500 мл ентеральної суміші.

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

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

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

Перистальтична активність кишківника, за даними ультразвукового моніторингу, була визначена у 35 (89,7 %) пацієнтів II групи на 1 добу. З них у 28 (71,8 %) пацієнтів наявність вільної евакуації водорозчинного контрасту із шлунка була підтверджена рентгенологічним дослідженням, у них після цього був видалений назогастральний зонд. У 7 (17,9 %) пацієнтів II групи, незважаючи на наявну перистальтику кишківника на 1 добу, вільна евакуація із шлунка спостерігалась тільки на 2 добу, що було діагностичним критерієм для видалення у них назогастрального зонду. У 4 (10,3 %) хворих II а підгрупи ультразвукових ознак перистальтики та рентгенологічних ознак вільної евакуації із шлунка не спостерігалось на 1 добу через гастростаз. Термін їхнього ентерального харчування через мікроєюностому був подовжений від 5 до 19 діб. Повторно назогастральний зонд встановлений у 2 (5,1 %) пацієнтів. У 2 хворих II б підгрупи в зв'язку з явищами гастростазу для проведення ентерального харчування був ендоскопічно встановлений назоінтестинальний зонд.

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

Таким чином, частота виникнення гастростазу у хворих II групи була суттєво меншою, ніж в I групі (15,4 проти 35,9 % відповідно, за точним тестом Фішера ($p=0,009$)) (рис. 1).

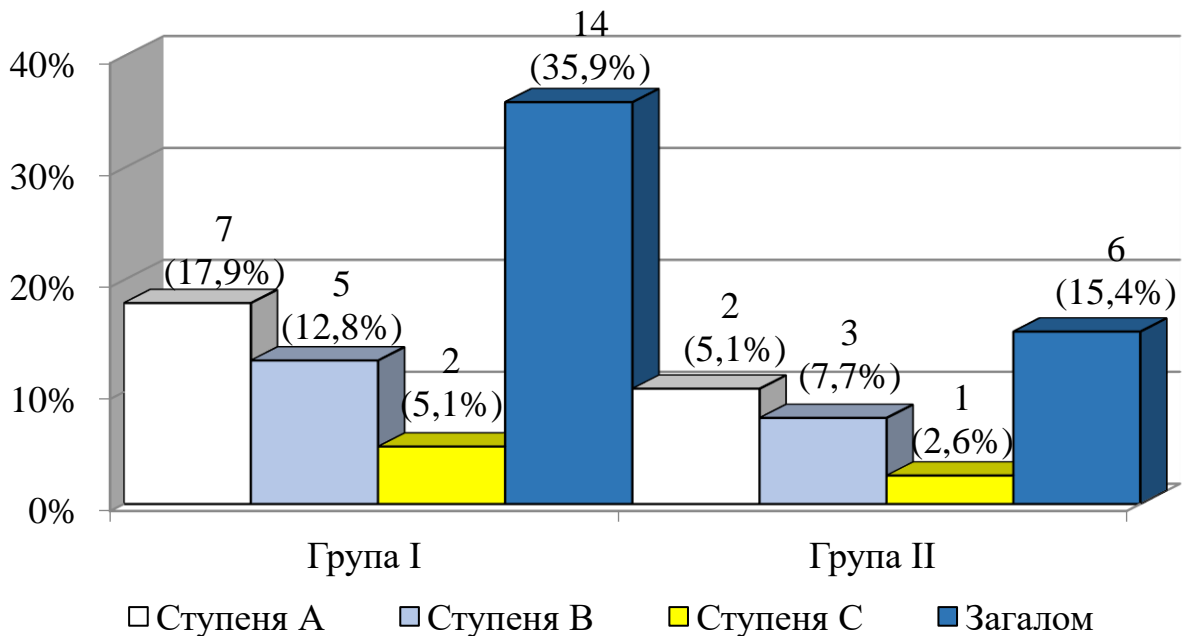


Рис. 1. Частота випадків гастростазу у пацієнтів I та II груп.

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

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

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

Для оцінки ефективності забезпечення енергетичних потреб організму у пацієнтів з різними режимами харчування досліджували середню енергетичну цінність нутритивного забезпечення. У пацієнтів I групи середня енергетична цінність харчування на 1 добу становила $467,5 \pm 93,5$ ккал (26 % добових енергетичних потреб), на 2 добу – $546,9 \pm 196,5$ ккал (31,2 %), на 3 добу – $867,1 \pm 316,4$ ккал (49 %), на 4 добу – $1304,2 \pm 222,7$ ккал (74 %), від 5 до 7 доби – від $1541,8 \pm 331,6$ до $1701,7 \pm 215,6$ ккал (88–97 %).

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

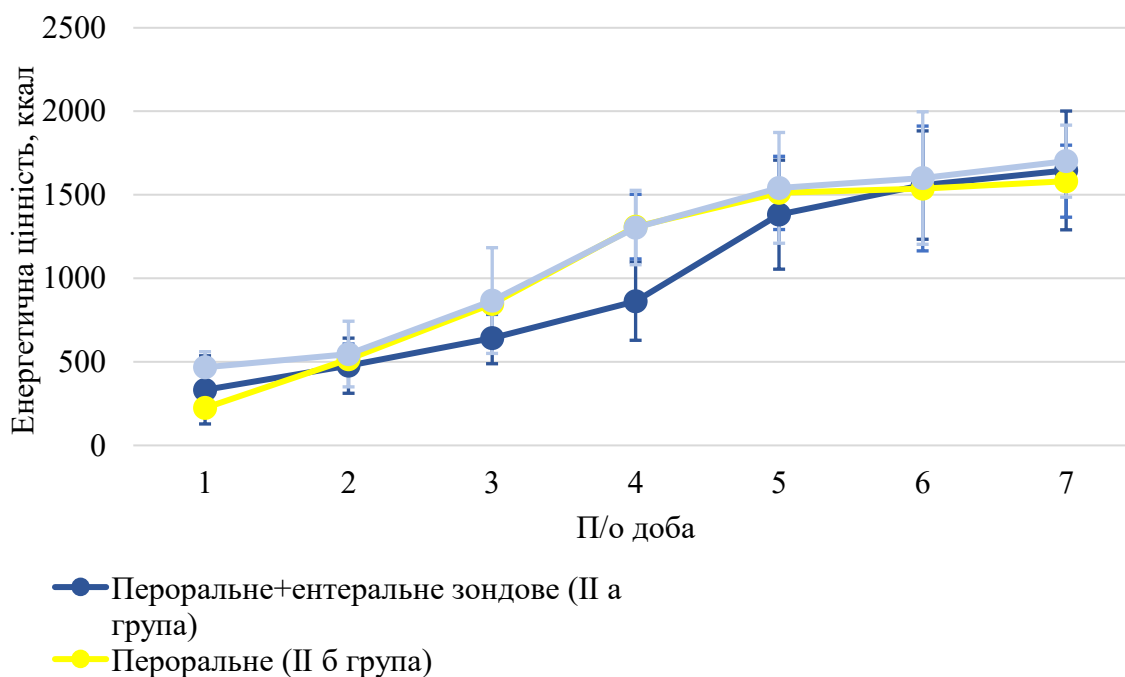


Рис. 2. Середня енергетична цінність нутритивного забезпечення у пацієнтів I та II груп від 1 до 7 післяопераційної доби.

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

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

Білковий обмін у хворих з різними способами харчування. Для оцінки оптимальності режимів харчування вивчали рівні протеїнів (загального білка та альбуміну) у пацієнтів досліджуваних груп протягом 7 діб. Показники середнього рівня загального білка та альбуміну сироватки крові у пацієнтів I та II груп на 1, 3, 7 добу післяопераційного періоду суттєво не відрізнялись, незважаючи на різні способи харчування (табл. 4).

Таблиця 4

**Динаміка середнього рівня загального білка та альбуміну
у пацієнтів I та II груп**

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

При застосуванні комбінованого та перорального способів харчування, не виявили достовірних відмінностей в середніх рівнях альбуміну та загального білка крові на 1, 3, 7 післяопераційну добу після панкреатодуоденальної резекції ($p>0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5

**Динаміка середнього рівня загального білка та альбуміну
у пацієнтів II а та II б підгруп**

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

Таким чином встановлено, що застосування тільки перорального харчування у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції не призводить до гіпопротеїнемії і є оптимально достатнім для забезпечення нутритивних потреб.

Імунологічний статус у хворих після панкреатодуоденальної резекції при різних способах харчування. Для порівняльної оцінки рівня стресової відповіді у пацієнтів з комбінованим ентеральним харчуванням (II а підгрупа) та пероральним харчуванням (II б підгрупа) досліджували показник інтерлейкіну-6 перед операцією та на 3 післяопераційну добу, який є раннім маркером імунологічної реактивності та відповідає за імунологічний статус у пацієнтів після хірургічних втручань.

На момент госпіталізації у пацієнтів II а та II б підгруп концентрація інтерлейкіну-6 не відрізнялась (медіана 5,4 [3,3; 6,8] проти 3,9 [2,7; 5,9] пг/мл відповідно, $p=0,26$). Однак на 3 післяопераційну добу у пацієнтів II а підгрупи була виявлена тенденція до підвищення концентрації інтерлейкіну-6 на межі статистичної достовірності в порівнянні з пацієнтами II б підгрупи (медіана 76,2 [51,5; 96,4] проти 63,4 [43,5; 65,7] пг/мл відповідно, $p=0,055$).

В нашому дослідженні у пацієнтів, яким здійснювали нутритивну підтримку за допомогою комбінованого ентерального способу сумішами через мікроєюностому, концентрація інтерлейкіну-6 була вищою ($p=0,055$) порівняно з пацієнтами, які харчувались тільки перорально в післяопераційному періоді, що свідчить про підвищення рівня стресової відповіді при застосуванні штучної нутритивної підтримки.

Таким чином, застосування раннього перорального харчування сприяє зниженню прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 та демонструє недоцільність рутинного використання мікроєюностомі у хворих після панкреатодуоденальної резекції.

Характеристика післяопераційних ускладнень у хворих після панкреатодуоденальної резекції. Летальних випадків і повторної госпіталізації зафіксовано не було. Ускладнення спостерігали частіше у пацієнтів I групи (10 (25,6 %) проти 18 (46,2 %) пацієнтів II групи, $p=0,029$). Ускладнення II–III ступеня за класифікацією Clavien-Dindo виникли у 17 хворих I групи та у 10 хворих II групи (табл. 6).

Таблиця 6

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

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

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

Спостерігали як специфічні, так і неспецифічні ускладнення. У пацієнтів I групи було 28 (71,8 %) випадків ускладнень, а у пацієнтів II групи – 13 (33,3 %). Поєднання двох і більше ускладнень відзначили у 2 пацієнтів II групи та у 7 пацієнтів I групи. Частота формування панкреатичної фістули у хворих I та II груп істотно не відрізнялася 5 (12,8 %) пацієнтів проти 4 (10,3 %) пацієнтів відповідно, за точним тестом Фішера ($p=0,36$) (табл. 7).

Таблиця 7

Характеристика післяопераційних ускладнень

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

У пацієнтів II групи зареєстрували меншу частоту виникнення інфекційних ускладнень у порівнянні з I групою 2 (5,1 %) пацієнтів проти 7 (17,9 %) пацієнтів, за точним тестом Фішера ($p=0,031$).

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

Таким чином, у роботі підтверджено, що запропонований режим нутритивної підтримки та його об'єм слід вважати оптимальним, що дозволяє забезпечити енергетичні потреби організму у відповідності до рекомендацій Європейської асоціації з клінічного харчування та метаболізму. Враховуючи вищевикладене, застосування перорального харчування є доцільним і безпечним у пацієнтів з 1 доби після панкреатодуоденальної резекції.

ВИСНОВКИ

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

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

3. Запропонований режим раннього перорального харчування в концепції програми прискореного відновлення у 84,6 % хворих після виконання

панкреатодуоденальної резекції дозволяє забезпечити енергетичні потреби організму у відповідності до рекомендацій ESPEN та повернутися до звичайної дієти достовірно швидше (4 доба 95 % ДІ: [4; 4] проти 6 діб 95 % ДІ: [6; 10], $p < 0,05$) порівняно з традиційним лікуванням.

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

5. Застосування програми прискореного відновлення з розробленою методикою раннього ентерального харчування у хворих при виконанні панкреатодуоденальної резекції дозволила досягти вірогідного зменшення частоти загальних післяопераційних ускладнень (від 46,1 до 25,6 %, $p = 0,029$), частоти випадків гастростазу (від 35,9 до 15,4 %, $p = 0,0098$), частоти виникнення інфекційних ускладнень (від 17,9 до 5,1 %, $p = 0,031$) і скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (з 18 до 14 діб, $p = 0,012$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Стаття у науковому фаховому виданні України:

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

моторики шлунково-кишкового тракту у хворих після панкреатодуоденальної резекції, підготовлено статтю до друку).

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

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

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

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

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

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

Стаття у науковому виданні іншої держави:

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

Тези наукових доповідей:

7. Скумс А. В., Мазур А. П., Сердюк В. П., Галочка І. П., **Ганжа В. О. (Кузьменко В. О.)**. Мультимодальна програма прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. Актуальні питання сучасної хірургії:

Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 9–10 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 128. *(Здобувачем досліджено застосування мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

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

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

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

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

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

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

результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).

14. **Кузьменко В.**, Скумс А., Галочка І., Симонов О., Цубера Б., Чайковська С. Мультимодальна програма прискореного відновлення після панкреатодуоденектомії. 17-та конференція мініінвазивної хірургії, м. Любек, Німеччина, 24–25 січня 2019 року: тези доповіді. Любек, 2019. Р04. *(Здобувачем досліджено результати впровадження мультимодальної програми прискореного відновлення у хворих при панкреатодуоденальній резекції).*

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

Патент на корисну модель:

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

АНОТАЦІЯ

Кузьменко В. О. Раннє ентеральне харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення при панкреатодуоденальній резекції. – На правах рукопису.

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

В роботі проаналізовані результати діагностики та лікування 78 пацієнтів з доброякісною і злоякісною патологією голівки підшлункової залози та периапулярної зони.

Встановлено, що запропонована нами методика раннього перорального харчування в концепції мультимодальної програми прискореного відновлення у пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції є оптимальним шляхом забезпечення нутритивних потреб організму та дозволяє достовірно зменшити частоту загальних післяопераційних ускладнень від 46,1 до 25,6 % ($p=0,029$), частоту випадків гастростазу – від 35,9 до 15,4 % ($p=0,0098$), частоту виникнення інфекційних ускладнень від 17,9 до 5,1 % ($p=0,031$) і скоротити тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі від 18 до 14 діб ($p=0,012$).

За нашими даними, раннє пероральне харчування з поступовим збільшенням об'єму не призводить до розвитку гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії, незважаючи на різні режими харчування й енергетичну цінність, що підтверджує доцільність його застосування в такому режимі.

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

АННОТАЦІЯ

Кузьменко В. А. Раннее энтеральное питание в концепции мультимодальной программы при панкреатодуоденальной резекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины», Киев, 2021.

Диссертация посвящена решению задачи поиска оптимального способа нутритивного обеспечения пациентов после панкреатодуоденальной резекции.

В работе проанализированы результаты диагностики и лечения 78 пациентов с доброкачественной и злокачественной патологией головки поджелудочной железы и периампулярной зоны. Для проведения анализа пациенты были разделены на две группы: I группа сравнения – ретроспективная, составила 39 пациентов, у которых применили традиционную методику лечения за период с 2008 по 2014 годы. II группа исследования составила 39 пациентов, набранных проспективно последовательно за период с 2015 по 2017 годы, лечение которых проводили по программе ускоренного восстановления. Группа исследования была разделена на 2 подгруппы: Ia подгруппа: 24 пациента, у которых на начальном этапе внедрения программы ускоренного восстановления применяли пероральный и энтеральный (через микроеюностому) способы нутритивной поддержки; IIб подгруппа: 15 пациентов, у которых применили только пероральный способ нутритивной поддержки.

У 84,6 % больных II группы восстановление перорального питания проходило в полном соответствии с протоколом программы ускоренного восстановления. Применение методики раннего энтерального питания в концепции мультимодальной программы ускоренного восстановления у пациентов II группы после панкреатодуоденальной резекции позволило вернуться к обычной диете достоверно быстрее, чем у пациентов II группы (4 сутки 95 % ДИ: [4, 4] против 6 суток 95 % ДИ: [6; 10], $p < 0,05$).

Установлено, что предложенная нами методика раннего перорального питания в концепции мультимодальной программы ускоренного восстановления у пациентов после панкреатодуоденальной резекции является оптимальным путем обеспечения нутритивных потребностей организма и позволяет достоверно уменьшить частоту общих послеоперационных осложнений с 46,1 до 25,6 % ($p = 0,029$), частоту случаев гастростаз – с 35,9 до 15,4 % ($p = 0,0098$), частоту возникновения инфекционных осложнений – с 17,9 до 5,1 % ($p = 0,031$) и

сократить длительность пребывания пациентов в стационаре с 18 до 14 дней ($p=0,012$).

По нашим данным, раннее пероральное питание с постепенным увеличением объема не приводит к развитию гипопроteinемии и гипоальбуминемии на 7 послеоперационные сутки, несмотря на различные режимы питания и энергетическую ценность, подтверждает целесообразность его применения в таком режиме.

В исследовании показано, что раннее пероральное питание способствует уменьшению иммунологической реактивности организма за счет снижения уровня интерлейкина-6 в ответ на операционную травму ($p=0,055$).

Ключевые слова: мультимодальная программа ускоренного восстановления, панкреатодуоденальная резекция, гастростаз, панкреатический свищ, инфекционные осложнения.

ANNOTATION

Kuzmenko V. O. Early enteral nutrition in the concept of a multimodal program of enhanced recovery during pancreatoduodenectomy. – The Manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2021.

The results of diagnosis and treatment of 78 patients with benign and malignant pathology of the head of the pancreas and periampullary zone are analyzed.

It was established that our proposed method of early oral nutrition in the concept of a multimodal program of enhanced recovery in patients after pancreatoduodenectomy is the optimal way to meet the nutritional needs of the body and can significantly reduce the incidence of general postoperative complications from 46,1 to 25,6 % ($p=0,029$), the incidence of delayed gastric emptying – from 35,9 to 15,4 % ($p=0,0098$), the incidence of infectious complications from 17,9 to 5,1 % ($p=0,031$) and the length of hospital stay from 18 to 14 days ($p=0,012$).

According to our data, early oral nutrition with a gradual increase in volume does not lead to the development of hypoproteinemia and hypoalbuminemia, despite the different diets and energy value, which confirms the feasibility of its use in this mode.

Key words: multimodal program of enhanced recovery, pancreatoduodenal resection, gastrostasis, pancreatic fistula, infectious complications.

