

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

РОТАР ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.37-002-089-06:616.34-008.6-037

**ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ТА
КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ В
ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук, професор
Хомяк Ігор Васильович,
Державна установа «Національний інститут
хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»
НАМН України,
головний науковий співробітник відділу хірургії
підшлункової залози та жовчовивідних проток

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Дронов Олексій Іванович,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії №1

доктор медичних наук, професор
Шевчук Ігор Михайлович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Івано-Франківський національний медичний
університет» МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії № 2 та кардіохірургії

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

Захист відбудеться «29» березня 2019 р. о 11⁰⁰ 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 «28» лютого 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий панкреатит є одним із найбільш тяжких та небезпечних захворювань органів черевної порожнини і за складністю діагностики та лікування займає провідне місце у невідкладній абдомінальній хірургії. За останні роки кількість хворих на гострий панкреатит невідкладно зростає в усьому світі. Показник захворюваності на гострий панкреатит в Україні становить 60–70 випадків, у країнах Європи від 46 до 100, а в США – від 111 до 127 випадків на 100 000 населення і немає тенденції до принципового зниження (О. Ю. Усенко, 2018; S. M. van Dijk et al., 2017; Z. M. Sellers et al., 2017). В Японії, за даними Національного наукового комітету досліджень захворювань підшлункової залози, кількість хворих на гострий панкреатит в останнє десятиріччя збільшилася втричі (S. Hamada et al., 2016). За частотою госпіталізації в хірургічні стаціонари України гострий панкреатит знаходиться на другому–третьому місці поряд з гострим апендицитом. Незважаючи на прогрес, який досягли за останні десятиріччя в діагностиці, консервативному і хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті залишається досить високою і сягає від 9 до 36 %, післяопераційна – до 45 %, а в разі розвитку гнійно-септичних ускладнень становить 27–85 % (О. І. Дронов та співавт., 2016; І. М. Шевчук та співавт., 2013; M.G. Cavestro et al., 2015; L. Czakó et al., 2017).

Основним джерелом інфікування ділянок панкреонекрозу в ранні терміни захворювання за даними багатьох досліджень слугує кишечник (В. М. Копчак та співавт., 2017; P. Hegyi et al., 2015; W. Huber et al., 2015). Бактеріальна транслокація визначається як недостатність кишкового бар'єра, що супроводжується міграцією життєздатних бактерій і ендотоксину через слизову оболонку кишечника в брижові лімфатичні вузли і віддалені органи (В. В. Бойко та співавт., 2015; E. C. Forsmark et al., 2015). Інфікування має часозалежний характер, вірогідність інфікування підвищується зі збільшенням зони панкреонекрозу. Водночас і дотепер не встановлені механізми ушкодження кишкового бар'єра при гострому некротичному панкреатиті, відсутні ефективні методи виявлення та лікарські препарати для їх корекції. Потребують подальшого удосконалення методи ранньої діагностики інфікування вогнищ панкреонекрозу, що має принципове значення для вибору відповідної хірургічної тактики, так як наявність інфікування, на думку частини хірургів, є одним із показів до хірургічного втручання (S. Isaji et al., 2015; M. Nesvaderani et al., 2014).

В оновленій класифікації гострого панкреатиту (Атланта, 2012) оцінку тяжкості хворих на гострий панкреатит і вибір хірургічного лікування рекомендують проводити по наявності органної недостатності за Маршаллом (В. П. Андрющенко та співавт., 2017; С. І. Саволук та співавт., 2016). Дана шкала не враховує кишкову недостатність, хоча порушення функції кишечника трапляється в 85–95 % хворих на гострий панкреатит, а кишечник є не тільки джерелом ендогенної інтоксикації, але і «мотором» синдрому системної

запальної відповіді та мультиорганної недостатності (В. І. Русин та співавт., 2018; O. J. Bakker et al., 2015). Зважаючи на високу частоту порушення функції кишечника при гострому панкреатиті і роль кишкової недостатності в розвитку ускладнень, виникає клінічна необхідність у визначенні біомаркерів стану кишкового бар'єру та потребують удосконалення методи його медикаментозного захисту.

Одним із важливих і до кінця не вирішених питань хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит є оцінка тяжкості стану пацієнтів у перші години їх госпіталізації та прогнозування клінічного перебігу захворювання (І. А. Криворучко та співавт., 2016; J. Werner et al., 2014). Наявні прогностичні інтегральні шкали є достатньо громіздкими і мають свої обмеження: підрахунок загальної кількості балів проводиться лише наприкінці першої – на початку другої доби або через 48 год після госпіталізації; для їх розрахунку потрібні лабораторні та інструментальні дослідження, що не доступні для більшості лікарень (В. О. Сипливий та ін., 2016). З цією метою перспективними методами є визначення маркерів запалення в плазмі крові – прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, розчинного sCD₁₄-рецептора та інших біологічно активних речовин (S. Endo et al., 2016; S. Masson et al., 2015).

Однією з основних проблем продовжує залишатися вибір найбільш оптимальної тактики хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Традиційним підходом до оперативного втручання при інфікованому панкреонекрозі є лапаротомна некрсеквестректомія з подальшим закритим (напівзакритим, відкритим) лаважем, плановою релапаротомією або лапаростомією (J. Busquets et al., 2015). Останніми роками лікувальна тактика при гострому некротичному панкреатиту зазнала значних змін. При хірургічному лікуванні все більше застосовують мініінвазивні технології. Удосконалюються пункції та дренивання з використанням сонографії, впроваджуються маніпуляції під контролем комп'ютерної томографії. Частина хірургів надають перевагу санації гнійно-некротичних осередків із використанням мінідоступів (I. Poves et al., 2014). Дані методики використовують як самостійний хірургічний метод лікування або як етап підготовки (step-up approach) до некрсеквестректомії (S. Tenner et al., 2014; X. V. Zhan et al., 2015). Впровадження мініінвазивних технологій значно розширило діапазон ефективного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту, водночас покази до їх застосування залежно від розповсюдженості панкреатичного некрозу та фази захворювання залишаються предметом дискусії (П. Г. Кондратенко та співавт., 2015; M. G. Besselink et al., 2017).

Таким чином, на сьогодні надзвичайно актуальним постають питання прогнозування розвитку та ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень, встановлення значення порушень кишкового бар'єру в перебігу захворювання та їх медикаментозна корекція. Потребують подальшої розробки хірургічна тактика лікування, визначення місця та послідовності застосування

мінінвазивних втручань залежно від характеру і локалізації патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» і є фрагментом комплексних тем «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0112U003539, 2012–2016 рр.) та «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та індивідуалізованого етапного лікування гнійно-септичних ускладнень гострої абдомінальної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0117U002356, з 2017 року по теперішній час). Автор є відповідальним виконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом прогнозування та ранньої діагностики ускладнень, впровадження індивідуалізованої етапної патогенетично обґрунтованої хірургічної тактики лікування, розробки і впровадження нових мініінвазивних хірургічних втручань.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Дослідити в експерименті мікробіологічні, морфологічні та біохімічні зміни в кишечнику та оцінити їх вплив на розвиток кишкової недостатності при гострому некротичному панкреатиті.

2. Вивчити вплив внутрішньочеревної гіпертензії на тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту та розробити спосіб для неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску.

3. Обґрунтувати застосування медикаментозних засобів для зменшення структурних ушкоджень кишкового бар'єру та корекції кишкової дисфункції при гострому некротичному панкреатиті.

4. Дослідити вплив підвищеної проникності кишечника для ендотоксину на перебіг гострого некротичного панкреатиту, розробити і впровадити ефективні методи селективної деконтамінації кишечника.

5. Вивчити структуру органної недостатності та провести аналіз впливу кишкової дисфункції на перебіг гострого некротичного панкреатиту.

6. Розробити і впровадити в клінічну практику критерії прогнозування та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ підшлункової залози при гострому некротичному панкреатиті.

7. Розробити і впровадити в практику нові мініінвазивні способи хірургічного лікування патологічних вогнищ при гострому некротичному панкреатиті.

8. Розробити показання до різноманітних методів хірургічних втручань залежно від фази та варіантів перебігу гострого некротичного панкреатиту.

9. Розробити патогенетично обґрунтовану тактику хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту та оцінити її ефективність, порівнюючи з традиційним лікуванням.

Об'єкт дослідження – гострий некротичний панкреатит.

Предмет дослідження – хірургічне лікування хворих на гострий некротичний панкреатит.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, бактеріологічні, цитоморфологічні, радіологічні (рентгенологічні, ультрасонографічні, комп'ютерно-томографічні), інтралюмінарні (ендоскопічні), інструментальні (відеолапароскопічні), математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота містить новий підхід до вирішення наукової проблеми поліпшення результатів лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом впровадження патогенетично обґрунтованої покрокової хірургічної тактики, яка базується на послідовному індивідуалізованому застосуванні розроблених мініінвазивних втручань, встановлені чітких показів до конкретних етапів оперативного лікування з урахуванням наявності та ймовірності розвитку органної недостатності, порушень бар'єрної функції кишечника, ризику та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ, використанні запропонованого комплексу консервативних лікувальних заходів.

На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень вперше розкрито ключові етапи порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті, які включають деградацію муцинів приєпітеліального шару слизу та білково-полісахаридних макромолекул міжклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки під дією активованих лізосомальних ферментів та оксидантного стресу, що лежить в основі гіперпроникливості кишкової стінки та сприяє її надлишкової колонізації патогенними ентеробактеріями, транслокації кишкових мікроорганізмів та ендотоксину у внутрішнє середовище організму.

Доведено, що внутрішньочеревна гіпертензія негативно впливає на стан кишкового бар'єру при гострому некротичному панкреатиті, розроблений спосіб для непрямого і неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску (патенти України на корисну модель № 94339, №100415).

Експериментально обґрунтовано та використано клінічно лікувальний комплекс для корекції порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті, що включає застосування інгібітору лізосомальних ферментів L-лізину есценату, субстрату для збільшення тканинного вмісту відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну, селективної деконтамінації кишечника ципрофлоксацином та рифаксиміном, які в запропонованому режимі введення не порушують кишковий мікробіоценозу (патенти України на корисну модель № 81401, № 95332, № 95333).

Вперше визначена прогностична цінність вмісту розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові при надходженні хворих на гострий некротичний панкреатит щодо інфікування патологічних вогнищ та обґрунтовано

доцільність його включення в шкалу BISAP для більш вірогідного прогнозу розвитку постійної форми органної недостатності.

Вперше з'ясовано роль складових синдрому мультиорганної недостатності в хворих на гострий некротичний панкреатит та встановлено прогностичне значення кишкової недостатності в перебігу захворювання.

Доведена можливість використання концентрації цитруліну в крові в якості маркера кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит (патент України на корисну модель № 81399).

Встановлена висока діагностична ефективність пресепсину для раннього виявлення гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту, порівнюючи з іншими біологічними маркерами запалення – прокальцитоніном, інтерлейкіном-6, С-реактивним протеїном та ендотоксином (патент України на корисну модель № 109128).

Розроблені та впроваджені в клініку транскутанні та ехо-контрольовані ендоскопічні доступи до патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту, обґрунтована ефективність мініінвазивних методів некрсеквестрکتомії, встановлені показання до їх використання залежно від фази та особливостей перебігу захворювання (патенти України на корисну модель № 105243, № 107326).

Вперше доведена ефективність індивідуалізованого підходу використання розроблених мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань в якості початкового хірургічного лікування з покроковим застосуванням на подальших етапах запропонованих більш травматичних втручань залежно від конкретних особливостей перебігу захворювання, порівнюючи з первинним використанням лапаротомних операцій.

Практичне значення одержаних результатів. Застосування розробленого комплексу діагностичних та лікувальних заходів у хворих на гострий некротичний панкреатит із врахуванням специфічних особливостей фаз та варіантів перебігу захворювання, дозволило індивідуалізувати хірургічну тактику, що сприяло поліпшенню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти гнійно-септичних ускладнень та летальності.

Виявлено, що порушення кишкового бар'єра супроводжується транслокацією патогенних бактерій у внутрішні органи в 57,4 % хворих на гострий некротичний панкреатит у ранні терміни (до 4-х тижнів) захворювання і в 90 % тварин після 72 години експерименту.

Встановлено, що внутрішньочеревна гіпертензія несприятливо впливає на перебіг гострого панкреатиту за рахунок порушення бар'єрної функції кишечника, збільшує частоту бактеріальної транслокації та посилює некротичні зміни в підшлунковій залозі.

З'ясовано, що в перші 48 годин гострого панкреатиту розвивається дефіцит відновленого глутатіону в організмі, що супроводжується токсичною дією продуктів оксидантного стресу на слизову оболонку тонкої кишки і запальний процес в підшлунковій залозі.

Експериментально досліджено та клінічно підтверджено ефективність лікарських засобів для усунення оксидантного ушкодження слизової оболонки кишечника, зменшення деградації її муцинів і полісахаридно-білкових комплексів та селективної деконтамінації кишечника.

Доведено, що дихальна, ниркова, серцево-судина та кишкова недостатність є незалежними чинниками летальності у хворих на гострий некротичний панкреатит, обґрунтовано використання вмісту цитруліна в плазмі крові для оцінки ступеня кишкової недостатності.

Визначено інформативні високоспецифічні прогностичні та ранні діагностичні критерії розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту.

Розроблено алгоритми раннього ентерального харчування, корекції кишкової недостатності залежно від ступеня її тяжкості, впроваджені нові схеми медикаментозної корекції синдрому системної запальної відповіді, інотропної підтримки, знеболення та інфузійної терапії у хворих на гострий некротичний панкреатит.

Нами вперше у вітчизняній хірургічній практиці запропоновані методи ендоскопічного лікування гострих рідинних та некротичних скупчень, мініінвазивної прямої некрсеквестрэктомії під контролем ехо-ендоскопу, комбінований ретроперитонеально-ендоскопічний доступ для санації патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту, які дозволяють локалізувати патологічне вогнище, ефективно під візуальним контролем виконати оперативне втручання з мінімальним травмуванням для пацієнта та уникнути контакту інфікованого вмісту з черевною порожниною.

Впровадження розробленого послідовного підходу, що передбачає використання запропонованих малотравматичних транскутанних та ендоскопічних втручань в якості першого кроку хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту, за їх недостатньої ефективності – застосування запропонованих мініінвазивних методів некрсеквестрэктомії, мінілапаро- та мінілюмботомії і лише на останньому етапі – широких лапаротомних втручань дозволило вірогідно зменшити частоту лапаротомії та ускладнень, пов'язаних із нею, загальну та післяопераційну летальність, поліпшити якість життя хворих на етапі одужання, сприяти більш швидкій медичній, соціальній і трудовій реабілітації хворих.

Розроблений діагностичний та лікувальний алгоритми, рекомендований комплекс медикаментозних засобів, діапевтичні втручання та методи оперативних втручань у хворих на гострий некротичний панкреатит впроваджені в хірургічну практику лікувальних закладів України шляхом проведення виїзних семінарів, науково-практичних конференцій.

Основні положення дисертації застосовують в лекційних курсах та включені в навчальну програму на кафедрі хірургії та трансплантології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, загальної хірургії, анестезіології та реаніматології, патологічної

фізіології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно визначені напрямки, мета і завдання роботи. Здобувачем самостійно викладені ідеї, обрані методи дослідження, вивчені й теоретично узагальнені результати проведених досліджень, обґрунтовані висновки, дані практичні рекомендації. Автором особисто проаналізовані джерела літератури з досліджуваної проблеми, проведений глибокий інформаційно-патентний пошук.

Автором розроблені основні теоретичні й практичні положення дисертаційної роботи. Опрацювання методу, виконання оперативних втручань в експериментальних тварин, аналіз і систематизація результатів експериментального дослідження здійснені особисто здобувачем. Дисертантом особисто чи за його безпосередньою участю проліковано 264 пацієнтів із приводу гострого некротичного панкреатиту, що слугувало клінічним матеріалом дисертації.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить фактичний матеріал, його участь є визначальною і полягала у проведенні бібліографічного пошуку, клінічних, інструментальних досліджень, хірургічних втручань, статистичних досліджень, аналізу отриманих результатів, формулюванні висновків. Співавторство інших наукових співробітників і лікарів у роботах, опублікованих за темою дисертації, полягало у співучасті в діагностичному й лікувальному процесі.

Здобувачем самостійно розроблені методи діагностики, дренажі черевної порожнини, способи лікування гострого некротичного панкреатиту, профілактики ускладнень, прогнозування перебігу захворювання, хірургічного лікування панкреонекрозу. Пріоритетність зазначених методів діагностики й лікування підтверджена 12 патентами України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали й положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: I Конгресі анестезіологів України та Росії (м. Судак, 2010 р.); 42nd European Pancreatic Club Meeting (м. Стокгольм, Швеція, 2010 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Дніпропетровськ, 2011 р.); Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome (м. Орландо, США, 2011 р.); 43rd Meeting of European Pancreatic Club (м. Магдебург, Німеччина, 2011 р.); II Україно-російському конгресі «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Одеса, 2012 р.); 44th Meeting of European Pancreatic Club (м. Прага, Чехія, 2012 р.); VI Національному конгресі анестезіологів України, (м. Львів, 2013 р.); 45th Meeting of European Pancreatic Club (м. Цюрих, Швейцарія, 2013 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної стопи» (м. Київ, 2014 р.); 46th Meeting of European Pancreatic Club (м. Саутгемтон, Велика Британія, 2014 р.); 4th International Fluid Academy Days

(м. Антверпен, Бельгія, 2014 р.); 47th Meeting of European Pancreatic Club (м. Толедо, Іспанія, 2015 р.); 5th Anniversary International Fluid Academy Days (м. Антверпен, Бельгія, 2015 р.); 7th World Congress of the Abdominal Compartment Society (м. Генк, Бельгія, 2015 р.); 46th Meeting of the American Pancreatic Association (м. Сан-Дієго, США, 2015 р.); 48th Meeting of European Pancreatic Club (м. Ліверпуль, Велика Британія, 2016 р.); 2016 International Pancreatic Association Meeting (м. Сендай, Японія, 2016 р.); 12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (м. Сан-Паоло, Бразилія, 2016 р.); 49th Meeting of European Pancreatic Club (м. Будапешт, Угорщина, 2017 р.); Digestive Disease Week 2017 (м. Чікаго, США, 2017 р.); World Congress of Surgery WCS 2017 (м. Базель, Швейцарія, 2017 р.); 50th Meeting of European Pancreatic Club (м. Берлін, Німеччина, 2018 р.); Digestive Disease Week 2018 (м. Вашингтон, США, 2018 р.); 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (м. Женева, Швейцарія, 2018 р.); XXIV з'їзді хірургів України (м. Київ, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 70 наукових праць, з яких 14 статей у наукових фахових виданнях України, 7 статей у фахових наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 3 статті у наукових виданнях інших держав, 5 статей в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 26 тез наукових доповідей, 12 патентів на корисну модель України, монографія, 2 методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 298 сторінках і складається з анотацій, вступу, шести розділів, висновків, аналізу та обговорення результатів дослідження, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 50 таблиць та 63 рисунків. Список цитованої літератури включає 418 джерел (з них 249 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ (огляд літератури)

У результаті проведеного аналізу сучасних даних літератури встановлено, що лікування гострого некротичного панкреатиту залишається актуальною проблемою абдомінальної хірургії в зв'язку зі збільшенням кількості хворих на тяжку форму захворювання та підвищенням летальності при розвитку гнійно-септичних ускладнень. Незважаючи на чисельні експериментальні та клінічні дослідження механізми розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту залишаються недостатньо вивченими, відсутні ефективні методи прогнозування та ранньої діагностики їх виникнення. Для поліпшення результатів лікування гострого некротичного панкреатиту першочергове значення набуває своєчасна адекватна профілактика гнійних ускладнень панкреонекрозу, зокрема корекція порушень бар'єрної функції кишечника. Найбільш складним питанням продовжує залишатися вибір

раціональної тактики хірургічного лікування інфікованого панкреонекрозу, незважаючи на впровадження нових схем інтенсивної терапії, вдосконалення традиційних та застосування малотравматичних методик. Відсутні чіткі рекомендації щодо послідовності виконання діапевтичних втручань, мініінвазивних некрсеквестрэктомій та лапаротомних операцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріал та методи експериментальних досліджень. Для реалізації сформульованої мети і завдань наукового дослідження проведені експериментальні дослідження на 180 самцях безпородних білих щурів. З метою оцінки змін кишкового бар'єру та визначення ефективності запропонованої медикаментозної терапії, в експерименті моделювали набрякову і некротичну форму гострого панкреатиту шляхом введення потрібної дози таурохолевої кислоти в біліопанкреатичний проток і L-аргініну гідрохлориду в очеревинну порожнину. Тварини кожної групи виводили з експерименту через 24, 48, 72, 96 год. При виконанні лапаротомії проводили макроскопічний огляд органів черевної порожнини і забір матеріалу на бактеріологічне та гістологічне дослідження. Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз. Для мікробіологічного дослідження брали тканини підшлункової залози, мезентеріальних лімфатичних вузлів, порталну венозну кров, а також слизову оболонку дистального відділу тонкої кишки. Проникність слизової тонкої кишки оцінювали за індексом набряку, гематокритом, кількістю рідини в черевній порожнині, відношенням екскреції лактулози до маніту. Відновлений глутатіон визначали в тканинах печінки, тонкої кишки, підшлункової залози та венозній крові. У слизовій оболонці тонкої кишки визначали малоновий діальдегід, дієнові кон'юганти, каталазу. У тканинах і крові визначали вільні сіалові кислоти, гексозаміни, фукозу, гексуранові кислоти, оксипролін. Проводили електронно-мікроскопічні, цитологічні та морфологічні дослідження слизової оболонки кишечника. Взаємодію між ендотоксином та лікарськими засобами досліджували за допомогою атомно-силової мікроскопії у контактному режимі на скануючому зондовому мікроскопі AFM NT-206 («Микро тест машины», Білорусь).

Клінічний матеріал дослідження. Згідно з метою та завданнями клінічний підрозділ дослідження складався з кількох етапів. **На першому етапі** у пацієнтів групи порівняння визначали прогностично несприятливі чинники щодо розвитку ускладнень гострого некротичного панкреатиту, оцінювали значення недостатності різних органів у перебігу гострого некротичного панкреатиту та визначали ранні діагностичні критерії виникнення гнійно-септичних ускладнень. **Другий етап** передбачав застосування запропонованих методів консервативного лікування гострого некротичного панкреатиту, які включали корекцію синдрому системної запальної відповіді, раннє ентеральне харчування, комплексне лікування кишкової недостатності та інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії, нові підходи до антибіотикопротекції та антибіотикотерапії в пацієнтів дослідної групи,

порівнюючи із загальноприйнятим лікуванням, що застосовували у пацієнтів групи порівняння. **На третьому етапі** проводили порівняльний аналіз ефективності запропонованого послідовного покрокового підходу застосування мініінвазивних методів та застосування первинних лапаротомних оперативних втручань у хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Клінічні дослідження проведені на клінічній базі кафедри загальної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» в Обласній комунальній установі «Лікарня швидкої медичної допомоги» та базі Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України в період з 2005 по 2018 рр. За цей час лікувально-діагностична тактика у хворих на гострий панкреатит зазнала значних змін. До групи порівняння включені хворі, яких лікували в Обласній комунальній установі «Лікарня швидкої медичної допомоги» у період з 2005 до 2013 рр. Надалі нами були змінені стратегія діагностичних підходів, методи консервативного та хірургічного лікування, розроблені та впроваджені нові методи діагностики, консервативного та оперативного лікування, тому до основної групи включені хворі, яких лікували в період з 2014 по 2018 рр. У перший (початковий) період роботи лікували 151 пацієнта, у другий (основний) – 317 хворих на гострий некротичний панкреатит. Серед них переважали чоловіки (299 осіб із 468, 64 %), як в основній (193 особи із 317, 60,9 %), так і групі порівняння (106 осіб із 151, 70,2 %). За рекомендаціями робочої групи по перегляду класифікації гострого панкреатиту (Атланта, 2012), оцінювали стан хворих як середньої тяжкості в 301 і тяжкості ступеня – у 167 пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика хворих на гострий некротичний панкреатит

Показник	Кількість пацієнтів, n (%)	
	основна група (n=317)	група порівняння (n=151)
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,4±1,8	27,2±2,1
Тяжкість при надходженні, n (%):		
– середньої тяжкості	190 (60,2)	111 (73,5)
– тяжкий	127 (39,8)	40 (26,5)
АРАСНЕ II, бали	11,3±0,33	12,1±0,47
Поширеність панкреонекрозу, n (%):		
– до 30%	132 (41,6)	66 (43,8)
– 30–50%	145 (45,8)	65 (43,0)
– більше 50%	40 (12,6)	20 (13,2)
Місцеві ускладнення, n (%):		
– гострі некротичні скупчення	188 (59,5)	100 (66,4)
– відмежовані некрози	129 (40,5)	51 (34,6)
Інфікування некротичних вогнищ, n (%)	143 (50,4)	86 (56,9)

Лабораторні та інструментальні методи дослідження у хворих на гострий некротичний панкреатит. Оцінку поширеності некротичного ураження підшлункової залози проводили згідно з індексом Balthazar. Недостатність дихальної, серцево-судинної систем і функції нирок визначали за модифікованою шкалою Marshall, неврологічну недостатність за шкалою ком Glasgow. Порушення функції шлунково-кишкового тракту визначали згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) 2012 року щодо термінології, визначення та лікування гатроінтестинальної дисфункції. Ступінь тяжкості хворих на гострий некротичний панкреатит при надходженні та в процесі лікування оцінювали за шкалою APACHE II. Для раннього визначення ризику розвитку органної недостатності та летальності у перші 6 годин при госпіталізації проводили оцінку тяжкості хворих за шкалою BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), що включає показники, які доступні для лікарень будь-якого рівня.

Обстеження хворих на гострий некротичний панкреатит передбачало проведення загальних клінічних аналізів, біохімічних досліджень, специфічними були визначення активності амілази, ліпази в крові. За тяжкого перебігу захворювання проводили: біохімічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження ексудату (за умови виконання пункції), аналіз антибіотикограми, бактеріологічне дослідження крові. Інструментальні методи дослідження включали: оглядову рентгеноскопію органів черевної порожнини, грудної клітки, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопію. Надалі, залежно від характеру перебігу захворювання, застосовували: спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, лапароскопію, черезшкірну пункцію під контролем ультразвукового дослідження. До інструментальних методів дослідження за показаннями відносимо: комп'ютерну томографію з болюсним контрастним підсиленням, ангіографію, ендоскопічну ретроградну панкреатохоланіографію, тонкоголкову аспіраційну біопсію, лапароскопію. Для оцінки активності системної запальної відповіді та ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту визначали С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6, прокальцитонін, ендотоксин, розчинні рецептори sCD14 та пресепсин. Бактеріологічне дослідження проводили в усіх хворих на гострий некротичний панкреатит. Відбір матеріалу, культивування та ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили відповідно до діючих нормативних наказів. Антибіотикограми вивчали методом дифузії в тверде живильне середовище за допомогою стандартних дисків. У тяжко хворих ідентифікацію мікроорганізмів та визначення їх чутливості до антибіотиків здійснювали за допомогою бактеріологічного аналізатора mini API фірми bioMérieux (Франція), який дає можливість ідентифікувати понад 800 видів мікроорганізмів: ентеробактерій, стрептококів, анаеробів, неферментуючих грамнегативних збудників, стафілококів, дріжджів і грибів, а також визначити антибіотикочутливість виділених бактерій та грибів до широкого спектра

антибактеріальних препаратів і провести експертну інтерпретацію отриманих результатів.

У процесі роботи розраховували дескриптивну статистику для змінних: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95 % довірчі межі, інтервал значень. Оцінювали відповідність числових змінних щодо правильного розподілу Гауса. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона (параметричний метод) та за Спірменом (непараметричний метод). Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням t- критерію Стьюдента або U- критерію Манна-Уїтні, залежно від характеру змінних. Для порівняння середніх значень більше ніж двох змінних – використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Порівняння часток змінних здійснювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для визначення специфічності та чутливості біологічних маркерів (пресепсин, прокальцитонін, С-реактивний протеїн і інтерлейкін-6) щодо прогнозування інфекційних ускладнень використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою (AUC).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ЇЇ ЗАХИСТУ

Біохімічні і морфологічні зміни пристінкового слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника при гострому експериментальному панкреатиті. Після індукції експериментального гострого некротичного панкреатиту відзначали активацію лізосомальних ферментів, підвищену протеолітичну і колагенолітичну активність. Зокрема, вже через 6 год експерименту активність β -галактозидази підвищилася у два рази ($p < 0,05$), N-ацетил- β -глюкозамінідази – майже в чотири рази ($p < 0,02$) порівнюючи з показниками тварин контрольної групи, і залишалися високими до 4 доби від початку експерименту. Водночас, як наслідок активації ферментів, спостерігали порушення якісного та кількісного складу глікопротеїнів приепітеліального шару слизової оболонки, передусім фуко- та сіалопротеїнів. Через 6 год від початку експерименту вміст галактози, сіалових кислот, гексозамінів і фукози у міжклітинному матриксі невірогідно ($p > 0,05$) зменшився, відповідно, на 14, 15,3, 21,7 і 12,1 %. Більш значні і вірогідні ($p < 0,05$) зміни спостерігалися на 12 і 24 години експерименту – зменшення концентрації вуглеводнів на 17,5, 31,3, 32,2 і 25 %, відповідно. У позаклітинному матриксі зменшувався також вміст глікозоаміногліканів, моносахаридними компонентами яких є гексуронові кислоти. Концентрація гексуронових кислот через 6 год експерименту зменшилася на 10 %, через 24 год на 29,3 % ($p < 0,05$) і на такому рівні утримувалася до закінчення експерименту. Суттєве посилення локальної колагенолітичної активності у тварин із гострим некротичним панкреатитом супроводжувалася підвищеним катаболізмом колагену, про що свідчить зменшення вмісту оксипроліну. Через

6 годин експерименту концентрація оксипроліну зменшилася на 10,8 %, прогресивно падала надалі та на 96 годину становила лише $15,1 \pm 0,37$ мкмоль/г (контроль $19,1 \pm 0,33$ мкмоль/г, $p < 0,02$). Аналіз результатів проведених нами досліджень свідчить, що при гострому некротичному панкреатиті під дією активованих лізосомальних ферментів відбуваються суттєві зміни в структурі і кількісному складі вуглеводно-білкових компонентів приєпітеліальної біоплівки та слизової оболонки тонкої кишки, які забезпечують потенційні зв'язки автохтонної індигенної мікрофлори з кишковим епітелієм.

Перекисне окиснення ліпідів і стан антиоксидантного захисту тонкої кишки при гострому експериментальному панкреатиті. Після індукції гострого некротичного панкреатиту відмічали надмірне утворення активних форм кисню та неконтрольовану активацію вільнорадикального окиснення фосfolіпідів клітинних мембран ентероцитів. У слизовій кишечнику відзначали підвищення вмісту малонового діальдегіду на 48,3 % ($p < 0,02$), дієнових кон'югат на 35 % ($p < 0,05$) і зниження концентрації основного антиоксиданта – відновленого глутатіону вдвічі ($p < 0,02$). Надмірна активація перекисного окиснення ліпідів у тварин з гострим некротичним панкреатитом зумовлює швидке зменшення запасів антиоксидантів, зокрема відновленого глутатіону, що призводить до ушкодження клітинних мембран ентероцитів, набряку клітин, органел і їх руйнування.

Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на морфологічні зміни підшлункової залози, структуру і проникність кишкового бар'єра при гострому експериментальному панкреатиті. У ранню фазу гострого некротичного панкреатиту відбувалося порушення якісного та кількісного складу вуглеводно-білкових компонентів міжклітинного матриксу як наслідок підвищеної колагенолітичної активності на 30–35 %, лізису азоказеїну та азоальбуміну – на 25–30 %. Вміст протеогліканів та колагенових білків зменшувався через 48–72 год на 25–35 % ($p < 0,05$), підвищувалася проникність слизової оболонки для великих молекул і води, що підтверджували при дослідженні збільшенням відношення екскреції лактулоза/маніт у п'ять разів ($p < 0,001$), індексу набряку втричі ($p < 0,05$). Стінка кишечнику ставала набряклою, потовщеною, у просвіті кишечнику і, зокрема, в черевній порожнині збільшувалася кількість рідини, що слугувало одним із основних чинників підвищення внутрішньочеревного тиску. Аналізуючи вплив внутрішньочеревного тиску на основні життєво важливі функції відзначено, що його підвищення вище 15 мм рт. ст. спричиняло негативний вплив на перебіг гострого некротичного панкреатиту, передусім погіршення кровопостачання і метаболізму в кишечнику і внутрішніх органах. Встановлено, що вміст молочної кислоти в тканинах кишечнику підвищується вдвічі при внутрішньочеревному тиску 15 мм рт. ст. і втричі – при більше 25 мм рт. ст. Виникає внутрішньоклітинний метаболічний ацидоз в слизовій оболонці, підвищується проникність для бактерій, ендотоксину і води.

Нами запропонований спосіб, що забезпечує неінвазивну, об'єктивну та динамічну оцінку внутрішньочеревного тиску по кількісному зменшенню або

збільшенню податливості передньої стінки черевної порожнини. Цей результат досягається за рахунок того, що на обмежену ділянку передньої стінки черевної порожнини діє сила, яка перевищує внутрішньочеревний тиск, і під дією якої виникає поглиблення в черевній стінці на певну величину. При стандартній величині поглиблення черевної стінки, сила буде відповідати внутрішньочеревному тиску. Перевага способу перед відомими: простота кількісного виміру внутрішньочеревного тиску, що не обтяжує пацієнта, відсутність загрози інфікування внутрішнього середовища організму, точність виміру, можливість багаторазового вимірювання внутрішньочеревного тиску для моніторингу середнім медичним персоналом.

Зміни пристінкової мікрофлори тонкої і товстої кишки при гострому експериментальному панкреатиті. Індукція гострого некротичного панкреатиту супроводжувалася порушенням колонізаційної резистентності слизової оболонки кишечника внаслідок елімінації біфідобактерій і лактобактерій: частота їх виділення із слизової оболонки зменшилася втричі ($p < 0,01$), а популяційний рівень, відповідно, на 25 % ($p < 0,05$) і 36 % ($p < 0,02$). Слизову оболонку активно колонізували грамнегативні патогенні та умовно патогенні ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07–5,39 lg КУО/г), що дозволило даній мікрофлорі подолати ушкоджений кишковий бар'єр і здійснювати транслокацію. Через 24 годин після індукції гострого некротичного панкреатиту *E. coli* і *P. mirabilis* проникали в мезентеріальні лімфовузли, після 48 години *E. coli* і *S. epidermidis* виділяли з портальної крові, тканин підшлункової залози, очеревинної порожнини. У більш пізній термін спектр мікрофлори розширився за рахунок патогенних штамів ешерихій, *S. aureus*, *K. pneumonia*, *E. tarda*.

Медикаментозна корекція кишкового бар'єра у тварин із гострим експериментальним панкреатитом. Виявлені аспекти порушень бар'єрної функції кишечника були основою для розробки патогенетичних методів їх лікування. Введення L-лізину есцената тваринам з гострим некротичним панкреатитом двічі на добу запобігало деградації глікопротеїнів муцину приєпітеліального шару, глікопротеїнів, протеогліканів і колагену позаклітинного матриксу тонкої кишки за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку ($r = 0,672$, $p < 0,05$). Встановлено, що L-лізину есценат зменшує ступінь набряку стінки тонкої кишки втричі ($p < 0,05$), а кількість рідини в черевній порожнині – у сім разів ($p < 0,01$).

За умови відсутності ентерального харчування і надходження відновленого глутатіону з жовчю до слизової тонкої кишки, парентеральне введення N-ацетилцистеїна у дозі 70 мг/кг/добу дослідним тваринам з експериментальним гострим некротичним панкреатитом відновлювало, хоча і не повністю, запас антиоксиданту в тканинах тонкої кишки. За час спостереження відмічали підвищення концентрації відновленого глутатіону у тканинах тонкої кишки до $2,37 \pm 0,07$ мкмоль/г, що практично не відрізнялося від показника здорових тварин ($2,67 \pm 0,12$ мкмоль/г, $p > 0,05$). Підвищення вмісту

відновленого глутатіону у тканинах тонкої кишки сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів перекисного окиснення ліпідів. Встановлено, що концентрація малонового діальдегіду і дієнових кон'югат у тканинах тонкої кишки впродовж експерименту прогресивно зменшується і на кінець експерименту знаходиться в межах показників контрольної групи, відповідно, $8,72 \pm 0,67$ мкмоль/г і $8,32 \pm 0,22$ мкмоль/г. Слід зазначити, що N-ацетилцистеїн також містить SH-групу і здатний самостійно інактивувати активні форми кисню, тому його використання забезпечує, крім нормалізації вмісту відновленого глутатіону, і безпосередню антиоксидантну дію.

Для проведення ефективної селективної деконтамінації кишечника та профілактики розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит досліджували ефективність антибіотиків рифаксиміну та ципрофлоксацину. Встановлено, що при ентеральному введенні ципрофлоксацину в дозі 3 мг/кг двічі на добу препарат швидко адсорбується в кров і його концентрація в просвіті і на слизовій оболонці тонкої кишки була нижчою мінімально пригнічу вальної концентрації для патогенної мікрофлори. Водночас, кількість виділених штамів патогенних і умовно-патогенних бактерій та їх популяційний рівень у тварин зберігалися на тому ж рівні через 48 і 72 годин експерименту. Доказано, що ентеральне введення нанокапсульованої форми ципрофлоксацину у тій же дозі була більш ефективною: на 24-ту годину експерименту із слизової оболонки тонкої кишки виділялися патогенні і умовно-патогенні бактерії (*E. coli* HLY+, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis*), популяційний рівень яких перебував в межах 2,42–2,53 lg КУО/г, що в 30–40 разів був нижчий ($p < 0,01$), порівнюючи з показниками контрольної групи. Рифаксимін практично не адсорбувався, але при цьому не впливав на індигенну мікрофлору. Для досягнення мінімальної пригнічувальної концентрації рифаксимін потрібно вводити в дозі 8 мг/кг двічі на добу в нанокапсульованій формі. Найбільш ефективним методом селективної деконтамінації кишечника, за даними нашого дослідження, є комбіноване використання обох препаратів протягом перших 3 діб, надалі проводити монотерапію рифаксиміном. Коліместат натрію та 0,1–5% розчин хітозану зв'язують ендотоксин в просвіті кишечника за рахунок утворення агрегатів розмірами 140–280 нм. При формуванні наночасток із хітозану спостерігали збільшення його ендотоксин сорбційної активності вдвічі ($p < 0,05$), а при їх навантаженні колімістатом натрію – в 14 разів.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РАННЯ ДІАГНОСТИКА УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Раннє прогнозування тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту: ефективність шкали BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) та розчинних рецепторів sCD14. Раннє прогнозування та діагностику тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту при надходженні проведені в 151 пацієнтів групи порівняння за шкалою BISAP, що

мала принципове значення для стратифікації пацієнтів і забезпечення максимального рівня лікувальних заходів вже при їх госпіталізації. Доказано, що в межах перших шість годин після госпіталізації ризик розвитку постійної органної недостатності виник у 60 (40 %) хворих, які мали три та більше балів за шкалою BISAP, і був у чотири рази вищий, ніж у тих хворих, в яких кількість балів була менше трьох ($p < 0,05$). Всіх 60 пацієнтів із високим ризиком розвитку постійної органної недостатності (більше 3-х балів за шкалою BISAP) і панкреатогенним шоком скеровували на лікування у відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії. Повторну оцінку тяжкості пацієнтів провели через 48 годин після проведеної інтенсивної терапії. За критеріями Атланта із переглядом інтернаціональним консенсусом (2012) у 50 (33 %) хворих визначили тяжкий гострий некротичний панкреатит за наявності постійної органної недостатності, що не усувалася протягом 2 діб. Різниця між розрахованою органною недостатністю за шкалою BISAP і встановленою за критеріями Атланта була невірогідна: 60 (40 %) проти 50 (33 %, $p > 0,05$). Потрібно зазначити, що для розрахунку шкали BISAP використали лише показники, що доступні для лікарень любого рівня: вік пацієнта більше 60 років, синдром системної запальної відповіді (не менше 2-х перемінних показників), креатинін сироватки крові більше 170 мкмоль/л, плевральний випіт, рівень свідомості за шкалою Глазго менше 15 балів.

Для прогнозу розвитку гнійно-септичних ускладнень і оцінки стану кишкового бар'єра в плазмі крові 70 хворих на гострий некротичний панкреатит визначали розчинні sCD14-рецептори. Ендотоксин, що надходить із кишечника, у крові взаємодіє з ліпополісахарид-зв'язуючим білком і реалізує свої ефекти через мембранні CD14-рецептори моноцитів/макрофагів (mCD14). Проведення активаційного сигналу через TOLL-подібний корецептор слугує поштовхом для початку експресії моноцитами/макрофагами генів цитокінів, NO-синтази і генів інших медіаторів, ферментів і регуляторних молекул запалення, надлишкове утворення яких супроводжується розвитком синдрому системної запальної відповіді і постійної органної недостатності. Після трансляції сигналу mCD14-рецептор відділяється від макрофага і перетворюється в розчинну форму sCD14-рецептор, що викликає індукцію запалення в клітинах, що не мають мембранних CD14-рецепторів і не реагують на ендотоксин, передусім ендотелію судин, епітелію слизових оболонок, зокрема кишечника. Встановлено, що в ранній термін гострого некротичного панкреатиту рівень sCD14 корелює з концентрацією ендотоксину у плазмі крові ($r = 0,742$, $p < 0,02$), а вище 1670 нг/мл при надходженні слугує незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень у 70 пацієнтів надалі (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %). Відзначали, що поєднання показників sCD14 рецепторів у плазмі крові і шкали BISAP при надходженні пацієнтів, підвищує її прогностичну цінність, згідно за ROC-аналізом, з $0,835 \pm 0,012$ до $0,904 \pm 0,011$ ($p < 0,05$).

Прогностичне значення кишкової дисфункції та інших складових синдрому мультиорганної недостатності в перебігу гострого некротичного

панкреатиту. Оцінку порушення функції кишечника у хворих на гострий некротичний панкреатит вперше проводили за концентрацією цитруліна у плазмі крові. Високий ризик кишкової дисфункції/недостатності виявили в 37 (24 %) хворих на гострий некротичний панкреатит середньої тяжкості, загальний стан хворих стабільний, без органної недостатності, оцінювали за шкалою APACHE II від 6 до 9 балів. Парез кишечника, нудота, рефлюкс або блювота мали тимчасовий характер і швидко самостійно минали, не впливали на загальний стан хворих. Внутрішньочеревний тиск перебував у межах 5–12 мм рт. ст., цитрулін плазми крові 28–38 мкмоль/л. Порушення функції кишечника II ступеня (часткова непереносимість ентерального харчування) відзначали в 54 (35,7 %) хворих, загальний стан пацієнтів середньої тяжкості, оцінювали за шкалою APACHE II від 10 до 19 балів. У хворих виявляли клінічні ознаки і лабораторні показники транзиторної органної недостатності, яка корегувалася протягом 24–48 годин після госпіталізації. Кишкова дисфункція проявлялася гострим розвитком парезу кишечника, великим (більше 500 мл) резидуальним об'ємом шлунку, рефлюксом, внутрішньочеревною гіпертензією I ст. (внутрішньочеревний тиск перебував у межах 12–14 мм рт. ст.). Цитрулін плазми крові був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим за показник контрольної групи. Кишкова недостатність (порушення функції кишечника III ступеня) тривалістю більше 3–5 діб виявлена в 38 (25,2 %) хворих з тяжким гострим некротичним панкреатитом, тяжкість стану яких оцінювали за шкалою APACHE II від 19 до 30 балів. Відмічали тривалий виражений парез кишечника (дилатація сліпої кишки до 9 см, ободової – до 10 см), високі резидуальні об'єми шлунку (від 500 до 1000 мл), прогресує внутрішньочеревна гіпертензія (внутрішньочеревний тиск від 15 до 20 мм рт. ст.), що супроводжується низьким рівнем перфузії органів черевної порожнини (перфузійний тиск менше 60 мм рт. ст.), зокрема кишечника і підшлункової залози, що призводило до розвитку постійної органної недостатності. Частіше виникала гостра дихальна, ниркова недостатність і порушення кровообігу. Знижувалася концентрація цитруліну в плазмі крові до $11,03 \pm 0,19$ мкмоль/л. У всіх 38 хворих тест генерації цитруліну був негативним, що свідчило про зменшення маси ентероцитів за рахунок некрозу ворсинок тонкої кишки при її ішемії та реперфузії і неспроможності кишечника як органа. Рівень цитруліну нижче 12,5 мкмоль/л дозволяв діагностувати кишкову недостатність із чутливістю 90,4 % та специфічністю 84,6 % (AUC ROC становила $0,905 \pm 0,0179$, $p = 0,001$). Порушення функції кишечника IV ступеня з тяжким впливом на віддалені органи (критична кишкова недостатність) визначали в 13 (8,6 %) хворих з тяжким гострим некротичним панкреатитом, загальний стан яких оцінювали за шкалою APACHE II у 25–30 і більше балів. При підвищенні внутрішньочеревного тиску до 25–30 мм рт. ст. відмічали розвиток або поглиблення наявної постійної органної недостатності, що характеризується як абдомінальний компартмент синдром. Передусім порушувалося дихання і в пацієнтів вже на початковому етапі виникала потреба в респіраторній підтримці. Пряма дія підвищеного внутрішньочеревного тиску

на нижню порожнисту вену призводила до зменшення притоку крові до серця, і, відповідно, зменшення серцевого викиду. Розвивалася компенсаторна тахікардія, надалі – артеріальна гіпотонія. Виявили вірогідну кореляційну залежність між ступенем кишкової дисфункції та концентрацією цитруліну в крові ($r = 0,743$ $p < 0,05$).

Високу госпітальну летальність спостерігали в групі порівняння переважно серед пацієнтів із постійною органною недостатністю. Постійна органна недостатність, що враховувалася лише при тривалості дисфункції органа більше 48 годин, виникла в 50 пацієнтів, 28 (56 %) із них померли; у 101 пацієнта відзначали транзиторну дисфункцію одного або двох органів, із них померли лише 3 (2,97 %) особи. Кількість органів із дисфункцією в пацієнтів, що померли, була статистично вірогідно більша, ніж у тих, що вижили ($3,48 \pm 0,81$ проти $1,33 \pm 0,44$, $p < 0,05$). В осіб, що померли, були вірогідно вищі кількість балів за шкалою APACHE II, вік пацієнтів і лабораторні показники, що характеризують ступінь органної недостатності – гематокрит і креатинін. Кишкова недостатність тривалістю 5 і більше діб розвилася в 21 (67 %) із 31 хворого, що померли, концентрація цитруліну в них була вірогідно нижча, ніж у пацієнтів, що вижили ($10,31 \pm 0,12$ мкмоль/л проти $14,64 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p < 0,02$). При багатофакторному аналізі методом логістичної регресії встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатності є незалежними чинниками летальності хворих на гострий некротичний панкреатит.

Ефективність біологічних маркерів для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. З метою ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту визначали в плазмі крові біологічні маркери запалення – прокальцитонін, пресепсин, інтерлейкін-6 і С-реактивний протеїн у 70 хворих на гострий некротичний панкреатит і 10 здорових осіб. Наявність інфекції і розвиток гнійно-септичних ускладнень виявляли за значним і вірогідним ($p < 0,01$) підвищенням рівня пресепсину у середньому до 1244 ± 168 пг/мл (496–5004 пг/мл), прокальцитоніну – до $4,47 \pm 0,67$ нг/мл (2,13–14,44 нг/мл), інтерлейкіну-6 до 376 ± 86 пг/мл (205–1284 нг/мл) (табл. 2), що в три-чотири рази вище показників пацієнтів без інфекції.

При гнійно-септичних ускладненнях підвищення С-реактивного протеїну становило 336 ± 85 мг/л, що лише на 61,5 % ($p > 0,05$) перевищувала показник пацієнтів із стерильним некрозом підшлункової залози.

На ранніх стадіях системної інфекції, поки вона мала локальний характер, відзначали незначне підвищення рівня прокальцитоніну (від $1,26 \pm 0,19$ нг/мл до $2,08 \pm 0,56$ нг/мл), інтерлейкіну-6 (від 121 ± 27 до 203 ± 90 пг/мл) і С-реактивного протеїну (від 206 ± 31 до 208 ± 97 мг/л), тобто їх рівні не дозволяли підтвердити наявність інфекції і поставити діагноз сепсису, що підтверджується за ROC-аналізом. AUC ROC для прокальцитоніну становила $0,595 \pm 0,10$, для інтерлейкіну-6 – $0,496 \pm 0,11$ і С-реактивного протеїну – $0,607 \pm 0,12$ (рис. 1).

Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за концентрацією в плазмі крові пресепсину, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну в плазмі крові (M±m)

Групи хворих	ПСП, пг/мл	ПКТ, нг/мл	СРП, мг/л	Іл-6, пг/мл
Практично здорові особи, n-10	184±16	0,44±0,0	5,6±0,89	7,4±0,63
Синдром системної запальної відповіді без інфекції, n-21	332±38	1,26±0,19	206±31	121±27
Локальна інфекція, n-15	677±30	2,08±0,56	208±97	203±90
Сепсис, n-22	988±47	5,05±0,92	420±179	415±180
Тяжкий сепсис, n-12	2668±583	7,25±2,15	392±102	525±154*

Примітка. * – відмінності достовірні, порівнюючи з пацієнтами з синдром системної запальної відповіді без інфекції ($p < 0,05$); ПСП – пресепсин; ПКТ – прокальцитонін; СРП – С-реактивний протеїн; Іл-6 – інтерлейкін-6.

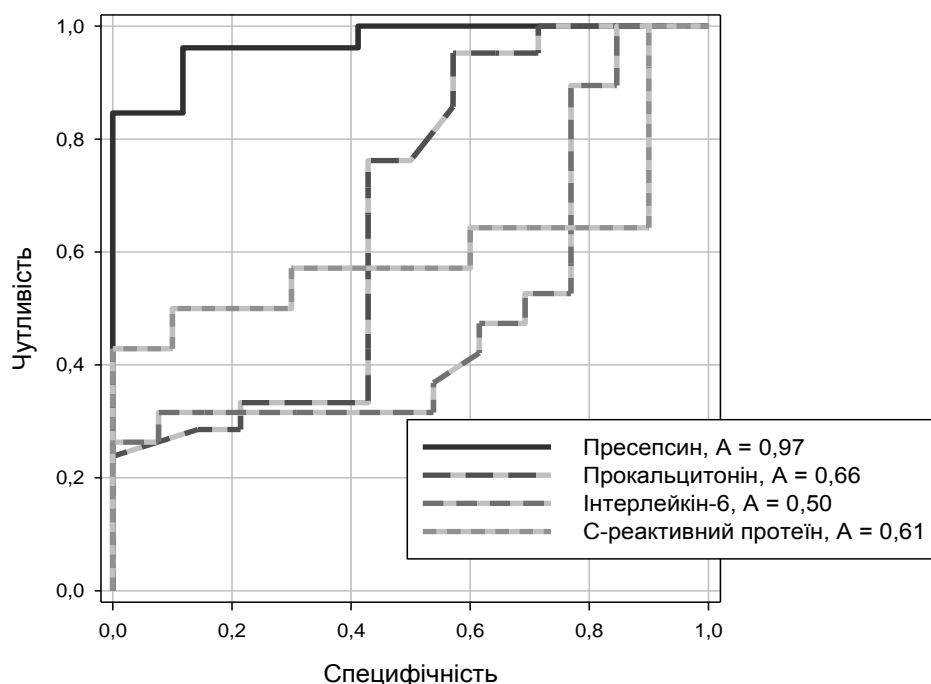


Рис. 1 ROC-аналіз діагностичної цінності маркерів запалення в крові у хворих на локальні форми інфікованого гострого некротичного панкреатиту.

Водночас, у пацієнтів із локальними інфекційними процесами рівень пресепсину був у два рази вищий ніж в осіб із стерильним панкреонекрозом ($p < 0,02$), значення AUC ROC для пресепсину становила $0,927 \pm 0,02$, що вірогідно ($p < 0,0001$) дає можливість підтвердити інфекційний характер синдрому системної запальної відповіді. Відзначали прогресивне підвищення концентрації маркерів запалення у пацієнтів із сепсисом і септичним шоком:

пресепсин у середньому до 2668 ± 583 пг/мл, прокальцитонін – до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл, інтерлейкін-6 – до 525 ± 154 пг/мл і С-реактивний протеїн – до 420 ± 179 мг/л. При ROC-аналізі виявили чітку залежність концентрацій маркерів запалення в крові від наявності і тяжкості інфекційних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит із сепсисом: AUC ROC для пресепсину становила $0,956 \pm 0,007$ (CI $0,883-0,972$, $p < 0,0001$) і була вища ніж для прокальцитоніну – $0,840 \pm 0,048$ (CI $0,745-0,935$, $p < 0,0001$). Величина AUC ROC як для пресепсину, так і прокальцитоніну, дозволяла з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) діагностувати інфекційні ускладнення при гострому некротичному панкреатиті. Водночас, клінічна чутливість і специфічність у пресепсину була вища, ніж у прокальцитоніну. Граничним рівнем, що вказує на інфікування патологічних вогнищ при гострому некротичному панкреатиті, була величина пресепсину 632 пг/мл (чутливість 92,11 %, специфічність 96,86 %) і 1,76 нг/мл для прокальцитоніну (чутливість 75,1 %, специфічність – 71,43 %).

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ КИШКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Першочергові заходи в лікуванні хворих помірного та тяжкого гострого некротичного панкреатиту. Лікування пацієнтів з приводу гострого некротичного панкреатиту проводили відповідно до фазового (стадійного) перебігу захворювання. При госпіталізації хворих у ферментну фазу в консервативній терапії використовували гемодинамічну і респіраторну підтримку, корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного обмінів, відновлення функції нирок і печінки. Для забезпечення анальгезії перевагу віддавали ненаркотичним анальгетикам, проводили подовжену епідуральну блокаду, особливу при наявності парезу кишечника. Нестероїдні протизапальні препарати вводили у вигляді ректальних свічок для профілактики розвитку гострого панкреатиту після ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії. Для зменшення проявів синдрому системної запальної відповіді та органної недостатності у пацієнтів дослідної групи із тяжким гострим некротичним панкреатитом використали полівалентний інгібітор серинових протеаз уліностатин по 200000 МО двічі на добу внутрішньовенно впродовж 4–5 діб.

Антибактеріальна терапія та антибіотикопрфілактика гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Для обґрунтування потреби в селективній деконтамінації кишечника і відповідного вибору антибіотиків, обстежили 74 пацієнтів групи порівняння, які оперовані з приводу ускладнень гострого некротичного панкреатиту. У ранній термін захворювання оперовано 28, у пізній термін (після 4-х тижнів) – 46 пацієнтів. При надходженні пацієнтів під час проведення гастродуоденофіброскопії в стерильних умовах забирали вміст із проксимального відділу тонкої кишки для бактеріологічного дослідження. У 16 із 28 (57,4 %) пацієнтів, які оперовані в ранній термін захворювання (до 4 тижнів) і не було можливості інфікування із зовнішнього середовища, із некротичних тканин підшлункової залози, вмісту чепцевої сумки виділяли типові представники грамнегативних умовно

патогенних мікроорганізмів, зокрема: *E. coli* (87,5 %), *K. pneumoniae* (62,5 %), *P. aeruginosa* (62,5 %), *E. faecalis* (31,2 %) і *S. aureus* (37,5 %). Їх морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були практично ідентичні мікрофлорі тонкої кишки, що виділена до операції із проксимального відділу тонкої кишки. Встановлено, що рифаксимін, за величиною мінімальної пригнічувальної концентрації від 0,25 до 8 мкг/мл, і ципрофлоксацин, від 0,25 до 1 мкг/мл, *in vitro* на 100 % інгібують зростання в живильних середовищах виділені мікроорганізми. Антимікробна активність дослідних антибіотиків значно перевищувала активність цефотаксиму і гентаміцину, які широко використовуються для селективної деконтамінації кишечника в хірургічних хворих. Рифаксимін і ципрофлоксацин використали для селективної деконтамінації кишечника у 25 пацієнтів на гострий некротичний панкреатит з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень (наявність постійної органної недостатності, 9 і більше балів за шкалою APACHE II, рівень sCD14 більше 1670 нг/мл при госпіталізації) впродовж 7 діб. Застосовували комбіноване введення рифаксимін 8 мг/кг та ципрофлоксацин 3 мг/кг двічі на добу протягом перших 3 діб, надалі проводили монотерапію рифаксиміном. Позитивний ефект від селективної деконтамінації кишечника відзначали в 23 пацієнтів, у 2 осіб літнього віку спостерігали інфекційні ускладнення (пневмонія).

Ентеральне харчування хворих на гострий некротичний панкреатит. Гострий некротичний панкреатит являє собою гіперкатаболічний метаболічний стан, що характеризується високою потребою в енергетичних, пластичних, насамперед білкових, ресурсів для ефективного забезпечення гострих системних запальних реакцій та репаративних процесів. У хворих дослідної групи проводили раннє ентеральне харчування в якості ключового компонента енергетичного забезпечення підтримуючої терапії при гострому некротичному панкреатиті, а також в якості відновлення нутритивного статусу перед хірургічним втручанням. Нами розроблений і впроваджений алгоритм ентерального харчування. При легкій та середньо-тяжкій формі гострого некротичного панкреатиту ентеральне харчування проводили за принципом на вимогу (on-demand): всім пацієнтам тест-порцію харчової суміші пропонували через 72 год від початку захворювання; якщо спостерігалася непереносимість, пропонували тест-порцію повторно через 24 год і якщо непереносимість зберігалася – розпочинали зондове ентеральне харчування. При переносимості їжі і бажанні їсти пацієнтам дозволяли харчуватися в більш ранні терміни. У хворих на тяжкий гострий некротичний панкреатит ентеральне харчування проводили через зонд, який встановлювали в проксимальний відділ тонкої кишки, переважно за допомогою ендоскопа, не пізніше 48–72 год від початку захворювання.

Алгоритм консервативного лікування кишкової дисфункції та внутрішньочеревної гіпертензії. Для лікування порушень функції кишечника нами розроблений алгоритм, який передбачає диференційне застосування лікувальних заходів залежно від ступеня її тяжкості (рис. 2).

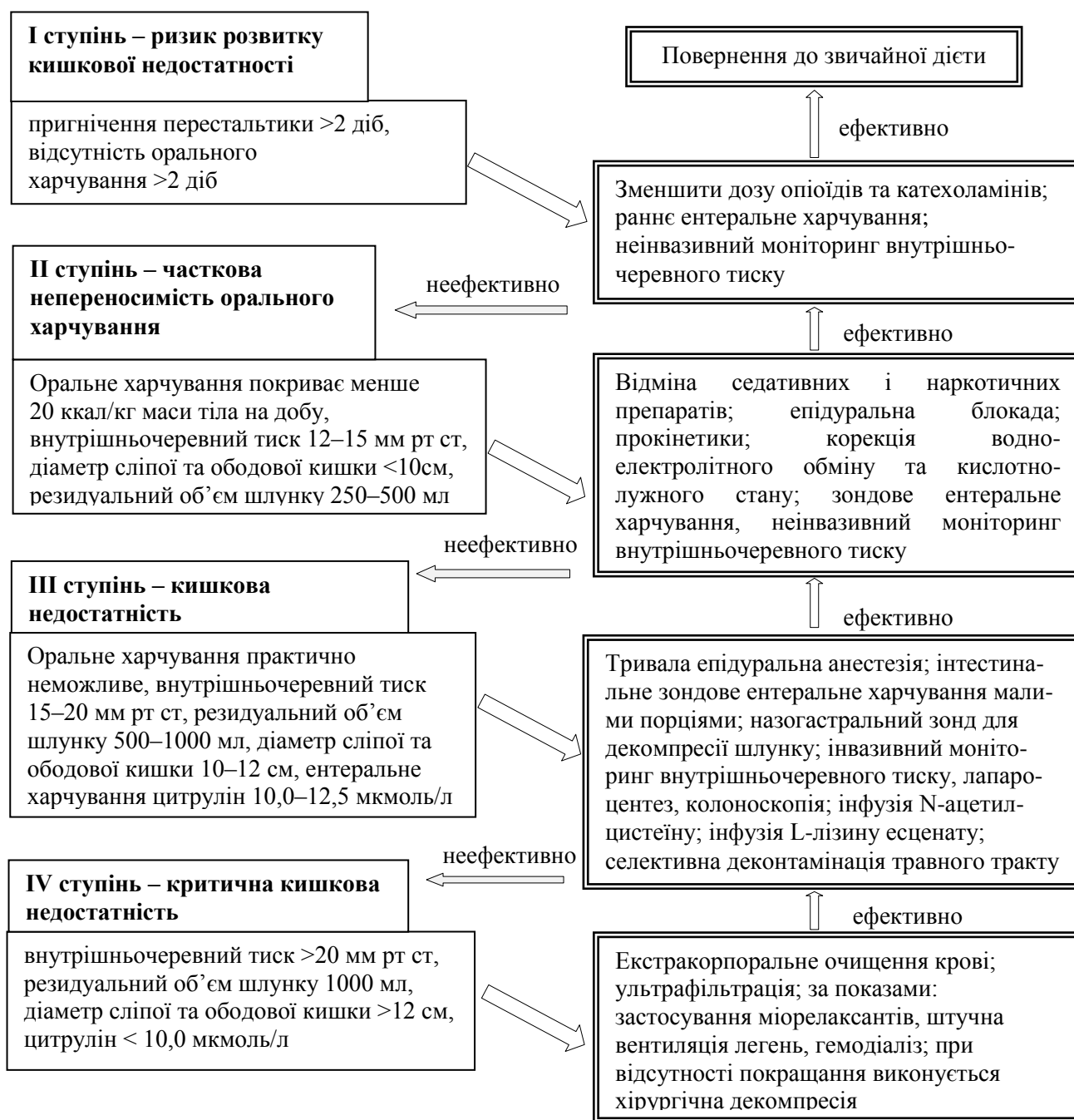


Рис. 2 Діагностично-лікувальний алгоритм корекції порушень функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті

Лікувальні заходи включали стабілізацію системного і мезентеріального кровообігу; корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного балансу; нейтралізацію активних форм кисню; стимуляцію моторної активності; інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії; ентеральне харчування. Для профілактики розвитку абдомінального компартмент-синдрому використовували консервативні методи, що надані раніше, а також екстракорпоральне очищення крові з ультрафільтрацією після достатньої інфузійної терапії у хворих з олігоанурією, штучну вентиляцію легень та

гемодинамічну підтримку. Хірургічне втручання у пацієнтів з приводу абдомінального компартмент-синдрому проводили при внутрішньочеревному тиску більше 20 мм рт. ст. лише за відсутності ефекту від консервативної терапії. Проведене сучасне консервативне лікування і раціональне ентеральне харчування дозволило досягти одужання 96 (32,2 %) із 284 хворим дослідної групи (група порівняння – 18,5 %, $p < 0,05$) без хірургічного втручання.

ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

В основній групі хірургічне лікування проводили послідовно, відповідно до фаз захворювання вибудовували етапність оперативного лікування. Основним показаннями до інвазивного хірургічного лікування вважали наявність або підозру на інфікування патологічних вогнищ при відсутності поліпшення клінічного стану, незважаючи на максимальну інтенсивну та антибактеріальну терапію. До інших показань відносили обструкцію жовчних шляхів та шлунково-кишкового тракту як результат їх стиснення патологічними вогнищами, постійний біль, внутрішньочеревну гіпертензію та нелокалізований септичний синдром. В якості першого кроку застосовували діапевтичні ендоскопічні або транскутанні втручання залежно від локалізації та морфологічної характеристики патологічних вогнищ у 171 пацієнта.

Транскутанні діапевтичні втручання в якості першого кроку хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. Транскутанні діапевтичні втручання використовували в 37 пацієнтів із гострими некротичними скупченнями та 65 осіб із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу. Ефективність застосування транскутанного дренивання контролювали за допомогою ультразвукового-моніторингу, комп'ютерної томографії, фістулографії. Використовували про-активне ведення пацієнтів із транскутанними дренажами патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту. Після встановлення катетера його приєднували до закритої дренажної системи низького тиску. Дренажі промивали 20–50 мл стерильного фізіологічного розчину або антисептика два-три рази на добу. При недостатній ефективності дренивання або виявленні навіть часткової оклюзії дренажної трубки її заміняли на катетер більшого діаметра. Розмір останніх досягав 24–30 Fr. Про-активне ведення включало також виконання повторних пункцій та встановлення додаткових катетерів для забезпечення адекватного дренивання. Кількість пункцій, потрібних для нормалізації клінічного стану пацієнтів, коливалась від 1 до 9 і в середньому становила $3 \pm 0,67$ втручання. Одноразове їх виконання було ефективним у 19 пацієнтів (51,4 %), у 18 спостереженнях (48,6 %) виникла потреба у повторних маніпуляціях. Причиною їх виконання було недостатнє дренивання некротичних мас та прогресування гнійно-запального процесу. При великих розмірах патологічних вогнищ у 10 спостереженнях використовували альтернативний (ендоскопічний або транскутанний, відповідно) доступ для повторного діапевтичного втручання. Водночас, відповідно до результатів антибіотикограм, проводили корекцію антибактеріальної терапії. Діапевтичні транскутанні втручання були

остаточними у 78 (76,5 %) хворих з ознаками інфікування патологічних вогнищ, у 24 (23,5 %) вони не забезпечили достатньої санації патологічних вогнищ, що зумовило необхідність виконання відкритих (лапаротомної) некрсеквестрэктомії. Чинниками, що сприяли їх виконанню були тяжкий перебіг захворювання (наявність постійної форми органної недостатності, кількість балів за шкалою АРАСНЕ II більше 12 при надходженні та більше 11 після виконання діапевтичних втручань) та висока активність панкреатичних ферментів у патологічних огнищах гострого некротичного панкреатиту.

Ехо-відеоендоскопічні втручання у хворих на гострого некротичного панкреатиту залежно від фази захворювання. У ранній термін захворювання ендоскопічні діапевтичні втручання застосували в 15 осіб, після відмежування вогнищ панкреатичного некрозу – у 54 пацієнтів. Застосування запропонованих методів дренивання у пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу супроводжувалося виконанням повторних втручань у 24,3 % спостереженнях, що у 2,5 рази ($p < 0,05$) менше, ніж у пацієнтів із гострими некротичними скупченнями, яким застосовували пункції під ехо-відеоендоскопічним контролем, та практично у 3,5 рази ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із відмежованим панкреонекрозом, яким проводили транскутанні діапевтичні втручання. Дренивання патологічних вогнищ у просвіт травного тракту забезпечує фізіологічний напрямок потрапляння панкреатичного соку, що сприятливо впливало на ефективність ехо-відеоконтрольованих втручань. Навіть при високій активності панкреатичних ферментів у вмісті патологічних вогнищ, яка у 30% пацієнтів перевищувала 1000 Од/мл, не виникало потреби повторних втручань або виконання відкритої некрсеквестрэктомії. Чинниками, що сприяли повторним втручанням були наявність кількох патологічних вогнищ або їх великий розмір, коли один дренаж не забезпечував достатньої санації відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу.

У пацієнтів із відмежованими некрозами виконували ендоскопічну некрсеквестрэктомію. За незначної кількості твердого компоненту відмежованого вогнища панкреатичного некрозу та ураженні менше 30 % підшлункової залози у 8 пацієнтів проводили дилатацію каналу до 20 мм і вводили два двобічні дренажі типу pig-tale розміром 8 Fr, що було достатньо для санації, оскільки потрапляння шлункового соку та жовчних кислот у порожнину патологічного вогнища сприяє перетравленню некротичних тканин та їх відторгненню. У 7 пацієнтів із ознаками синдрому системної запальної відповіді та великою кількістю гнійної маси в порожнину вводили цистоназальний зонд, через який підключали систему для безперервного лаважу фізіологічним розчином до 2–5 л на добу. Для виконання адекватної некрсеквестрэктомії нами вперше в Україні (Патент України № 107326) запропоновано використовувати металеві стенти, що покриті з обох сторін силіконом і самі розправляються (рис. 3). Такі стенти виготовляються з нітіолової сітки, яка володіє пам'яттю форми і при стисканні розправляється до початкового розміру.

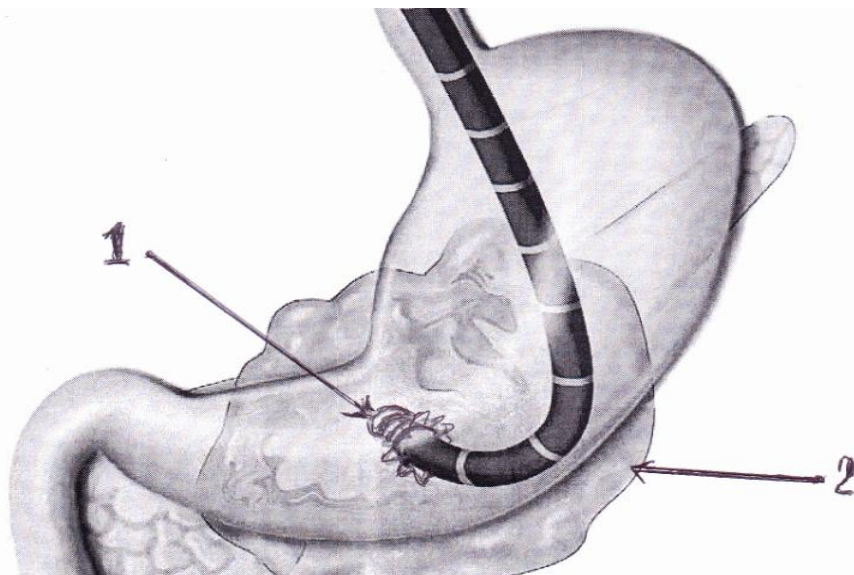


Рис. 3 Схема виконання ендоскопічної некрсеквестректомії через металевий стент із пам'яттю форми

Примітка: 1 – стент, 2 – вогнище панкреонекрозу.

Останні у компактному (стисненому) стані монтуються на направитель, який через робочий канал ендоскопа вводиться в просвіт створеної нориці. Надалі стент знімають з провідника, котрий самостійно розправляється до певного діаметра, відповідно свого розміру (10–15–20 мм). Через встановлений таким чином стент у 6 пацієнтів із значною кількістю твердої некротичної маси у порожнину патологічного вогнища заводили ендоскоп та виконували некрсеквестректомію під відеоендоскопічним контролем за допомогою щипців, корзинок Дорміа, катетерів за типом Фогарті, ендоскопічних петель. Некрсеквестректомію виконували дуже обережно, оскільки безпосередньо близько розташовані панкреатичні та селезінкові судини, ушкодження яких може призвести до масивної кровотечі. Видаляли тільки добре відмежовані некротичні тканини, які легко відділялися від паренхіми підшлункової залози. За неможливості видалити всі некротичні тканини одноразово через встановлений стент виконували повторні некрсеквестректомії через 7–12 днів після первинного втручання. При ефективній санації порожнина патологічних вогнищ вкривалася ніжною грануляційною тканиною, на контрольній комп'ютерній томографії відзначали відновлення структури підшлункової залози. Ендоскопічну некрсеквестректомію виконали в 23 хворих за наявності відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу, що прилягали до задньої стінки шлунка або дванадцятипалої кишки. У всіх пацієнтів при надходженні були ознаки синдрому системної запальної відповіді. Постійну форму органної недостатності відзначали у 31,3 % пацієнтів, транзиторну – у 21,7 %. У 16 осіб (69,6 %) діагностували поширений некроз підшлункової залози, що перевищувало 30 %. Вже після першого ендоскопічного втручання відзначали клінічне поліпшення із зменшенням ознак синдрому системної запальної відповіді та органної недостатності в усіх випадках, хоча для повної санації

патологічних вогнищ потрібно було 3–4 сеанси ендоскопічної некрсеквестректомії. Інтраопераційна кровотеча з місця формування цистогастростоми виникла в 3 (13,0 %) спостереженнях, в 1 пацієнта розвинулася недостатність цисто-дуоденостоми, через що на 2 добу виконана лапаротомія, санація черевної порожнини та зовнішнє дронування відмежованого вогнища панкреатичного некрозу. Тривалість стаціонарного лікування становила 23 ± 2 ліжко-доба, кількість інвазивних втручань – $3,2 \pm 0,27$.

При використанні ехо-ендоскопічних втручань потреба в лапаротомній некрсеквестректомії виникла в 3 пацієнтів за умови поширеного нагноєння парапанкреатичної клітковини і клінічної картини сепсису з органною недостатністю. Смертність становила 1,6 %. Тривалість стаціонарного лікування – $16 \pm 4,5$ ліжко-доба.

Люмботомні відео-контрольовані некрсеквестректомії з використанням нефроскопу. У 14 пацієнтів з інфікованим гострим некротичним панкреатитом застосували люмботомну відеоконтрольовану заочеревинну санацію з використанням нефроскопа, як наступний, більш інвазивний, етап запропонованого покрокового підходу хірургічного лікування. Метод використаний у 10 пацієнтів із інфікованими відмежованими вогнищами панкреонекрозу за неефективності встановленого під контролем ультразвукового дослідження дренажу. За допомогою бужів різного діаметра проводили дилатацію наявного каналу, надалі – санацію гнійної порожнини і здійснення некрсеквестректомії під візуальним контролем через нефроскоп і дронування порожнини двопросвітною трубкою через робочий канал нефроскопа, зазвичай створювали проточно-промивну систему. При відсутності умов для черезшкірного дронування під контролем ультразвукового дослідження, у 4 пацієнтів з інфікованими гострими некротичними скупченнями, нефроскоп вводили через мінілюмботомний розріз, довжина якого на 5 мм перевищувала зовнішній діаметр нефроскопа, надалі санацію гнійного вогнища і некрсеквестректомію. Застосування у лікувальному алгоритмі нового методу відеоконтрольованої заочеревинної санації вогнищ панкреонекрозу з використанням нефроскопа дозволяє здійснити відповідну некрсеквестректомію, санацію і дронування з мінімальною травмою для пацієнта, ізольовано від черевної порожнини. В одного (5,5 %) пацієнта основної групи через 8 діб проведено повторну санацію парапанкреатичної клітковини та панкреатонекрсеквестректомію з використанням лапаротомного доступу з приводу прогресування основного захворювання.

Комбінований заочеревинно-відео-ендоскопічний доступ для виконання мініінвазивної некрсеквестректомії. Впровадження відео-контрольованих ендоскопічної та мінілюмботомної некрсеквестректомії поліпшили результати лікування хворих на гострий некротичний панкреатит, водночас кожен із цих методів має свої обмеження. Для усунення їх недоліків нами вперше в Україні застосовано комбінований ретроперитонеально-відео-ендоскопічний доступ, в якому одночасно використовуються переваги ендоскопічного та люмботомного відео-контрольованого методів

некрсеквестректомії. На першому етапі під контролем ультразвукового дослідження проводили транскутанну пункцію патологічного вогнища та встановлювали дренажну трубку за методом Сельдингера. Після отримання потрібної кількості вмісту дренажну трубку перекривали та переводили пацієнта в ендоскопічне операційне відділення. Здійснювали трансмуральну пункцію патологічного вогнища ендоскопічною голкою діаметром 19G під прямим кутом до випуклості. При оптимальному положенні голки по ній вводили цистотом, крізь який у просвіт патологічного вогнища заводили гідрофільний нітіоловий провідник діаметром 0,035-дюйма у такий спосіб, щоб він у просвіті утворив три петлі. Після дилатації гастро/дуодено-цистостоми поряд із попереднім вводили другий гідрофільний нітіоловий провідник діаметром 0,035-дюйма з утворенням фіксуєної петлі. Провідники використовували для встановлення двох двобічних пластикових стентів типу pig-tail діаметром від 7F до 10F і довжиною від 4 до 7 см залежно від розміру порожнини патологічного вогнища. Періопераційно та у післяопераційному періоді проводили антибактеріальну терапію препаратами широкого спектра дії, переважно карбапенемами. Корекцію антибактеріальних препаратів здійснювали відповідно до результатів мікробіологічного дослідження та антибіограми. Транскутанні дренажі вели проактивно. Щоденно тричі промивали не менш ніж 50 мл антисептика (декасан, фізіологічний розчин з бетадином тощо), у разі появи ознак обтурації дренажних трубок їх змінювали на дренажі більшого діаметра до максимального розміру 30F для забезпечення відповідного відходження некротичних тканин. За відсутності виділень по транскутанному дренажу та ознак затримки рідини в патологічних вогнищах останній видаляли. Тактика ведення цисто-гастральних/дуоденальних дренажів залежала від стану протокової системи підшлункової залози. За відсутності ушкодження проток їх видаляли через 2–3 тижня після усунення транскутанного дренажу. У пацієнтів із синдромом розриву панкреатичної протоки їх залишали на місці на термін до 4–6 місяців, надалі виконували ексреторну магнітно-резонансну панкреатографію та визначали подальшу тактику лікування. Комбінований ретроперитонеально-відео-ендоскопічний доступ для виконання мініінвазивної некрсеквестректомії був використаний у 16 пацієнтів із патологічними вогнищами, що прилягали до задньої стінки шлунка/ДПК та мали заочеревинні запливи. Післяопераційний період мав сприятливий перебіг, без ускладнень. Усі хворі одужали, тривалість лікування становила 27 ± 4 ліжко-доба, кількість інвазивних втручань $1,73 \pm 0,17$.

Лапаротомні втручання в лікуванні гострого некротичного панкреатиту. При неможливості застосування вищеперерахованих втручань або їх недостатньої ефективності переходили до наступного кроку, зокрема, до виконання відкритої лапаротомної некрсеквестректомії. Нами розроблена техніка селективних мінілапаро- та мінілюмботомій, використання яких зменшувало травматичність операції. Показаннями до їх здійснення були нагноєння відмежованих вогнищ панкреонекрозу невеликих (до 5–7 см в діаметрі) розмірів. Селективні «відкриті» мініінвазивні втручання виконали у

12 хворих основної групи, потреба у більш інвазивному лікуванні була лише у двох пацієнтів. Широка лапаротомна панкреатонекрестректомія виконана в 46 (14,5 %) пацієнтів основної групи. Показаннями до лапаротомії були:

- нагноєння патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту за неефективності черезшкірних, ендоскопічних мініінвазивних втручань;
- прогресування біліарного некротичного панкреатиту за наявності деструктивного калькульозного холециститу, жовтяниці, холедохолітіазу, який не вдалося усунути під час ендоскопічної папілосфінктеротомії;
- наявність кровотечі з вогнищ некрозу;
- перфорація порожнистих органів і утворення нориць;
- порушення прохідності шлунково-кишкового тракту за рахунок стиснення патологічними вогнищами гострого некротичного панкреатиту при неефективності черезшкірних, мініінвазивних втручань;
- погіршення стану хворого, незважаючи на проведення інтенсивної терапії, мініінвазивних втручань;
- внутрішньочеревна гіпертензія вище 20 мм рт. ст. (абдомінальний компартмент-синдром), що не усувалася консервативними заходами;
- припущення про наявність іншого гострого захворювання органів черевної порожнини.

У 40 пацієнтів основної групи лапаротомні втручання виконували після застосування мініінвазивних транскутанних або ендоскопічних втручань та були останнім етапом в запропонованому нами покроковому підході хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. У 6 осіб, які поступали або були переведені з інших лікувальних закладів у терміни після 4 тижня від початку захворювання та мали поширені нагноєння відмежованих вогнищ панкреонекрозу з клінічною картиною сепсису, виконували лапаротомні втручання в якості першого та остаточного етапу хірургічного втручання.

Вважаємо, що, чим пізніше від початку захворювання здійснюють відкриту операцію, тим вище її ефективність. Під час ранньої лапаротомії у хворих на гострий некротичний панкреатит неможливе максимальне видалення некротизованих тканин підшлункової залози. Таким хворим, зазвичай, виконують лише дренажні операції, нерідко надалі їм потрібне здійснення повторної «програмованої» лапаротомії. Виконання багаторазових санаційних операцій, що супроводжуються руйнуванням захисного бар'єру, є чинником генералізації інфекції та спричиняє вторинне інфікування підшлункової залози.

При застосуванні запропонованого покрокового підходу хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту потреба в лапаротомних втручаннях у термін до 4 тижня захворювання виникла лише у 8 (17,4 %, $p < 0,05$) пацієнтів основної групи. У фазу гемодинамічних змін (перший тиждень захворювання) оперативні втручання вимушено виконані у 4 (8,7 %) пацієнтів із абдомінальним компартмент-синдромом, в яких консервативні заходи, зокрема, лапароцентез, не дозволили знизити внутрішньочеревний тиск менше 20 мм рт ст. У таких випадках виконували декомпресійну фасціотомію –

розсікали апоневроз по білій лінії живота без розкриття очеревини. Середній показник внутрішньочеревного тиску перед операцією становив 23 ± 2 мм рт. ст., а після фасціотомії знизився до 18 4 мм рт. ст. ($p = 0,001$). У всіх пацієнтів відзначали поліпшення дихання (зменшення частоти дихання, підвищення сатурації артеріальної крові) та функції нирок (відновлення діурезу), в одного хворого – нормалізація гемодинаміки безпосередньо після декомпресії.

У 38 (12,0 %) пацієнтів застосування розробленого нами комплексу медикаментозних заходів та використання діапевтичних втручань дозволило відстрочити виконання лапаротомних операцій на період після 4 тижня від початку гострого некротичного панкреатиту (табл. 3).

Таблиця 3

Оперативні втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит основної групи

Етапи хірургічного лікування	Гострі некротичні скупчення		Відмежовані вогнища некрозу	
	Кількість оперованих пацієнтів, n	Лапаротомія n (%)	Кількість оперованих пацієнтів, n	Лапаротомія n (%)
Діапевтичні втручання, в т. ч.:				
– транскутанні	37	7 (18,9)	55	16 (29,1)
– ендоскопічні	15	4 (26,7)	54	4 (7,4)
– комбіновані	5	1 (20,0)	5	– (0)
Мінінвазивні некрсеквестректомії в т. ч.:				
– транслюмбальні під контролем нефроскопу	4	0	10	1 (10,0)
– ехо-відеоендоскопічні втручання	–	–	23	3 (13,0)
– ретроперитонеального-відео-ендоскопічний доступ	4	1 (25,0)	12	0
Відкриті некрсеквестректомії, в т. ч.:				
– через мінілапаротомію	–	–	7	1 (14,3)
– через мінілюмботомію	–	–	5	1 (20,0)
– широкі лапаротомні	8	3 (37,5)	38	4 (10,5)

У такий термін захворювання у всіх пацієнтів відбувалося відмежування вогнищ панкреонекрозу, що давало можливість здійснити безпечно максимальну панкреатонекрсеквестректомію.

При розташуванні гнійно-некротичного вогнища у межах сальникової сумки операцію завершували за Бегером. Якщо гнійно-некротичний процес поширювався заочеревинно, проводили мобілізацію печінкового або селезінкового кута ободової кишки відповідно до локалізації запливу, коли потрібно – правої або лівої половини та дренивання ретроободової клітковини. Водночас видаляли некротизовані тканини, проводили широке промивання й додаткове дренивання гнійних порожнин. Заочеревинні патологічні вогнища, флегмону в проекції лівого бічного каналу дренивали через їх найнижчу точку

позаду низхідної ободової кишки з виведенням гумово-трубчастих дренажів через ділянку люмботомії. Через прогресування гнійно-некротичного процесу і поширення його на парапанкреатичну та заочеревинну клітковину, виникнення ускладнень у 8 хворих основної групи виконані повторні оперативні втручання, частота виконання релапаротомії становила 19,6 %. Релапаротомію і санацію проводили до очищення рани від некротизованих тканин і утворення грануляцій. Основні принципи застосованого підходу до хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит основної групи можна об'єднати в розроблений нами алгоритм (рис. 4).

Порівняльний аналіз ефективності покрокового послідовного підходу та використання первинних лапаротомних оперативних втручань для хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту в пацієнтів групи порівняння. Традиційну хірургічну тактику з первинним застосуванням відкритих лапаротомних оперативних втручань використали у 115 пацієнтів групи порівняння. Показаннями до хірургічного лікування були: прогресування перитоніту (11), прогресування біліарного некротичного панкреатиту за наявності деструктивного калькульозного холециститу, жовтяниці, холедохолітіазу (19), погіршення стану хворого, незважаючи на проведення інтенсивної терапії (9), збільшення інфільтрату підшлункової залози або парапанкреатичної клітковини за неефективності консервативного лікування (15), інфікування вогнищ асептичного некрозу (20), наявність кровотечі з вогнищ некрозу (3). У ранній термін (до 4 тижнів) від початку захворювання оперовані 74 (64,3 %) пацієнта з гострими некротичними скупченнями, зокрема 42 (36,5 %) особи – впродовж 1 тижня захворювання. Проведення оперативних втручань у цей термін стабілізувало або поліпшило загальний стан лише в 41 (55 %) пацієнта. У 33 (44,5 %) хворих загальний стан після операції значно погіршився через поглиблення наявної або розвиток післяопераційної органної недостатності. Кількість пацієнтів з органною дисфункцією після операції збільшилася до 31 (41,9 %), у 16 (22 %) осіб розвинулася мультиорганна недостатність. У післяопераційному періоді в 3 пацієнтів виникли арозивні кровотечі, у 4 – шлунково-кишкові кровотечі, у 7 – панкреатичні та дуоденальні нориці. Вторинне інфікування патологічних вогнищ відмічали в 43 (56,6 %) спостереженнях, у 10 (8,42 %) – з розвитком сепсису. Лапаротомну некрсеквестректомію в пізній термін (після 4-го тижня) в якості першого етапу хірургічного лікування проведено у 41 (35,7 %) хворого групи порівняння. Операції після 4 тижня захворювання супроводжувалися меншою частотою ускладнень: лише в 5 (12 %) пацієнтів вперше виявили органну недостатність, водночас, загальна кількість пацієнтів з органною недостатністю після операції зменшилася на 2 (4 %) особи. Потребу в повторних втручаннях (релапаротомія на вимогу, люмботомія та ін.) визначали в 30 (26 %) пацієнтів групи порівняння, післяопераційна летальність становила 17,4 %.

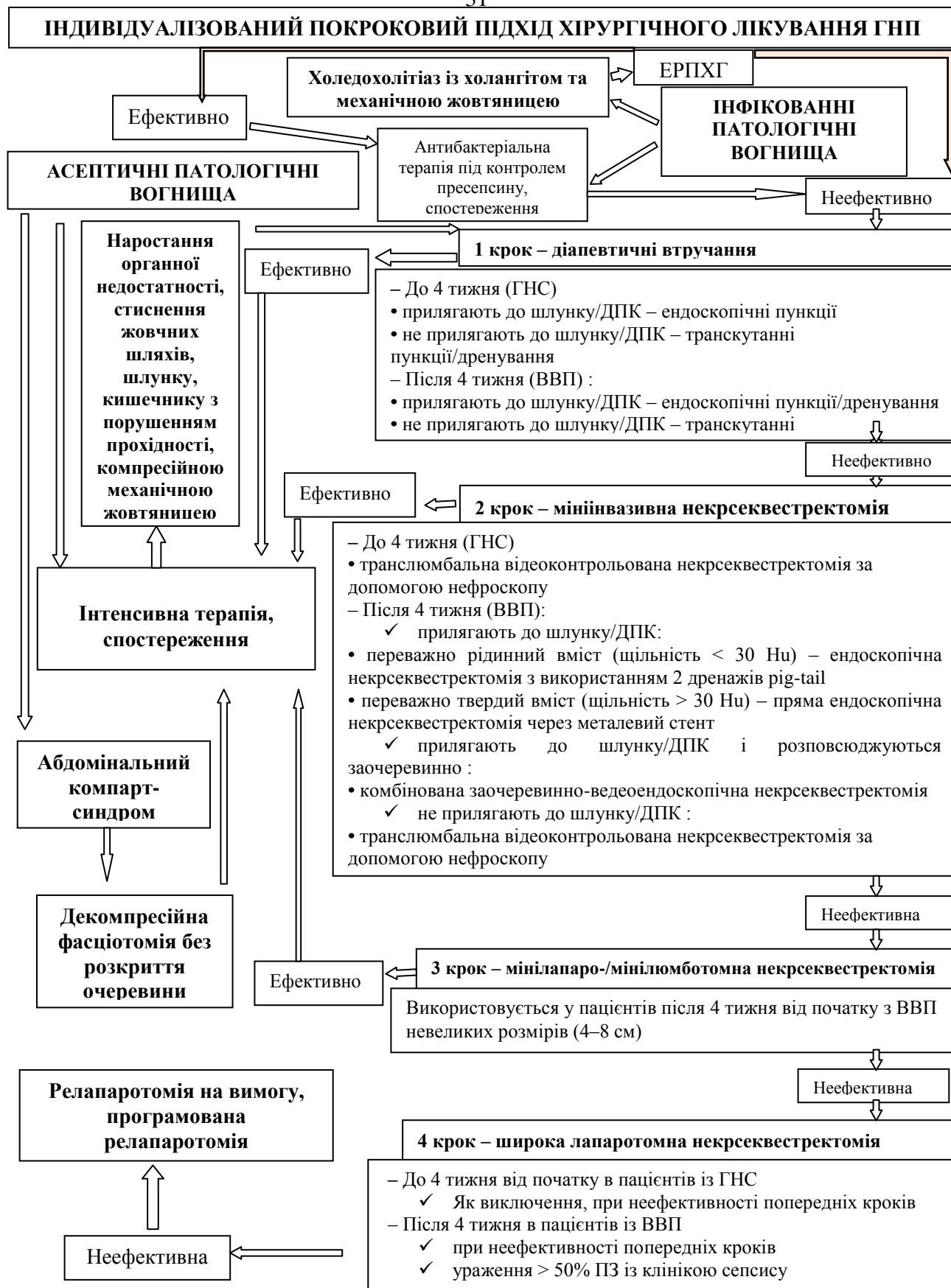


Рис. 4 Алгоритм хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту

Примітка. ГНП – гострий некротичний панкреатит, ГНС – гострі некротичні скупчення, ВВП – відмежовані вогнища панкреанекрозу, ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія кишечника, ДПК – дванадцятипала кишка.

При однофакторному статистичному аналізі чинниками летальності в пацієнтів групи порівняння були: органна недостатність як до операції ($\chi^2=35,75$, $p<0,001$), так і після ($\chi^2=26,3$, $p<0,001$), поширеність панкреонекрозу ($\chi^2=9,94$, $p<0,005$), вторинне інфікування патологічних вогнищ після операції ($\chi^2=4,101$, $p<0,043$) та термін, що пройшов від початку захворювання до операції ($\chi^2=3,15$, $p<0,05$). За даними багатфакторної логістичної регресії тільки органна недостатність до і після оперативного втручання та, зокрема, виникнення нової органної недостатності або мультиорганної недостатності були статистично вірогідними факторами летальності.

Отриманні дані свідчать, що первинні лапаротомні хірургічні втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, зокрема в ранньому періоді захворювання, є недостатньо ефективними, супроводжувалися високою частотою вторинних інфекційних ускладнень і за рахунок високої травматичності операції сприяли прогресуванню наявної органної недостатності та розвитку мультиорганної недостатності у післяопераційному періоді. Застосування індивідуалізованого консервативного лікування за рахунок стратифікації пацієнтів відповідно до ризику ускладненого перебігу захворювання, ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень, запропонованих підходів ентерального харчування та корекції порушень бар'єрної функції кишечника, використання розробленого алгоритму покрокового хірургічного лікування дозволило значно покращити результати оперативного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит (табл. 4).

Таблиця 4

Післяопераційні ускладнення у хворих на гострий некротичний панкреатит

Вид ускладнення	Основна група, n (%)	Група порівняння, n (%)
Нові випадки органної недостатності після операції	7 (15,2)*	36 (31,3)
Розвиток мультиорганної недостатності після операції	2 (4,3)*	19 (16,5)
Інфікування патологічних вогнищ	3 (6,5)*	44 (38,3)
Арозивна кровотеча	3 (6,5)	5 (4,3)
Шлунково-кишкова кровотеча	1 (2,2)	6 (5,2)
Дигестивна нориця	3 (6,5)	4 (4,3)
Панкреатична нориця	3 (6,5)	7 (6,1)
Сепсис	1 (2,2)*	11 (9,6)
Летальність	3 (6,5)*	20 (17,4)

Примітка. * $p<0,05$ – відмінності достовірні між показниками груп.

Частота вторинного інфікування патологічних вогнищ в основній групі знизилася в 5 разів ($p<0,05$), нові випадки органної недостатності вдвічі

($p < 0,05$), розвиток мультиорганної недостатності – майже в 4 рази ($p < 0,05$), шлунково-кишкової кровотечі вдвічі ($p > 0,05$), кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 до 15,87 % ($p < 0,05$); загальний рівень ускладнень вдалося знизити в 2,26 рази ($p < 0,05$). Зменшення частоти післяопераційних ускладнень забезпечило зменшення рівня післяопераційної летальності в основній групі на 10,9 % ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до розв'язання актуальної проблеми поліпшення результатів лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом розробки покрової тактики хірургічного лікування, що ґрунтується на експериментально визначених механізмах розвитку порушень бар'єрної функції кишечника та розробці методів її медикаментозної корекції, встановленні ефективних прогностичних та ранніх діагностичних критеріїв розвитку гнійно-септичних ускладнень, обґрунтуванні індивідуалізованого підходу використання розроблених мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань із послідовним застосуванням більш травматичних оперативних втручань.

1. Порушення бар'єрної функції кишечника в ранні терміни гострого некротичного панкреатиту відбуваються внаслідок деградації глікопротеїнів приєпітеліального шару слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника за рахунок підвищення активності лізосомальних ферментів у 1,8–2,9 рази ($p < 0,05$), активації оксидантного стресу і зменшення вмісту антиоксидантів на 45–75 % ($p < 0,05$), що сприяє колонізації слизової оболонки патогенними мікроорганізмами та їх транслокації у внутрішні органи.

2. При інтраабдомінальній гіпертензії в експериментальних тварин із гострим панкреатитом порушується цілісність та кровопостачання слизової оболонки кишечника, збільшується вміст молочної кислоти в ній при внутрішньочеревному тиску вище 15 мм рт. ст. вдвічі ($p < 0,05$), а вище 20 мм рт. ст. – втричі ($p < 0,001$), що сприяє зростанню частоти транслокації мікроорганізмів в уражені тканини підшлункової залози до 57,2 % і 100 % ($p < 0,05$), відповідно, та посиленням її некротичного ураження.

3. Застосування стабілізатору лізосомальних мембран L-лізину есценату та попередника відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну знижує активність лізосомальних глікозидаз на 29,5–59,6 % ($p < 0,05$), протеїназ на 18,3–26,9 % ($p < 0,05$), нормалізує вміст відновленого глутатіону, зменшує концентрацію дієнових кон'югат на 31,3–41,2 % ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду – на 24,5–32,7 % ($p < 0,05$), чим запобігає деградації глікопротеїнів приєпітеліального шару слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки.

4. Міграція ендотоксину з кишечника в системну циркуляцію крові понад 0,44 МО/мл посилює активність синдрому системної запальної відповіді у хворих на гострий некротичний панкреатит. Розчинні рецептори sCD14 у плазмі крові в ранній термін захворювання відображають рівень транслокації ендотоксину в кров, їх концентрація вище 1670 нг/мл при надходженні є

незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %, $p < 0,01$).

5. Доведено, що вміст пресепсину в плазмі крові дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції при гострому некротичному панкреатиті. Проведений аналіз виявив його вищу ефективність порівнюючи з іншими біологічними маркерами: AUC ROC для пресепсину становила $0,956 \pm 0,007$ ($p < 0,0001$), прокальцитоніну – $0,840 \pm 0,048$ ($p < 0,0001$), інтерлейкіну-6 – $0,763 \pm 0,63$ ($p < 0,06$), С-реактивного протеїну – $0,592 \pm 9,82$ ($p < 0,17$).

6. Встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатності є незалежними чинниками летальності хворих на гострий некротичний панкреатит (OR 7,4–14,8; $p < 0,05$). Вміст цитруліну в плазмі крові менше $12,5$ мкмоль/л є доступним об'єктивним критерієм діагностики кишкової недостатності (AUC ROC $0,905 \pm 0,0179$, чутливість 90,4 %, специфічність 84,6 %, $p < 0,01$).

7. При консервативній терапії гострого некротичного панкреатиту необхідно проводити корекцію порушень кишкової дисфункції. Включення розробленого алгоритму медикаментозного лікування функції кишечника в комплексну інтенсивну терапію дозволило досягти одужання в 96 (30,7 %) пацієнтів основної групи (група порівняння – 18,5 %, $p < 0,05$) без будь-яких хірургічних втручань.

8. Покроковий підхід хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту передбачає використання діапевтичних втручань в якості першого етапу хірургічного лікування. Вони були остаточним методом лікування в 74,2 % хворих на гострий некротичний панкреатит, у 25,8 % – як етап підготовки до наступних оперативних втручань, що дозволило в усіх пацієнтів стабілізувати стан, зменшити частоту розвитку нових випадків органної недостатності в чотири рази ($p < 0,001$) та скоротити тривалість післяопераційної інтенсивної терапії вдвічі ($p < 0,05$).

9. Транскутанні мініінвазивні втручання під ультразвуковим контролем є оптимальним методом початкового хірургічного лікування в пацієнтів з ускладненими гострими некротичними скупченнями (до 4 тижня від початку гострого некротичного панкреатиту): при їх застосуванні не спостерігався розвиток післяопераційних ускладнень, потреба в лапаротомних операціях виникла в 19,8 %. У хворих із відмежованими вогнищами панкреонекрозу (після 4 тижня захворювання) більш ефективними є ендоскопічні втручання, використання яких було остаточним у 94,4 % випадках.

10. Розроблені методи мініінвазивної ретроперитонеальної та ендоскопічної некрсеквестрэктомії під контролем ехо-ендоскопа та нефроскопа в якості подальшого хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту забезпечили виконання адекватної санації, видалення некротичних тканин, дренажу нагноєних патологічних вогнищ, що дозволило досягнути одужання без додаткових оперативних втручань у 94,3 % пацієнтів та сприяло зменшенню післяопераційної летальності до 1,8 %.

11. Лапаротомну некрсеквестрехтомію слід виконувати в хворих на гострий некротичний панкреатит лише за чітко розробленими нами показаннями, у терміни не раніше 4 тижня захворювання, після відмежування секвестрів і ділянки некрозу від неуражених тканин підшлункової залози та стабілізації стану пацієнтів. Проведений статистичний аналіз виявив чинники, що сприяли потребі в її виконання: постійна форма органної недостатності ($\chi^2=13,1$; $p<0,05$), кількість балів за шкалою АРАСНЕ II більше 11,1 після застосування діапевтичних втручань ($\chi^2=18,0$; $p<0,05$), висока активність панкреатичних ферментів у вмісті патологічних вогнищ ($\chi^2=9,4$; $p<0,05$), субтотальне та тотальне ураження підшлункової залози ($\chi^2=11,2$; $p<0,05$).

12. Впроваджена покрокова тактика хірургічного лікування, що включає застосування запропонованих прогностичних та діагностичних критеріїв перебігу захворювання, проведення відповідного обсягу консервативної терапії, корекції порушень бар'єрної функції кишечника, послідовне використання розроблених транскутанних, ехо-контрольованих відео-ендоскопічних та комбінованих мініінвазивних втручань, дозволила суттєво покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит: кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 % до 15,87 % ($p<0,05$); частоту ускладнень вдалося знизити в 2,26 рази ($p<0,05$); післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 3,53 % проти 18,28 % – у групі порівняння ($p<0,05$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Ротар О. В.**, Коновчук В. М., Кулачек Ф.Г., Ротар В. І. Кисневе забезпечення тонкої та товстої кишок за умов нормоволемічної анемії. Буковинський медичний вісник. 2007. Т. 11. №3. С. 134–137. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання нормоволемічної анемії, досліджено ефективність допаміну та гіпероксії для корекції гіпоксії слизової оболонки кишечника, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*

2. Ротар Д. В., Сидорчук І. Й., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Експериментальний гострий панкреатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2007. Т. 6. № 2. С. 90–92. *(Здобувачем обґрунтовано доцільність застосування аргінінової та перфузійної моделей захворювання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

3. Ротар В. І., Сидорчук І. Й., Ротар Д. В., Коновчук В. М., Халатурник В. В., Дейнека С. Є., **Ротар О. В.** Бактеріальна флора підшлункової залози при гострому деструктивному панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2008. Т. 7. №4. С. 37–41. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 48 хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження мікрофлори під час операцій, моделювання гострого панкреатиту в експерименті, узагальнення результатів).*

4. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Гострий панкреатит і пристінкова мікрофлора тонкої і товстої кишок: дисбактеріоз і бактеріальна транслокація в підшлункову залозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т. 10. № 1 (35).

С. 143–147. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, досліджено мікрофлору кишечнику, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*

5. **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Вплив L-лізину есценату на структуру і проникливість кишкового бар'єру при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т.10. №4 (38). С. 80–83. *(Здобувачем розроблено ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, визначено активність лізосомальних ферментів та показників сполучної тканини, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

6. **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Патофізіологічні аспекти підвищення внутрішньочеревного тиску при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т. 11. № 1 (39). С. 138–141. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання внутрішньочеревної гіпертензії та панкреатиту, морфологічне та мікробіологічне дослідження, узагальнення результатів).*

7. **Ротар О. В.,** Ротар В. І., Архелюк О. Д. Селективна деконтамінація кишечнику нанокапсульованими формами атнибіотиків при експериментальному гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2014. Т. 13. № 1. С. 112–116. *(Здобувачем сформульовано ідею, виконано синтез наночасток з антибіотиками, проведено експериментальні втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).*

8. Ротар Д. В., **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Лімфогенна транслокація мікрофлори кишечника при експериментальному гострому деструктивному панкреатиті. Український Журнал Хірургії. 2015. №1–2 (28–29). С. 35–39. *(Здобувачем сформульовано ідею, проведено експериментальне втручання, узагальнення результатів та написання статті).*

9. Хомяк І. В., **Ротар О. В.,** Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Сучасний алгоритм хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Одеський медичний журнал. 2017. №3 (171). С. 52–55. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено їхнє узагальнення та написання статті).*

10. **Ротар О. В.** Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті. Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. №3. С. 40–43.

11. **Ротар О. В.** Factors associated with outcome of acute necrotizing pancreatitis. Буковинський медичний вісник. 2017. Т. 21. №2 (82). С. 67–70.

12. Губергриц Н. Б., Беляєва Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., **Ротар А. В.** Новости европейской панкреатологии (по материалам 49-й встречи европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь–июль 2017 г.). Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. № 4. С. 4–15. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення результатів, написання статті)*

13. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., **Ротар О. В.,** Паляниця А. С., Карлійчук О. О., Волянчук П. М., Кнут Р. П., Петрюк Б. В., Білик І. І., Мишковський Ю. М. Результати виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії "Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної

хірургічної патології". Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т. 16. № 1 (59). С. 9–13. *(Здобувачем сформульовано ідею, мету дослідження, проведено дослідження патогенезу кишкової дисфункції та особливостей перебігу гострої хірургічної патології, узагальнення результатів та написання статті).*

14. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Прогнозування та рання діагностика ускладнень гострого некротичного панкреатита. Харківська хірургічна школа. 2018. № 2. С. 68–73. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження з визначення вмісту пресепсину, прокальцитоніну, розчинних рецепторів, їхнє узагальнення, сформульовано висновки).*

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

15. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Архелюк О. Д. Експериментально-клінічне обґрунтування використання ріфаксиміну для селективної деконтамінації кишечника при гострій хірургічній патології. Хірургія України. 2015. № 1. С. 90–96. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, виконано синтез наночасток з рифаксиміном, проведено експериментальне втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).*

16. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І., Грушко О. І. Ендотоксина агресія при синдромі ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. Хірургія України. 2016. № 2 (58). С. 51–55. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження маркерів запалення, узагальнення результатів).*

17. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І. Етапні малоінвазивні втручання та відкрита панкреатонекректомія в хірургічному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатиту. Хірургія України. 2017. № 2. С. 25–29. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діагностичні втручання, здійснено аналіз одержаних результатів).*

18. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Назарчука М. Ф., Петровський Г. Г., Ротар В. І., Хомяк А. І. Особливості сучасного медикаментозного забезпечення в етапному (step-up approach) хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017. Т. 16. № 3. С. 116–120. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, самостійно обстежено 224 пацієнтів, яким проведено запропоноване консервативне лікування, сформульовано висновки та рекомендації).*

19. **Ротар О. В.** Морфологічні та функціональні зміни слизової оболонки кишок за умови гострого некротичного панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018. Т. 17. № 2. С. 116–120.

20. **Ротар О. В.** Порушення функцій шлунково-кишкового тракту при гострому некротичному панкреатиті. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018. Т. 17. № 3. С. 101–105.

21. Хомяк І. В., Костилов М. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Комбінований відеоендоскопічно-черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2018. №1. С. 20–23. *(Здобувачем запропонована ідею та мету,*

обстежено та проведено аналіз 27 медичних карток оперованих пацієнтів, виконано узагальнення результатів).

Статті у наукових виданнях інших держав:

22. **Rotar O. V.**, Davidencko I. S., Fediv V. I., Arkhelyuk A. D., Rotar V. I., Tenedja K. Preparation of chitosan nanoparticles loaded with glutathione for diminishing tissue ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Advanced Engineering and Nano Technology*. 2014. Vol. 1(6). P. 19–23. *(Здобувачем синтезовано на частки з глутатіоном, вивчено в експерименті їх ефективність, написано статтю).*

23. Khomiak I., **Rotar O.**, Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A., Petrovsky G., Salamandyk L. Impact of different organ failures on outcome of acute necrotizing pancreatitis. *Madridge Journal of Surgery*. 2018. Vol. 1 (2). P. 29–33. *(Здобувачем проведено дослідження значення недостатності різних органів в перебігу гострого панкреатиту, узагальнення результатів).*

24. Khomiak I. V., **Rotar O. V.**, Tereshkevich I. S., Rotar V. I., Khomiak A. I., Taneja K. Comparison of open pancreatic necrosectomy with step-up minimal invasive approach as surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. *International Surgery Journal*. 2017. Vol. 4. № 8. P. 2502–2506. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, сформульовано висновки та рекомендації).*

Статті в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

25. Хомяк І. В., Костилюв М. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань. *Клінічна хірургія*. 2017. №5. С. 5–8. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діапевтичні втручання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

26. **Ротар О. В.** Діагностичне та прогностичне значення ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. *Клінічна хірургія*. 2017. №2. С. 75–76.

27. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Назарчук М. В., Ротар В. І., Чермак І. І. Діагностичне значення біологічних маркерів інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2016. № 10. С. 30–32. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

28. **Ротар О. В.** Використання пресепсину в діагностиці та лікуванні гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2016. №1. С. 20–22.

29. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І. Прогностичне значення складових синдрому мультиорганної недостатності та оцінка тяжкості стану за інтегральними шкалами при гострому некротичному панкреатиті. *Клінічна хірургія*. 2015. №9. С. 36–39. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

Патенти:

30. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 105243 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб малоінвазивного лікування ускладнених рідинних скупчень при гострому панкреатиті; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201508731; заявлено 10.09.2015; опубліковано 10.03.2016; Бюл. № 5. *(Здобувачем запропонована ідея лікування ускладнених рідинних скупчень, оформлено опис, формулу та реферат патенту).*

31. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 107326 Україна, МПК А61В17/00, А61В17/94. Спосіб малоінвазивного лікування гострого некротичного панкреатиту; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201600002; заявлено 04.01.2016; опубліковано 25.05.2016; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення некрсеквестрэктомії через стент, написаний патент).*

32. **Ротар О. В.**, Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 109128 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб оцінки тяжкості ентеральної недостатності при абдомінальному сепсисі; власники Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. № у 201602012; заявлено 01.03.2015; опубліковано 10.08.2012; Бюл. № 15. *(Дисертантом запропонована ідея та формула винаходу, самостійно здійснено дослідження, оформлено патент).*

33. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. Патент на корисну модель № 94339 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. № у 201405736; заявлено 27.05.2014; опубліковано 10.11.2014; Бюл. № 21. *(Здобувачем запропонована ідея неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску, підготовлений патент).*

34. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 95333 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201405734; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з рифаксиміном, сформульована формула винаходу, самостійно підготовлені матеріали до подання патенту).*

35. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. Патент на корисну модель № 95332 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. № у 201405723; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з ципрофлоксацином, оформлений патент).*

36. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. Патент на корисну модель № 100415 Україна, МПК А61В5/00. Прилад для вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І.,

Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. № у 201500807; заявлено 02.02.2015; опубліковано 27.07.2015; Бюл. № 14. *(Здобувачем запропонована ідея та приладу для вимірювання внутрішньочеревного тиску, виконано набір підготовка матеріалів до видання патенту).*

37. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80401 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214129; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення селективної деконтамінації кишечника, написана формула винаходу, опис патенту та його реферат).*

38. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80400 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб профілактики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214127; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея використання лізин-есцинату для профілактики внутрішньочеревної гіпертензії, оформлено винахід).*

39. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. на корисну модель № 80398 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки тонкої кишки; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214125; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток для доставки глутатіону в слизову оболонку кишечника, запропонована формула винаходу, оформлені матеріали до друку).*

40. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80399 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного моніторингу бар'єрної функції тонкого кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214126; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу бар'єрної функції кишечника по концентрації цитруліну, оформлено патент).*

41. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 69016 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного діагностики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201108603; заявлено 11.07.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. № 8. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу внутрішньочеревного тиску по пружності черевної стінки, оформлено патент).*

Тези наукових доповідей:

42. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Гнійно-септичні ускладнення гострого деструктивного панкреатиту. І Конгрес анестезіологів України та Росії, м. Одеса, 24–26 травня 2010 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2010. №2д. С. 187–188. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

43. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Кобзар В. Н. Внутрішньочеревний тиск при гострому панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Всеукраїнська науково-практична конференція, м. Дніпропетровськ, 8–9 вересня 2011 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2011. №2д. С. 107–109. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє*

узагальнення та написання тез доповідей).

44. **Ротар О. В.**, Коновчук В. М., Ротар В. І. Вплив N-ацетилцистеїну на метаболізм глутатіону і стан антиоксидантного захисту в тонкій кишці при гострому деструктивному панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: II Україно-російський конгрес, м. Одеса, 24–26 травня 2012 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. № 1д. С. 425–427. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

45. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Синдром ентеральної недостатності у хворих на гострий панкреатит: діагностика, оцінка ступеню тяжкості і прогнозу. VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, 18–21 вересня 2013 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2013. №2д. С. 410–413. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

46. **Ротар О. В.**, Архелюк О. Д., Ротар В. І., Халавка Ю. Б., Фішбах М. Експериментальне обґрунтування селективної ентеросорбції ендотоксину розчинами хітозану при гострій хірургічній патології. Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної стопи: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 18–19 листопада 2014 р.: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2014. № 11.3. С. 30–31. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

47. **Rotar O.**, Rotar V. Biochemical changes of small intestine in early stages of experimental acute pancreatitis. 42nd European Pancreatic Club, Stockholm, Sweden, June 16–19, 2010: abstracts book. Pancreatology. 2010. Vol. 10. P. 328. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

48. **Rotar O.**, Rotar V. Intra-abdominal hypertension increases bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. Proceedings of the Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome. Orlando, USA, August 10–13, 2011: proceedings. The American Surgeon. 2011. Vol. 77(7). P. S106. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

49. **Rotar O.**, Rotar V. Small intestinal bacterial overgrowth during acute destructive pancreatitis in rats. 43rd Meeting of European Pancreatic Club, Magdeburg, Germany, April 14–15, 2011: abstracts. Pancreatology. 2011. Vol. 11(1). P. 179. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

50. **Rotar O.**, Rotar V. Effect of l-lysine aescinate on structure and permeability of intestinal barrier during acute pancreatitis. 44th Meeting of European Pancreatic Club. Prague, Czech Republic, June 20–23, 2012: abstracts. Pancreatology. 2012. Vol. 12(6). P. 508. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

51. **Rotar O.**, Rotar V. Chitosan nanoparticles loaded with glutathione improve intestinal barrier during severe acute pancreatitis. 45th Meeting of European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts. Pancreatology. 2013. Vol. 13 (3). P. S55–S56. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження,*

їхнє узагальнення та написання тез доповідей).

52. **Rotar O.**, Rotar V., Arheliuk O. Application of rifaximin for selective digestive decontamination during experimental severe acute pancreatitis. 46th Meeting of European Pancreatic Club, Southampton, United Kingdom, 24–28 June 2014: abstracts. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14(3). P. S59. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

53. **Rotar O.**, Rotar V., Taneja K. Selective binding of intestinal lipopolysaccharide decreases tissue injury during acute pancreatitis. 4th International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2014. Vol. 26(2). P. 126–127. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

54. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Taneja K. Intestinal failure during acute necrotizing pancreatitis. 47th Meeting of European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 23–27, 2015: abstracts. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15(3). P. S52. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

55. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V. Increased intra-abdominal pressure and depleted citrulline level are indicators of intestinal dysfunction and failure during acute necrotizing pancreatitis. 7th World Congress of the Abdominal Compartment Society, Ghent, Belgium, May 28–30, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(1). P. 13–14. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

56. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O., Taneja K. Prognostic value of organ failure during acute necrotizing pancreatitis. 5th Anniversary International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2015: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(2). P. 5–6. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

57. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Taneja K. Low dose ciprofloxacin nanoparticles decrease bacterial translocation during severe acute pancreatitis. 46th Meeting of the American Pancreatic Association. San Diego, USA, November 4–7, 2015: proceedings. *Pancreas*. 2015. Vol. 44(8). P. 1409. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

58. Rotar V., **Rotar O.**, Arheliuk O., Fishbach M., Konyk O. Effects of oral rifaximin on bacterial contamination of gastro-pancreatic fistulas in rats after acute necrotizing pancreatitis. 48th Meeting of European Pancreatic Club. Liverpool, United Kingdom, July 6–9, 2016: abstracts. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(3). P. S34. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

59. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Value of local sCD14-ST for diagnosis of pancreatic necrosis infection. IAP Meeting. Sendai, Japan, August, 4–7, 2016: abstracts. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(4). P. S165–S166. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

60. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Prognostic value of components of multiorgan failure syndrome during acute necrotizing pancreatitis.

12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Sao-Paolo, Brazil, April 20–23, 2016: abstracts. *H. P. B.* 2016. Vol. 18(1). P. 92–93. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

61. **Rotar O.**, Khomiak I., Nazarchuck M., Petrovsky G., Rotar V. Presepsin for Early Infection Diagnosis during Acute Necrotizing Pancreatitis. 49th Meeting of European Pancreatic Club. Budapest, Hungary, June 28–30, 2017: abstracts. *Pancreatology.* 2017. Vol. 17(3). P. S57. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

62. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Utility of presepsin and procalcitonin for infection diagnosis during acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2017, Chicago, USA, May 6–9, 2017: abstracts. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152(1). P. S1290. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

63. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Step-up minimally invasive video-endoscopic approach for surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. World Congress of Surgery, Basel, Switzerland, August 13–17, 2017: Abstract books. Basel, 2017. P. 389. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

64. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of presepsin, procalcitonin, il-6 and c-reactive protein for diagnosis of system and local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: materials. *H. P. B.* 2018. Vol. 20(S2). P. S305. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

65. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Surgical interventions in different phases of acute necrotizing pancreatitis. 50th Meeting of European Pancreatic Club, Berlin, Germany, June 13–16, 2018: abstracts. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18(4). P. S160. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

66. Khomiak I., **Rotar O.**, Tereshkevich I., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of proactive application of combined retroperitoneal-endoscopic-transcutaneous approach in patients with infected acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2018, Washington, USA, June 2–5, 2018: abstracts. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 154(6). P. S1345. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

67. Копчак В. М., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Кіт О. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Андронік С. В. Сучасне індивідуалізоване покрокове хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 24–28 вересня 2018 р.: тези доповіді. Київ, 2018. С. 190–191. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

Монографія:

68. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., Герич І. Д., Польова С. П., Білоокій В. В., Фодчук І. М., Бочаров А.В., Грушко О. І.,

Плегуца О. М., **Ротар О. В.**, Карлійчук О. О., Білик І. І., Воляннюк П. М., Петрюк Б. В., Кнут Р. П., Паляниця А. С., Карлійчук Є. С., Мороз О. М., Мишковський Ю. М., Режко В. Т., Каратеева С. Ю., Соловей Ю. М., Кулачек Я. В., Вознюк С. М. Прогнозування перебігу та лікування поширених форм перитоніту у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини: Монографія. Чернівці, Медуніверситет, 2013. – 402 с.

Методичні рекомендації:

69. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Діагностика кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 138.16/261.16]. Київ, 2016. 21 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

70. Усенко О. Ю., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Пресепсин як маркер діагностики та ефективності лікування гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 139.16/262.16]. Київ, 2016. 19 с. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання рекомендацій).*

АНОТАЦІЯ

Ротар О. В. Хірургічна тактика, прогнозування ускладнень та корекція порушень бар'єрної функції кишечника в лікуванні гострого некротичного панкреатиту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2019.

У результаті проведеного клініко-експериментального дослідження розкриті ключові механізми порушення бар'єрної функції кишечника і розроблені методи її медикаментозної корекції. Встановлено негативний вплив внутрішньочеревного гіпертензії на проникність кишкового бар'єра для бактерій і ендотоксину. Виявлено, що вміст цитруліну менше 12,5 мкмоль/л венозної крові є об'єктивним критерієм розвитку кишкової недостатності, а концентрація sCD14 рецепторів більше 1670 нг/мл при поступленні – прогностичним маркером розвитку гнійно-септичних ускладнень. Доведено клінічну ефективність пресепсину щодо ранньої діагностики інфікування вогнищ панкреонекрозу. Стратифікація хворих згідно розроблених прогностичних і діагностичних критеріїв, застосування запропонованих алгоритмів ентерального харчування і корекції кишкової дисфункції, індивідуальний підхід в хірургічному лікуванні з покроковим використанням розроблених транскутанних, ехо-контрольованих відео-ендоскопічних і комбінованих мініінвазивних втручань, виконання лапаротомних некрсеквестретомиї за встановленими показниками, дозволили поліпшити

результати хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 % в групі порівняння до 15,87 % ($p < 0,05$) у хворих основної групи; ускладнення в основній групі дослідження вдалося знизити в 2,26 рази ($p < 0,05$) післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 3,53 % проти 18,28 % ($p < 0,05$) – в групі порівняння.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тактика хірургічного лікування, прогнозування ускладнень, рання діагностика інфікування, пресепсин, мініінвазивні втручання, ехо-контрольовані ендоскопічні втручання, панкреатонекрсеквестрэктомія.

АННОТАЦИЯ

Ротарь А. В. Хирургическая тактика, прогнозирования осложнений и коррекция нарушений барьерной функции кишечника в лечении острого некротического панкреатита. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2019.

В результате проведенного клинико-экспериментального исследования раскрыты ключевые механизмы нарушения барьерной функции кишечника и разработаны методы её медикаментозной коррекции. Установлено негативное влияние внутрибрюшного гипертензии на проницаемость кишечного барьера для бактерий и эндотоксина. Выявлено, что содержание цитрулина венозной крови менее 12,5 мкмоль/л является критерием развития кишечной недостаточности, а концентрация sCD14 рецепторов выше 1670 нг/мл – прогностическим маркером развития гнойно-септических осложнений. Доказана клиническая эффективность пресепсина в отношении ранней диагностики инфицирования очагов панкреонекроза. Стратификация больных согласно разработанным прогностическим и диагностическим критериям, применение предложенных алгоритмов энтерального питания и коррекции кишечной дисфункции, индивидуальный подход в хирургическом лечении с пошаговым использованием разработанных транскутанных, эхо-контролируемых видео-эндоскопических и комбинированных миниинвазивных вмешательств, выполнение лапаротомных некрсеквестрэктомий по установленным показаниям, позволили улучшить результаты хирургического лечения больных острым некротическим панкреатитом. Количество «широких» лапаротомий удалось уменьшить с 76,15 % в группе сравнения до 15,87 % ($p < 0,05$) у больных основной группы; осложнения в основной группе исследования удалось снизить в 2,26 раза ($p < 0,05$) послеоперационная летальность в основной группе больных составляла 3,53 % против 18,28 % ($p < 0,05$) – в группе сравнения.

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, тактика хирургического лечения, прогнозирование осложнений, ранняя диагностика

инфицирования, панкреатонекрэквестрэктомия, пресепсин, миниинвазивные вмешательства, echo-контролируемые эндоскопические вмешательства.

SUMMARY

Rotar O. V. Surgical tactic, prediction of complications and correction of disorders of intestinal barrier function in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. – The manuscript.

Thesis for searching of scientific degree of Doctor of 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, 2019.

As a result of the conducted clinical and experimental researches new directions for solving of the problem of improvement of acute necrotizing pancreatitis treatment were developed by the introduction of step-up surgical tactics based on the consistent application of the developed minimal invasive interventions, established precise indications to the specific stages of surgical treatment, taking into account the presence and probability of development of organ failure, disorders of the intestinal barrier function, risk and early diagnosis of infected complications and applying of the proposed complex of conservative measures.

For realization of the formulated goal and tasks of scientific research experimental studies were performed on 180 white rats and a comprehensive examination of 468 patients with acute necrotizing pancreatitis.

Based on the analysis of the results of experimental studies the key stages of disorders of intestinal barrier function during the acute necrotizing pancreatitis were discovered for the first time which included the degradation of mucins and the protein-polysaccharide macromolecules of the extracellular matrix of the mucous membrane of the small intestine under the action of activated lysosomal enzymes and oxidative stress. These events underlied the hyperpermeability of the intestine walls and contributed to its excess colonization by pathogenic enterobacteria, translocation of intestinal microorganisms and endotoxin into the internal environment of the organism. The negative influence of intra-abdominal hypertension on the efficacy of the intestinal barrier has been established during the experimental acute necrotizing pancreatitis and a non-invasive method of its monitoring has been developed. For the first time medical measures for correction of intestinal barrier function were experimentally substantiated and clinically applied which included administration of lysosomal enzymes inhibitors, reduced glutathione predecessor, selective intestinal decontamination.

Since disorders of the intestinal barrier function and activity of the immune response are important events in the pathogenesis of the acute necrotizing pancreatitis we have investigated changes in the content of endotoxin of gram-negative bacteria (lipopolysaccharide) and its soluble receptors sCD14 in the blood plasma. It was found that the contents of sCD14 receptors above 1670 ng/ml at admission had been served as an independent prognostic criteria for the development of purulent-septic complications of examined patients (sensitivity – 87 %, specificity – 81 %). The citrulline level below 12,5 $\mu\text{mol/l}$ allowed the diagnosis of intestinal failure with a

sensitivity of 90,4 % and a specificity of 84,6 % (AUC $0,905 \pm 0,0179$, $p=0,001$). It has been established by logistic regression that respiratory, cardiovascular, renal and intestinal failures acted as independent factors of the mortality of patients with acute necrotizing pancreatitis.

For early diagnosis of infection of necrotic collections and monitor the efficacy of antibiotic therapy for the first time we have applied and introduced the determination of presepsin level in blood in comparison with other biological markers of inflammation. The study showed clearly dependent concentration of presepsin from the severity of septic complications: in patients with local purulent processes presepsin level increased to 677 ± 30 pg/ml, with sepsis – to 988 ± 47 pg/ml and with septic shock – to 2668 ± 583 pg/ml.

It was established that transcutaneous mini-invasive interventions are the optimal methods of initial surgical treatment of patients with complicated acute necrotic collection (up to 4 weeks from the onset): there were no postoperative complications and necessary for laparotomic surgery occurred only in 19,8 % persons. In patients with walled-of pancreatic necrosis (after 4 weeks) an endoscopic ultrasound-guided interventions were preferred as their application was a final in 94,4 % of cases and had not accompanied by postoperative mortality. It was proved that the developed methods of mini-invasive retroperitoneal and endoscopic necrosectomies under the control of the EUS-endoscope and nephroscope allowed to perform the appropriate debridement and drainage of purulent pathological collections, which contributed to a decrease of repeated invasive interventions by 46,1 % ($p < 0,05$), reduction of duration stationary treatment for 5 days ($p > 0,05$) and was followed by necessary for laparotomic interventions only in 4,5 %.

It was determined that laparotomic necrosectomies have to be performed in patients with acute necrotizing pancreatitis only according to developed indications not earlier than 4 weeks from onset of disease after separating the sequesters and the necrotic collections and stabilizing the patient's condition. The factors contributing to open necrosectomies were the following: the persistent organ failure ($\chi^2=13,1$, $p < 0,05$), the APACHE II score more than 11 after the intervention ($\chi^2=18,0$, $p < 0,05$), high activity of pancreatic enzymes in the content of pathological lesions ($\chi^2=9,4$, $p < 0,05$), subtotal and total injury to the pancreatic gland ($\chi^2=11,2$, $p < 0,05$).

Early stratification of patients in accordance with developed and improved prognostic and diagnostic criteria of the complications occurrence, application of appropriate intensive care measurements, antibiotic prophylaxis and therapy, proposed algorithms of enteral nutrition and treatment of disorders of the intestinal barrier function, an individualized approach for surgery with sequential step-up use of the developed transcutaneous, endo-ultrasound guided video-endoscopic and combined miniinvasive interventions, low-traumatic selective mini-laparotomies and mini-lumbotomies, performing of laparotomic necrosectomies according to the established indications have allowed to improve the results of surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. The number of "wide" laparotomies was reduced from 76,15 % in the comparison group to 15,87 % ($p < 0,05$) in patients of the

main group; the complications were reduced by 2,26 times ($p < 0,05$); postoperative mortality was 3,53 % versus 18,28 % ($p < 0,05$) in the comparison group.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, tactic of surgical treatment, prognosis of complications, early diagnosis of infection, intestinal barrier function, presepsin, mini-invasive interventions, endo-ultrasound guided interventions, pancreatic necrosectomy.