**Реферат**

наукової роботи, що висунена на здобуття Державної премії України

в галузі науки та техніки за 2012 рік.

**“ Розробка та впровадження інноваційних технологій в комплексному лікуванні хворих з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини та заочеревинного простору ”**

Наукові розробки присвячені одній із найбільш актуальних проблем абдомінальної хірургії - захворюванням органів черевної порожнини та заочеревного простору. Ці хворі відноситься до найбільш складної категорії для діагностики при важкому клінічному перебігу та становлять від 25 до 95% хворих хірургічних відділень. Із них патологія жовчовивідної системи складає 4-22 % (А.А. Шалімов та інш., 1988; В.І. Мамчич та інш., 2001), пухлиноподібні утворення гепатопанкреатодуоденальної зони (ГПДЗ) у 69–75 % випадках маютьускладнення (Ю. И. Патютко та співавт., 2007; В. В. Скиба 2008). Непрохідність травного каналу від 25 до 30% (Баиров Г.А. 1983). Аденоміоз- від 10 до 59% (В.М.Запорожан, 2000; В.В.Сімрок, 2002; Т.Де Хуг, Дж.Хил, 2002). Нориці прямої кишки складають до 25–35% (А.Д. Турутін, 2007; N. Uribe et al., 2007).Значна частина захворювань органів ГПДЗ проявляється механічною жовтяницею, що складає до 4,8-35%, а при новоутвореннях жовчних шляхів і органів периампулярної зони - до 36,6-47,0% (Радзіховський А.П. з співав., 2001). Розвивається недостатність того чи іншого органу, а при включені в процес більш трьох органів летальність дорівнює 100% (Кузьменко А.Є., 2006).

Аденоміоз серед оперованих хворих діагностується у 12 – 27% випадків (1998; Л.Н. Кузмичев, 2001; I.Brosens 1998).

При хірургічному лікуванні нориць прямої кишки рецидиви захворювання спостерігаються у 3–30% хворих (В.Л. Ривкін, 2007; B.J. Champagne et al., 2006).

Незважаючи на значні напрацювання в питаннях діагностики непрохідності кишечника, близько 50-83,8% хворих з пізньою госпіталізацією мають на етапах обстеження та лікування діагностичні і прогностичні прорахунки, що в подальшому зумовлює зміну тактики ведення хворих. Частота неспроможності міжкишкових анастомозів складає до 32% (Т.А. Султаналієв та інш., 1992; Пащенко Ю.В., 2007; Hunter H. et.al., 2004), Близько 15,5-20,8% пацієнтів після проведення резекції кишечника мають різноманітні ускладнення (Степанов Э.А., та спіавт., 2004; Fouguet V. et.al. 2002].

Таким чином значна поширеність захворювання серед найбільш працездатної частки населення - хворі віком від 18 до 50 років становлять 67–76% (В.К. Татьянченко та ін., 2007; В.Л. Ривкін, 2007; T. Toyonaga et al., 2007) визначає актуальність та наукову і соціальну значимість роботи.

**Колективний здобуток претендентів** на Державну премію України в галузі науки і техніки становить 37 патентів на винахід і 9 рацпропозицій, 14 монографій, підручників та посібників, 9 особистих дисертацій, 211 наукових робіт присвячених одній з найбільш актуальних проблем абдомінальної хірургії, яка завдяки своїй розповсюдженості об’єднує медиків найрізноманітніших спеціальностей.

**Мета роботи.** Покращити результати лікування хворих із патологією органів черевної порожнини та заочеревинного простору шляхом розробки наукової концепції диференційно-діагностичних критеріїв оцінки стану травного каналу, ступеню обструкції та дизфункції органів черевної порожнини, заочеревинного простору, обґрунтування вибору раціональної тактики лікування та удосконалення технологій хірургічного втручання з прогнозуванням її результатів, а також післяопераційну реабілітацію.

 **Основні напрямки роботи:**

* Проаналізувати діагностичну значущість та встановити послідовність і об’єм застосування діагностичних методів оцінки клінічних стадій перебігу захворювань в залежності від тривалості та змін в других органах і системах;
* Обґрунтувати передопераційну підготовку та удосконалити хірургічну тактику лікування хворих зі злоякісними пухлинами органів ГПДЗ з застосуванням методу імуномодулюючої терапії, малоінвазивних технологій;
* Впровадити нові методи еферентної терапії в комплексному лікуванні гепатоцелюлярної недостатності при синдромі механічної жовтяниці та у хворих з цирозом печінки при різних стадіях печінкової недостатності;
* При аденоміозі обґрунтувати тактику лікування: хірургічне та кріохірургічне і профілактику тромбоемболічних ускладнень;
* Розробити алгоритм передопераційної діагностики та лікування хворих на екстрасфінктерні нориці прямої кишки (ЕНПК), у тому числі малоінвазивні з застосуванням традиційних методик та нової методики лікування - „пломбування” екстрасфінктерного норицевого ходу (НХ);
* розробити та впровадити у клінічну практику методику комплексного лікування хворих на холелетіаз, яка поєднує у собі ендоскопічну папілосфінктеротомію, екстракорпоральну ударнохвильову літотрипсію з попереднім введенням у загальну жовчну протоку розчинника конкременту;
* удосконалити відомі та розробити нові методи лікування хворих з непрохідністю кишечника у залежності від ступеня тяжкості її клінічного перебігу:
* розробити методи пластичного укриття дефектів стінки загальної жовчної протоки та профілактики неспроможності швів загальної жовчної протоки.

**Клінічний матеріал:** Наукова робота ґрунтується на лікуванні 2600. В групу наукових досліджень включені: холелетіаз у 120 (4,6%), синдром жовтяниці 877 (33,73%), непрохідність кишечника у 633 (24,35%), нориці прямої кишки 211 (8,11%), пухлини органів гепатопанкреатодуоденальної зони 147 (5,65%), хворі на аденоміоз у 301 (11,57%), гострий панкреатит у 311 (11,99%).

**Наукова новизна за результатами дослідження**.

**Вперше була:**

Розроблена та впроваджена науково обгрунтована схема раціонального застосування різних методів еферентної, клітинної терапії хворим з різною ступінню гострої печінкової недостатності при синдромі механічної жовтяниці;

Доведено, що використання методів еферентної терапії – УФО, плазмафереза, ВЛОК в післяопераційному періоді зменшує на 49,5% кількість післяопераційних ускладнень. При використанні комбінованих методів таких, як плазмаферез та озон, екстракорпоральна „штучна печінка” у хворих з синдромом механічної жовтяниці доброякісного генезу післяопераційна летальність склала 2,3%, пухлиного генезу – 15,1%, тоді як при відсутності еферентної терапіїї летальність склала, відповідно, – 6,2% та 32,3%. Аналіз віддаленних результатів лікування на протязі 4 – 4,5 місяців після виписки проведено у 41 хворого. Встановлено, що застосування еферентної терапії при ІІІ ступені гострої печінкової недостатності дозволило на 86,4% зменшити ступінь фіброзу печінки.

 Доведено ефективне застосування „штучної печінки” у пацієнтів з супутнім цирозом печінки;

запропоновано і впроваджено етапне комплексне лікування хворих з печінковою, печінково-нирковою недостатністю зумовленою тривалою жовтяницею, з використаням малоінвазивних методів дренування жовчовивідних шляхів і подальшою екстракорпоральною детоксикацією;

 вперше впроваджено в клінічну практику „апарат для гідроструменевої дисекції органічних тканин” (фірми ERBEjet-2), завдяки якому проходить скороченння в 1,9 рази тривалості операції і зменшення у 4,1рази об’єму інтраопераційної крововтрати;

 доведено, що є доцільним призначення в післяопераційному періоді пацієнтам з жовтяницею при I і II ступені ГПН ентеросорбції і плазмафереза, при III ступені ГПН - плазмафереза, гемосорбції, ультрафіолетового опромінювання (УФО) та аутогемоозонотерапії,. при IV ступені гострої печінкової недостатності - екстракорпоральної «штучної» печінки;

вперше розроблено комплексний підхід до діагностики та лікування аденоміозу, а також прогнозування та профілактика тромбоемболічних ускладнень при даній патології. Визначено, що до тромбофілічно значущих факторів ризику у жінок, що страждають на аденоміоз, належать: вік більше 40 років, паління, лейоміома матки, захворювання серцево-судинної системи (гіпертензія, варикозна хвороба), наявність іншої тяжкої екстрагенітальної патології, прийом гормональних препаратів. Доведено, що у хворих з аденоміозом спостерігаються негативні зміни гемостазу, підвищуються концентрації СА (канцерантиген) 125, відзначаються істотні зміни у стані системи вільно-радикального окислення. Достовірне підвищення концентрації СА 125 свідчить про наявність аденоміозу, де чутливість методу становить 80-85%%, специфічність – 60-65%%. Ендокріохірургічне лікування аденоміозу у 96% випадків є ефективним, про що свідчать показники доплерометричного дослідження кровотоку у судинах матки та титрів онкомаркера СА 125. Комплексний підхід до прогнозування і профілактики ТЕУ у пацієнток з аденоміозом дозволяє попередити дане ускладнення в 100% випадків;

Вперше представлено результати поетапного хірургічного лікування пухлин органів гепатопанкреатодуоденальної зони, ускладнених жовтяницею.

Застосування малоінвазивних технологій, удосконаленої хірургічної тактики та гепатикоєюностомії у модифікації у хворих з ускладненнями злоякісних пухлин органів ГПДЗ знизило післяопераційну летальність з 12,9 до 4,7% (p < 0,05), ускладнення у віддаленому післяопераційному періоді: холангіт з 61,5 до 5,1% (p<0,001) та достовірно підвищує індекс Карновського на 20 балів відносно контрольної групи (p<0,05). Завдяки диференційованій передопераційній підготовці та хірургічній тактиці у 22 (25,8%) хворих основної групи було виконано резекційні методи операційних втручань, а у 8 (36,2%) з цих хворих панкреатодуоденальна резекція. У 27 (18,3 %) хворих застосована протипухлинна вакцинотерапія з використанням дендритних клітин, що привело до формування стійкого протипухлинного імунітету. Застосування протипухлинної вакцини із використанням дендритних клітин у хворих з ускладненнями злоякісних пухлин органів ГПДЗ сприяє підвищенню антиген специфічної Т–клітинної імунної відповіді.

 За результатами роботи встановлено, що найбільшу діагностичну цінність щодо топографо-анатомічної верифікації ЕНПК має УЗДТ 3D (інформативність (І) = 100 ± 2,5%, показник специфічності (СП) = 99,7 ± 1,9%, показник чутливості (ЧП) = 99,7 ± 2,1%), КТ з контрастуванням НХ (І = 100 ± 4,3%, СП = 98,6 ± 4,7%, ЧП = 97,7 ± 3,7%) та ФГ з використанням запропонованої нами аноректальної лінійки (І = 90 ± 3,1%, СП = 90,1 ± 3,5%, ЧП = 90,4 ± 3,9%), що достовірно (p<0,05) перевищує відповідні показники для традиційних методів діагностики.

За результатами інтегральної оцінки ефективності лікування хворих з ЕНПК, яка включала частоту післяопераційних РЗ, АІ, функціональні результати та рівень якості життя хворих після лікування, методики лікування пацієнтів з ЕНПК розташувалися таким чином: методика „пломбування" НХ аутотромбіновим клеєм; методика висічення НХ єдиним блоком від ЗО до ВО; методика за Джад-Робле; методика за О.Н. Рижих; лігатурна методика. Вперше обґрунтовано та доведено, що методом вибору у лікуванні пацієнтів з холедохолітіазом є ендоскопічна папілосфінктеротомія. Вона високоефективна (94,9%), носить малотравматичний характер. Причинами незадовільних результатів її є наявність у холедосі гігантських (більше 20мм) конкрементів та множинний холедохолітіаз та парапапілярного дивертикула. В експерименті доведена деструктивна дія 3% водної зависі високодисперсного кремнезему "Силікс" на будь-який вид жовчного конкременту. Найбільше діє вона на холестериновий та змішаний конкременти і менше – на білірубіновий. Застосування екстракорпоральної ударнохвильової біліарної літотрипсії доцільне тільки при попередньому виконанні ендоскопічної папілосфінктеротомії. Екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія - ефективний у 85,7%, малотравматичний та практично безпечний метод. Розроблений та запатентований нами хімічний спосіб ("Силікс") фрагментації каменів у загальній жовчній протоці значно підвищує ефективність екстракорпоральної ударнохвильової літотрипсії. Невдачі при застосуванні екстракорпоральної ударнохвильової літотрипсії у 14,2% випадків зумовлені наявністю білірубінового конкременту у холедосі та труднощами його локації на літотрипторі. При її застосуванні важких ускладнень у хворих не спостерігалось.

Вперше в Україні в роботі покладено експериментальне дослідження можливості та доцільності використання цианоакрилатного клею *(n)*butyl-2-cyanoacrylate в комбінації з аутотканинами при операціях на органах черевної порожнини, зокрема гепатобіліарної зони. На першому етапі виконано операції на 48 білих безпородних щурах. Проводилось вивчення морфологічних змін у різних трансплантатах та тканинах гепатобіліарної зони під впливом цианоакрилатного клею. Другий етап дослідження складався з двох серій експериментів та полягав у створенні моделі операційної ситуації, пов’язаної з порушенням цілісності стінки жовчних протоків та застосуванням для закриття дефектів розробленної пластично-адгезивної методики. В першій серії дослідження проводилось на 24 безпородних кролях. В другій серії експериментів виконано операції на 8 безпородних свинях. В клінічній частині роботи містяться дані про особливості хірургічного лікування 77 хворих основної групи, яким було виконано оперативні втручання на загальній жовчній протоці з використанням розроблених пластично-адгезивних методик запобігання неспроможності швів. Реалізація опрацьованої хірургічної тактики сприяла повній відсутності специфічних ускладнень у хворих основної групи, в порівняні з 9,7% у 82 хворих контрольної групи. Аутотрансплантат, використаний як пластичний матеріал, не зазнає глибоких морфологічних змін, деструкції та відторгнення, дистрофічні процеси відбуваються поступово та компенсуються утворенням сполучної тканини. Починаючи зі сто двадцятої доби, процеси трансформації трансплантату припиняються, про що свідчить відсутність у препаратах його структурних елементів, припинення фібротизації, наявність тангенціальної орієнтації колагенових волокон та відсутність динамічних змін у більш пізніх спостереженнях.

Вперше фрагмент роботи присвячено проблемі покращенню результатів лікування хворих на непрохідність кишечника (НК). Основою роботи є лікування 633 хворих, із яких у 227 (35,86%), встановлена вроджена НК, а у 406 (64,14%) набута. Вік хворих склав від 2,5 місяців до 14 років. Гостра НК встановлена у 404 (63,82%), хронічна НК у 164 (25,91%), рецидивуюча у 65 (10,27%) пацієнтів. З метою об’єктивізації оцінки методів лікування було виділено дві групи хворих: І –головна-273 (43,12%), ІІ-контрольна-360 (56,88%). Причиною НК вродженого ґенезу був дивертикул Меккеля у 41 (6,48%), порушення фіксації кишечника у 30 (4,74%), агангліоз чи гіпогангліоз кишечника у 156 (24,64%). Натомість причиною набутого характеру слугувала інвагінація кишечника у 221 (34,91%), наслідки лапаротомій у 59 (9,32%), та травматичного пошкодження черевної порожнини у 14 (2,21%). З метою вирішення діагностично-лікувальних завдань розроблений діагностичний алгоритм обстеження хворих, що включає три етапи послідовної діагностики та верифікації недуги.

Представлено нове концептуальне обґрунтування патогенетичної класифікації НК. Визначені показання до проведення консервативного та оперативного лікування. Консервативні заходи мали позитивний результат у 173 (27,33%), а оперативно непрохідність відновлена у 460 (72,67%), із яких у 240 (37,92%) без резекції кишечника. Розроблені нові способи накладання швів та хірургічного лікування тотального агангліозу товстого кишечника. Резекції кишечника проведені у 220 (34,75%).

Таким чином розробка методів лікування дозволила досягти зниження післяопераційних ускладнень з 39 (8,48%) до 13 (2,82%).

Впровадження опрацьованої лікувальної тактики та хірургічних технологій знизило кількість післяопераційних ускладнень, покращило якість та тривалість життя хворих з ускладненнями злоякісних пухлин органів гепатопанкреатодуоденальної зони.

 **Практичне значення роботи**.

 Розроблені діагностичні і лікувальні алгоритми, які лягли в основу формування протоколів діагностики та лікування недуг, які затверджені МОЗ України.

Розроблений алгоритм передопераційної діагностики хворих з ЕНПК, який в обов'язковому порядку повинен включати наступні компоненти: загальнопроктологічне обстеження, ФГ з використанням аноректальної лінійки, УЗДТ 3D, СМ, посів норицевого вмісту та визначення чутливості висіяних культур до антибіотиків. Розроблена та впроваджена у практичне використання робоча УЗ-класифікація ЕНПК. Розроблено та впроваджено в практику дві нові методики лікування хворих з ЕНПК: методика висічення НХ єдиним блоком та методика “пломбування” НХ аутотромбіновим клеєм. Розроблено, обґрунтовано та впроваджено у практику лікувальний алгоритм при ЕНПК, який передбачає у хворих з ЕНПК І ст. складності за робочою УЗ-класифікацією методикою вибору вважати методику „пломбування” НХ аутотромбіновим клеєм, а при ЕНПК ІІ ст. складності за цією ж класифікацією методикою вибору вважати методику висічення НХ єдиним блоком від ЗО до ВО.

 В передопераційному періоді при наявності у пацієнтів з синдромом механічної жовтяниці асциту більш ефективно разом із традиційною терапією застосування екстракорпоральної «штучної» печінки і асцитосорбції.

### Висновки.

Невідкладне хірургічне лікування хворих з ускладненнями злоякісних пухлин органів гепатопанкреатодуоденальної зони супроводжується ускладненнями – 30,6 % випадків в ранньому та 51,6 % випадків у віддаленому післяопераційному періоді. Декомпресія протоки підшлункової залози, шляхом формування панкреатодигестивного та біліодигестивного анастомозу, при її розширенні більше 5 мм у хворих з ускладненнями злоякісних пухлин органів гепатопанкреатодуоденальної зони відновлює порушену екзокринну функцію підшлункової залози (рівень еластази–1 підвищується на 75 ± 22 мкг/г (p < 0,05), а також понижує інтенсивність больового синдрому.

 Застосування при I і II ступені гострої печінкової недостатності ентеросорбції і плазмафереза дозволило покращити показники біллірубіну, ЛФ, ГГтП на 24%, 15%, 18% у пацієнтов I групи (р<0,05). При III ступені гострої печінкової недостатності застосування плазмафереза, гемосорбції, ультафіолетового опромінювання (УФО) та великої аутогемоозонотерапії покращило показники біллірубіну, ЛФ, ГГтП на 24%, 34%, 41% пацієнтів I групи (р<0,05). Використання екстракорпоральної «штучної» печінки при IV ступені гострої печінкової недостатності дозволило покращити показники біллірубіну, ЛФ, ГГтП відповідно на 34%, 45%, 48% пацієнтів I групи (р<0,05). Використання методів еферентної терапії – УФО, плазмафереза, ВЛОК в післяопераційному періоді зменьшило на 49,5% кількість післяопераційних ускладнень, що склало в I групі 12,3% (20), а в II групі – 61,8% (89). Застосування еферентної терапії при ІІІ ступені гострої печінкової недостатності у пацієнтів І групи з синдромом механічної жовтяниці у віддаленому періоді ( 4 – 4,5 міс) дозволило (р<0,05) в 86,4% зменшити ступінь фіброзу печінки з IV до І, тоді як в ІІ групі, де методика не використовувалась - у 52,9% ступінь фіброзу зменшилась з IV до ІІ. Післяопераційна летальність серед хворих з синдромом механічної жовтяниці доброякісного генезу в I групі склала – 2,3% (3), в II – 6,2% (7) (р<0,05). Серед хворих з синдромом механічної жовтяниці пухлинного генезу в I групі відповідно – 15,1% (5), в II – 32,3% (10) (р<0,05).

Розроблений і впроваджений у клінічну практику комплексний підхід до лікування аденоміозу, прогнозування і профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнток з аденоміозом є високоефективним (ефективність лікування склала 96%, а профілактики ТЕУ 100% випадків).

 Використання методики висічення НХ єдиним блоком від ЗО до ВО при хірургічному лікуванні хворих з ЕНПК дало змогу достовірно (p<0,05) зменшити кількість післяопераційних РЗ з 23,1±4,4% у контрольній групі до 0±2,8%, АІ з 25,3±4,6% до 3,0±2,1% та суттєво (p<0,05) підвищити якість життя хворих у післяопераційному періоді. Використання методики „пломбування” НХ аутотромбіновим клеєм при лікуванні хворих з ЕНПК дало змогу достовірно (p<0,05) зменшити кількість післяопераційних РЗ з 23,1±4,4% у контрольній групі до 0±3,5%, АІ з 25,3±4,6% до 0±3,5% та суттєво (p<0,05) підвищити якість життя хворих.

На сучасному етапі розвитку біліарної хірургії основними методами лікування хворих на холедохолітіаз є малоінвазивні та ендоскопічні втручання. Трансабдомінальні методики характеризуються значною травматичністю, меншою ефективністю та великою летальністю (12,5%).

Доведена відсутність ускладнень при використанні розроблених пластично-адгезивних методів профілактики неспроможності швів загальної жовчної протоки (синтетичний клей *(н)*бутил-2-цианоакрилат на органи черевної порожнини) як в експериментальних, так і в клінічних умовах свідчить про надійність, фізіологічність, простоту та доцільність їх широкого клінічного використання.

 Встановлено на основі аналізу анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, що атипова клінічна симптоматика НК з I стадією клінічного перебігу встановлена у 39,0% хворих, і у 14,28% з II стадією недуги. У хворих з III та IV стадіями недуги переважала симптоматика органної та поліорганної недостатності. Найбільшу діагностичну цінність щодо топографо-анатомічної верифікації НК має рентгенологічне (99,7±1,1%) та сонографічне (93,5±3,2%) дослідження. Розроблені алгоритми обстеження та прогнозування перебігу недуги дають можливість ранньої діагностики як ймовірних ускладнень, так і причин НК

Розроблені оригінальні хірургічні технології накладання міжкишкових анастомозів зменшують кількість післяопераційних ускладнень (з 15,79% до 6,10%) (р<0,05). Доведено, що індивідуалізований підхід до кожного маленького пацієнта на етапах комплексного обстеження, верифікації діагнозу, та оперативного лікування сприяло швидшому одужанню, за показниками якості життя пацієнтів, що визначались за системою SF-32.