

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

На правах рукописи

Балакирев Юрий Сергеевич

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ УСКОРЕННОЙ И СТАНДАРТНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ
(клинико-экспериментальное исследование)

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Сажин

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Мировая статистика и история хирургического лечения ЖКБ	13
1.2 Современная оперативно-диагностическая тактика при лечении острого холецистита.....	14
1.2.1 Диагностика острого холецистита	14
1.2.2 Лапароскопическая или открытая холецистэктомия	16
1.2.3 Ранняя или отсроченная холецистэктомия.....	18
1.3 Осложнения холецистэктомии	20
1.4 Концепция уменьшения воздействия операционной травмы	23
1.4.1 Ограничительная стратегия установки дренажей	26
1.4.2 Местное обезболивание.....	27
1.4.3 Ранняя активизация пациента.....	29
1.4.4 Раннее энтеральное питание	30
1.4.5 Стратегия назначения антибактериальных препаратов.....	33
1.4.6 Лапароскопия низкого давления	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов	41
2.2 Методы исследования.....	44
ГЛАВА III. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Сравнение групп.....	56
3.1.1 Дооперационные параметры. Статистический анализ.....	56
3.1.2 Сравнение интраоперационных параметров пациентов.....	59
3.2 Сравнение тактики послеоперационного ведения.....	62
3.2.1 Сроки активизации и кормления.....	62
3.2.2 Антибиотикотерапия в группах.....	63
3.2.3 Результаты профилактики послеоперационной диспепсии и применение дополнительного обезболивания.....	63

3.3 Оценка уровня болевого синдрома	65
3.4 Анализ осложнений в основной и контрольной группах	71
3.5 Оценка реализации протокола ускоренного восстановления	73
ГЛАВА IV. ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МАРКЕРОВ СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ	76
4.1 Патофизиология периоперационной стрессовой реакции.....	76
4.2 Материалы и методы	81
4.3 Оценка уровня кортизола.....	82
4.4 Анализ чувствительности медиаторов воспаления.....	87
4.5 Обсуждение полученных результатов	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИТФ – интерферон

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

НПВ – нижняя полая вена

ОГХ – острый гангренозный холецистит

ОКХ – острый калькулезный холецистит

ОФХ – острый флегмонозный холецистит

ОХ – острый холецистит

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

СД – сахарный диабет

СТГ – соматотропный гормон

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХХ – хронический холецистит

ХЭ – холецистэктомия

ЦНС – центральная нервная система

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из старейших из описанных заболеваний. Первые упоминания о желчных камнях, которые были найдены у египетской мумии – жрицы Амен, датированы 1085-945 гг. до н.э. [191]. В настоящее время частота встречаемости ЖКБ составляет 5-25% у взрослого населения и чаще носит бессимптомный характер [98]. Количество диагностированных желчных камней увеличивается с возрастом, так у пациентов в возрасте старше 60 конкременты выявляются в 20%-30% случаев [83, 130], и увеличивается до 80% у лиц в возрасте старше 90 лет [203].

У 10–18% пациентов с бессимптомным камненосительством в течение жизни развивается желчная колика, а 7% подвергаются оперативному вмешательству [98]. У 1-4% развиваются осложнения, такие как острый холецистит (ОХ), билиарный панкреатит и холедохолитиаз [168].

Ключевым элементом в патогенезе острого калькулезного холецистита (ОКХ), является обструкция пузырного протока камнем или несколькими конкрементами, которые в свою очередь формируются в перенасыщенной холестерином желчи. Кратковременная обструкция чаще всего вызывает так называемые желчные «колики», тогда как длительное нарушение оттока желчи может привести к воспалению в желчном пузыре с клинической картиной острого холецистита [193].

Известно, что в большинстве случаев воспаление изначально стерильно, вторичная инфекция успевает развиваться примерно у 30-50% пациентов и чаще всего вызывается *E. Coli* и *K. Pneumoniae* [90]. Задержка операции может привести к перфорации желчного пузыря, развитию перивезикального абсцесса или генерализованного перитонита и других жизнеугрожающих состояний [193].

В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является «золотым стандартом» в лечении симптоматической ЖКБ и ОКХ, благодаря своей минимальной травматичности и низкой частоте осложнений в раннем

послеоперационном периоде по сравнению с открытой операцией. В то же время, по данным литературы количество выполняемых ЛХЭ при остром холецистите составляет только 14–30% [153, 162]. ЛХЭ может быть выполнена во время острого приступа (ранняя холецистэктомия) или через несколько недель после его купирования (отсроченная холецистэктомия). В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), сравнивающих два этих подхода, раннее лечение было связано с более низким уровнем осложнений, сокращением общей продолжительности госпитализации и снижением затрат на лечение. Кроме того, у каждого 10-го пациента, ожидающего отсроченную холецистэктомию, симптомы имели стойкий или рецидивирующими характер, что потребовало оперативного вмешательства в срочном порядке, что также является одним из аргументов в пользу ранней холецистэктомии [68]. При невозможности выполнения операции проводят чрескожное дренирование желчного пузыря с целью его декомпрессии и купирования воспаления.

Несмотря на то, что с момента выполнения первой ЛХЭ в 1985 году прошло более 30-ти лет непрерывной хирургической практики, совершенствования медицинских технологий и оборудования, количество послеоперационных осложнений составляет около 6% и не имеет тенденции к снижению. К наиболее грозным из них относятся повреждения желчных протоков [105, 157].

Murphy (2010) разделяет причины послеоперационных осложнений на три условные группы: «хирург», «пациент» и «трудная холецистэктомия». К первым относятся недостаточный опыт лапароскопической неотложной хирургии, недостаточное использование интраоперационной холангиографии в сложных случаях и пренебрежение принципом «критического вида безопасности». Со стороны факторов пациента риск осложнений холецистэктомии увеличивается при ожирении, операциях на животе в анамнезе, циррозе печени и беременности. Третья группа факторов риска со стороны желчного пузыря подразумевает деструктивный холецистит, наличие перипузырного инфильтрата и перенесенную ранее микрохолецистостомию [143].

Помимо осложнений, на качество и скорость реабилитации пациентов влияют уровень болевого синдрома и выраженность диспепсии после операции, которые могут значительно удлинять продолжительность стационарного лечения. В то время как плановая ЛХЭ постепенно становится амбулаторной операцией, выполняемой в стационарах одного дня, при неотложной ЛХЭ послеоперационный койко-день в среднем составляет 4,5 суток [54, 123]. Лечение ОХ в хирургической практике до сих пор остается сложным и дорогостоящим. Высокие стандарты безопасности пациентов требуют не только точной диагностики, но и оптимальной консервативной и хирургической пациент-ориентированной тактики, что позволяет сократить время госпитализации и способствует снижению количества внутрибольничных осложнений.

Степень разработанности темы исследования. Современные методы диагностики и минимально инвазивного лечения в настоящий момент широко распространены во многих стационарах России. Одним из подходов к снижению послеоперационных осложнений и улучшению качества реабилитации в ургентной хирургии может стать внедрение программ ускоренной реабилитации. Основанный на принципах доказательной медицины, этот набор методик успешно применяется в плановой хирургии на протяжении двух последних десятилетий и способствует уменьшению негативного влияния периоперационной стрессовой реакции на пациента [43, 196]. В ургентной хирургии желчнокаменной болезни преимущества и недостатки данных методов изучаются лишь в единичных работах. Trevino (2016) при лечении ОХ с применением отдельных компонентов программ из плановой хирургии, в качестве основного результата показал лишь двукратное снижение койко-дня и связанное с этим уменьшение стоимости лечения пациентов на 30% при равном количестве повторных госпитализаций и осложнений [108, 199]. Однако снижение койко-дня не является целью программ ускоренной реабилитации, а скорее их следствием. Таким образом, до настоящего времени нет достаточного количества исследований надлежащего качества для вынесения рекомендаций относительно компонентов ускоренного восстановления в ургентной хирургии по причине сложностей адаптации протоколов,

разработанных для плановых вмешательств, в экстренную хирургию [164]. Исследование Trevino заявляет о необходимости внедрения максимального количества компонентов ускоренной реабилитации из плановой хирургии в экстренную, предполагая значительную пользу для пациентов.

Цель исследования – изучение модифицированного протокола ускоренной реабилитации пациентов с острым холециститом и сравнение с результатами лечения по стандартной схеме периоперационного ведения.

Задачи исследования:

1. Изучить модифицированный протокол ускоренного восстановления в лечении острого холецистита и сравнить его с традиционным методом ведения пациентов в проспективном рандомизированном исследовании с позиций: послеоперационного болевого синдрома, выраженности диспепсии, количества осложнений, койко-дня, частоты повторных госпитализаций.

2. Провести анализ динамики уровня кортизола и интерлейкина-6 у пациентов групп ускоренного восстановления и стандартного ведения с целью оценки их прогностической значимости при развитии осложнений, предоперационной диагностики форм острого холецистита и объективизации периоперационной стрессовой реакции.

3. Проанализировать послеоперационный период в 30-ти дневный срок наблюдения в группах с позиции количества осложнений и повторных госпитализаций.

4. Изучить проблемы реализации протокола в городском стационаре в условиях ургентной хирургической патологии.

Научная новизна. В работе проведено проспективное рандомизированное исследование с целью анализа отдельных компонентов ускоренного восстановления, объединенных в программу ускоренной реабилитации пациентов с острым калькулезным холециститом. Нами разработан оригинальный протокол, оптимизированный с позиции адаптации к социальным, экономическим, техническим и организационным аспектам неотложной хирургии. Доказан положительный эффект от внедрения протокола, продемонстрировав пользу от

применения компонентов ускоренной реабилитации в лечении хирургического больного с ургентной патологией. Продемонстрирована эффективность оптимизированного протокола в лечении больных с позиции снижения койко-дня, сокращения времени активизации и диспепсии, уменьшении болевого синдрома. Оценена практическая значимость определения уровня стресс гормонов для изучения периперационной стрессовой реакции.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования показывают, что внедрение разработанного оптимизированного протокола ведения пациентов в клиническую практику экстренной хирургии возможно, безопасно и эффективно. Его применение позволило сократить общий и послеоперационный койко-дни и улучшить качество послеоперационного периода без увеличения количества осложнений и повторных госпитализаций.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Внедрение протокола ускоренного восстановления позволяет сократить сроки стационарного лечения и периода реабилитации безопасно для пациентов.
2. Внедрение протокола ускоренного восстановления позволяет улучшить качество реабилитации пациентов с позиций снижения болевого синдрома, времени активизации и диспепсии.
3. Внедрение протокола ускоренного восстановления не требует специального оснащения или глубоких структурных преобразований и может быть реализовано в общегородском стационаре.
4. Динамическая оценка уровней провоспалительных цитокинов и гормонов стресса позволяет объективизировать периперационную стрессовую реакцию, и прогнозировать форму воспаления, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность представленных результатов обеспечена использованием адекватных современных методик сбора и обработки информации, точных методов многомерного статистического анализа, позволяющих осуществить коррекцию

оцениваемых параметров и вносить поправки на действие влияющих факторов в их многообразии.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение. Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и Акционерное общество «Клиника K+31».

Методология и методы исследования. Многоцентровое исследование проводилось в трех стационарах г. Москвы: ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 ДЗМ» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» в период с 09.2016 г. по 05.2019 г. Исследование носило проспективный характер и являлось рандомизированным. Регистрация проведена в открытой базе данных ClinicalTrials.gov (№ NCT03754751), его проведение было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 161 от «30» января 2017 года). В исследование включены 189 пациентов с острым холециститом, которые были рандомизированы в две группы: 88 пациентов в основную (ускоренного восстановления) и 101 – в контрольную (стандартное периоперационное ведение) группы.

Сравнение количественных переменных было проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни, а качественных переменных – с помощью χ^2 Пирсона. Непараметрическая статистика была выбрана, потому что проведенный одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова показал, что исследуемые переменные не подчиняются закону нормального распределения. Статистический анализ был выполнен с использованием IBM SPSS® версии 25 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

Апробация работы. Предварительные результаты работы доложены и обсуждены на: I съезде хирургов ЦФО России (27-29 сентября 2017, Рязань), III Конференции Междисциплинарного научно хирургического общества ФАСТ ТРАК (9-10 ноября, 2017, Москва), Общероссийском хирургическом форуме (3-6 апреля 2018, Москва), Савельевских чтениях (8 ноября 2019, Тамбов). Выполнен

постерный доклад на 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 30 мая – 1 июня 2018.

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и коллектива сотрудников хирургических отделений ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова и ГБУЗ ГKB № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ (протокол № 1 от «08» октября 2020 года).

Личный вклад автора. Идея диссертационной работы и её реализация принадлежат автору, а именно: углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование научной работы, разработка подходов, сбор клинического материала (самостоятельное выполнение и ассистенция на операциях, ведение пациентов в пред-, послеоперационном периоде), анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, статическая обработка и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.17 - хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно 2, 3, 4 пунктам паспорта хирургия.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 работы из них 2 – в рецензируемых изданиях рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 215 источников, из них

45 русскоязычных авторов, 170 – иностранных. Иллюстративный материал представлен 27 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Мировая статистика и история хирургического лечения ЖКБ

ЖКБ является одной из самых распространенных хирургических патологий. В Соединенных Штатах Америки (США) ею страдают приблизительно 12% населения: 7,9% мужчин и 16,6% женщин, что в абсолютных цифрах составляет около 30 000 000 человек. По поводу ЖКБ в США проводится более 750 000 операций в год. Общая стоимость лечения пациентов с этой патологией составляет от 8 до 10 миллиардов долларов ежегодно [91, 171]. В странах Азии заболеваемость находится в диапазоне от 3% до 15%. В частности, в Китае ее частота варьирует от 4,21% до 11%. В тоже время, у жителей африканского континента ЖКБ встречается значительно реже, менее 5% населения [158, 180]. В России распространенность ЖКБ в общей популяции составляет от 3% до 12%, достигая 22% у жителей крупных городов [13, 26, 167, 190]. Вышеизложенные статистические факты говорят о высокой социально-экономической значимости этой проблемы, а также ее хирургического лечения.

В настоящее время радикальным методом лечения ЖКБ признан хирургический. Так, холецистэктомия (ХЭ) относится к наиболее распространенным вмешательствам на билиарном тракте, и второй по частоте хирургической операцией, выполняемой в мире [44]. История хирургического лечения ЖКБ тесно связана с немецкой хирургической школой. Методика холецистэктомии была разработана немецким врачом Карлом Лангенбухом, который 15 июля 1882 года выполнил первую успешную операцию 43-летнему мужчине, который страдал от желчных колик в течение 16 лет. Больной был писан из клиники через 2 месяца после операции [6, 179].

12 сентября 1980 года Semm сообщил о выполнении первой лапароскопической аппендэктомии. Mühe, заинтересованный операцией Semm, через пять лет, 12 сентября 1985 года представил медицинскому обществу

«Галлоскоп» при помощи которого выполнил первую версию лапароскопической холецистэктомии. Операция прошла успешно и длилась 2 часа.

В США первая ЛХЭ была выполнена J. Barry McKernan и William B. Saye 22 июня 1988 года в г. Мириетта, штат Джорджия, которые впоследствии выступили популяризаторами методики на Американском континенте и мире [131].

В январе 1991 г. профессор Ю.И. Галлингер выполнил первую в СССР лапароскопическую холецистэктомию, что явилось началом развития видеолапароскопической хирургии в нашей стране. В 1992 г. он издал практическое руководство по лапароскопической холецистэктомии, в 1993 г. – по лапароскопической аппендэктомии, которые стали учебными пособиями для многих хирургических клиник и больниц [27, 34].

С 90-х годов XX века ЛХЭ становится «золотым стандартом» в лечении симптоматической желчнокаменной болезни.

1.2 Современная оперативно-диагностическая тактика при лечении острого холецистита

1.2.1 Диагностика острого холецистита

Отдельного рассмотрения требует острое воспаление в желчном пузыре, так как с одной стороны оно является наиболее распространенным осложнением ЖКБ и встречается в диапазоне от 10% до 20% у людей с камненосительством, а с другой острое воспаление значительно затрудняет ход операции и увеличивает вероятность осложнений [22, 106, 193].

Для постановки диагноза повсеместно используется ультразвуковое исследование (УЗИ), которое является неинвазивным, доступным и наиболее информативным [14]. Ультразвуковые критерии острого холецистита следующие: утолщение стенки желчного пузыря (5 мм или выше), жидкость вокруг пузыря, его напряженность и положительный УЗИ симптом Мерфи (резкая болезненность при надавливании датчиком в проекции желчного пузыря) [214].

Несмотря на высокую частоту заболеваемости острым холециститом, остаются определенные противоречия в отношении критериев диагностики и тактики его лечения. Токийские директивы 2007 и 2018 гг. (TG07, TG18) стремились установить объективные параметры для диагностики и лечения данного заболевания [141, 214]. Критерии оценки степени тяжести были впервые представлены в TG07, где степень тяжести острого холецистита была классифицирована на следующие 3 категории: «Степень I (легкий)», «Степень II (средний тяжести)» и «Степень III (тяжелый)» [214].

Пересмотренная классификация острого холецистита Токийских директив 2013/18 года представлена ниже.

Степень I (легкий)

Первая степень острого холецистита была определена как острый холецистит у практически здорового пациента без органических дисфункций с умеренными воспалительными изменениями в желчном пузыре, что делает холецистэктомию относительно безопасной хирургической процедурой [51].

Степень II (средний тяжести)

Определена как выраженное воспаление, что может быть связано с увеличением трудности холецистэктомии.

Сопровождается одним или несколькими из следующих признаков:

- лейкоцитоз более $18 \times 10^9/\text{л}$,
- пальпируемый инфильтрат в правом верхнем квадранте живота,
- срок от начала жалоб свыше 72 часов. Выраженное локальное воспаление (гангренозный холецистит, перивезикальный абсцесс, желчный перитонит, эмфизематозный холецистит, инфильтрат средней плотности) [126].

Степень III (тяжелый)

Сопровождается дисфункцией одного из следующих органов и систем в виде:

- сердечно-сосудистые нарушения (гипотензия, требующая коррекции дофамином в дозе $>$ или $= 5 \text{ мг/кг}$ в минуту или любой дозой добутамина или норадреналина),

- дофамином в дозе $\geq$ или $= 5$ мг/кг в минуту или любой дозой добутамина),
- неврологические нарушения (снижение уровня сознания),
- дыхательные нарушения (соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 177$ мкмоль/л),
- печеночная дисфункция ($\text{MHO} > 1,5$),
- тромбоциты < 100.000 [126]

Проведенный многоцентровой анализ прогностических критериев TG13/18 показывает, что чувствительность шкалы достигает 91,2%, а специфичность 96,9% [213].

Для постановки диагноза острого холецистита по TG13/18 необходимо сочетание следующих элементов:

А – местные признаки воспаления: симптом Мерфи, болезненность в правом верхнем квадранте.

В – системные признаки воспаления: лихорадка, лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка.

С – результаты визуализации, характерные для острого холецистита. Предполагаемый диагноз ставится на основании следующих данных: один элемент в А + один элемент в В группе. Достоверный диагноз: один элемент А + один элемент В + С [116].

1.2.2 Лапароскопическая или открытая холецистэктомия

С момента своего внедрения в клиническую практику в конце 1980-х годов, ЛХЭ постепенно стала широко распространенной альтернативой традиционной открытой операции при ЖКБ. Были накоплены данные о том, что благодаря своей минимальной инвазивности она оказывает положительное влияние на скорость восстановления и качество реабилитации в послеоперационном периоде в виде снижения болевого синдрома, скорейшего возвращения к привычной физической активности и сокращению продолжительности госпитализации по сравнению с открытой холецистэктомией [11, 22, 33, 115].

В одном из первых опубликованных сравнительных исследований, Wolfe (1991), датированным 1991 годом были отмечены широко известные сейчас преимущества лапароскопического доступа для пациента в виде уменьшения послеоперационного болевого синдрома, позволяющего быстрее активизировать пациентов, и сократить время пребывания в стационаре [209].

В 1999 году было проведено сравнительное исследование ЛХЭ и популярной альтернативой традиционной холецистэктомии – ХЭ из мини доступа, в которое был включен 1041 пациент, из которых у 421 была выполнена ЛХЭ и у 620 холецистэктомия из мини доступа. В результате исследования в группе ЛХЭ у 69% не применялись опиоидные анальгетики вследствие не выраженного болевого синдрома, в то время как в группе ХЭ из минидоступа таких пациентов было только 15%. Продолжительность госпитализации сократилась и составила $2,6 \pm 3,3$ дня против $7,2 \pm 5,5$ дней для ЛХЭ и холецистэктомии из мини доступа соответственно [170].

По мере увеличения количества выполняемых ЛХЭ, накопления опыта, совершенствования хирургических, анестезиологических методик и оборудования, были проведены исследования ее эффективности и безопасности у отдельных категорий пациентов, например у пожилых пациентов в сравнении с открытой операцией [3, 19, 28, 37, 49]. В обширном метаанализе 2014 года было проанализировано 101559 пациентов (48195 в лапароскопической и 53364 в открытой группе). В результате было выявлено уменьшение смертности от всех причин (1,0% против 4,4%, $p < 0,00001$), снижение общей частоты послеоперационных осложнений (11,5% против 21,3%, $p < 0,00001$), снижение кардиальных (0,6% против 1,2%, $p = 0,002$) и респираторных (2,8% против 5,0% $p < 0,00001$) осложнений у пациентов данной возрастной группы. Однако при планировании лапароскопической процедуры у данной категории пациентов необходимо учитывать сопутствующие заболевания, наличие осложненного острого холецистита и операций на брюшной полости в анамнезе [49].

В одном из исследований средняя стоимость законченного случая при ЛХЭ также была ниже, чем при открытой ХЭ: 995 долларов против 1048 долларов

соответственно. Экономические преимущества объяснялись снижением общего количества осложнений, которые составили 13,5% при открытой операции и 6,4% при лапароскопической с соответствующим сокращением финансовых затрат [80].

Отдельно стоит отметить работы, направленные на оценку отдаленных результатов в плане качества хирургической помощи при открытой и лапароскопической операции, оказываемой пациентам. Недавно проведенное исследование 400 пациентов показало, что боль в области послеоперационного рубца на 1 и 4 неделе была больше при открытой холецистэктомии $4,96 \pm 1$ см и $0,96 \pm 1$ см, по сравнению с $2,24 \pm 0,6$ см и 0 при ЛХЭ ($p < 0,001$ и $< 0,001$). Удовлетворенность косметическим эффектом была также достоверно выше при ЛХЭ [165].

С целью оценки косметического эффекта у женщин после ЛХЭ был проведен анкетированный опрос 380 пациенток. Только 9 человек указали на неудовлетворенность послеоперационным рубцом [58]. Таким образом ЛХЭ сопровождается значительным снижением болевого синдрома и улучшением послеоперационного периода, уменьшением времени госпитализации, более безопасна для отдельных категорий пациентов, предоставляет значительно лучший косметический эффект и снижает финансовую нагрузку на стационары.

1.2.3 Ранняя или отсроченная холецистэктомия

За последнее десятилетие были получены убедительные данные о том, что выполнение ранней холецистэктомии при ОХ является более безопасной и экономически эффективной процедурой, сопровождающейся снижением общей продолжительности госпитализации и общего количества осложнений по сравнению с отсроченной [63, 64, 97, 155, 184].

В случае отказа от хирургического лечения пациентов с диагностированным ОХ после успешного консервативного лечения вероятность рецидива равна 14, 19 и 29% в течение 6, 12 недель, и 1 года соответственно. Рецидив может протекать в

виде желчной колики в 70%, тогда как в 24% возникает обструкция желчных путей и в 6% панкреатит [72].

До настоящего времени необходимость в экстренной ХЭ при ОХ остается предметом дискуссии. Результаты ряда исследований показали улучшение результатов лечения при ЛХЭ проводившейся в течение 48 часов с момента установки диагноза [5, 52, 136, 151]. В исследовании Banz, из 4113 пациентов с ОХ отсроченная операция была выполнена у 28% и привела к значительно более высокому проценту конверсии (с 11,9% до 27,9%, $p < 0,001$), а также увеличению частоты послеоперационных хирургических инфекций (с 5,7 до 13%, $p < 0,001$) и повторных операций (0,9% до 3%, $p = 0,007$), что в совокупности обусловило более длительное послеоперационное пребывание в стационаре (на 4 дня) ($p < 0,001$). Это исследование – одно из крупнейших в литературе, продемонстрировало, что отсроченная ЛХЭ при ОХ не имеет преимуществ, и операция рекомендована в течение 48 часов с момента постановки диагноза [54].

Данные другого обширного исследования, включившего 95523 пациента с ОХ, также показали, что у пациентов, которые перенесли операцию в течение 2 дней после госпитализации развилось меньше осложнений, чем у тех, кто перенес хирургическое вмешательство в период от 2 до 5 дней с момента поступления. Уровень послеоперационной инфекции составил 0,88% (95% ДИ, 0,69-1,12) при раннем лечении и 1,53% (95% ДИ, 1,05-2,23) в группе отсроченной операции (спустя 10 суток от начала заболевания). Последняя также сопровождалась увеличением средней стоимости лечения с 8974 долларов до 17 745 долларов США [215].

Среди отдельных групп пациентов обращают на себя внимание пациенты с сахарным диабетом (СД), так как он является отягощающим фактором в плане развития инфекций в области хирургического доступа и внутрибрюшных инфекций, а также, в качестве изолированного фактора, повышает риск 30-ти дневной летальности до 4,4% [29, 38, 39, 113]. Проведенное исследование Gelbard показало, что ранняя холецистэктомия у этой, особой категории пациентов также

способствует уменьшению количества осложнений, как общих, так и в области хирургического доступа [87].

Интересный анализ провел Wu, сравнив 1140 пациентов с ОХ после ЛХЭ, проведенных в дневное и ночное время. Ночная холецистэктомия не влияла на общую продолжительность госпитализации: 3,7 дня против 3,8 дня, ($p=0,08$) и частоту осложнений 5% против 7%, ($p=0,5$) по сравнению с дневной холецистэктомией. Однако выполнение оперативного вмешательства в ночное время сопровождалось более высоким процентом конверсии 11% против 6%, ($p=0,008$). Авторы статьи заключают, что выполнение ЛХЭ при ОХ может быть безопасно отложено до утра [209].

Наконец, ряд исследований показывает, что холецистэктомия выполненная за одну госпитализацию имеет значительную экономическую выгоду и более низкий общий процент осложнений по сравнению с интервальным двухэтапным лечением [61, 97, 109].

1.3 Осложнения холецистэктомии

Частота осложнений холецистэктомии колеблется в диапазоне от 6,6% до 7,7% и за последнее десятилетие не имеет тенденции к снижению [12, 16, 42, 143]. К основным осложнениям ХЭ относятся: интраоперационное повреждение желчного пузыря, достигающее по данным некоторых исследований 15,9–20%, кровотечение 2,3–5,2%, травма внепеченочных желчных протоков 0,5–1,5% операций и послеоперационные стриктуры холедоха, которые развиваются в 0,6–0,8% случаев [1, 20, 76, 88]. Одним из наиболее грозных из перечисленных является травма желчных протоков, которая, в зависимости от вида повреждения, может привести к таким ранним и поздним осложнениям, как желчеистечение, перитонит, стриктура желчных протоков, рецидивирующий холангит, сепсис, вторичный билиарный цирроз и печеночная недостаточность, каждое из которых существенно увеличивает риск летального исхода [112].

С увеличением количества лапароскопических операций частота ятрогенного повреждения желчных протоков также увеличилась и составляет 0,3–2,7%, в то время при открытой ХЭ – 0,3% [46, 92]. Наиболее частой причиной повреждения является неверное определение анатомических структур в треугольнике Кало, что особенно характерно для острого холецистита [40, 41, 51, 107, 140]. Помимо выраженного воспаления, сопровождающегося формированием плотного инфильтрата, риск повреждения желчных протоков возрастает при синдроме Mirizzi (0,5%-2%), а также при коротком пузырном протоке. Частота желчеистечения после экстренных операциях значительно выше, чем после плановых: 3,2% против 0,6% соответственно. [18, 24, 67, 92].

Кроме технических трудностей, связанных с анатомической верификацией возможна прямая и непрямая термотравма желчных протоков связанная с электрохирургическим воздействием [194]. Известно, что различные типы тканей отличаются по своим электрическим характеристикам (сопротивление и токопроводность), которые влияют на скорость и дистанцию нагрева. При рассечении или коагуляции они могут действовать как вторичные проводники и передавать тепловую энергию на соседние структуры [201]. Для холецистэктомии такими проводниками являются пузырный проток и пузырная артерия, а приемником тепловой энергии – холедох. Травма от непреднамеренной передачи энергии встречается в диапазоне от 1 до 5 на 1000 случаев [147]. Использование электрохирургических инструментов является неотъемлемой частью хирургической практики, однако, как показывают опросы Американского общества хирургов (SAGES), значительная часть хирургов не обладает надлежащими знаниями в области безопасности при работе с электрохирургическим оборудованием и в целом не знакомы с базовыми принципами его работы [203].

Повреждения желчных путей во время ЛХЭ являются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку они приводят к драматическим осложнениям и нередко требуют повторной операции с участием специализированной бригады

хирургов для адекватного восстановления пассажа желчи или дренирования билиарного дерева [78, 160].

Возможные осложнения также могут быть связаны с оставлением инородного тела (клипс) в брюшной полости и их вероятной миграцией в сторону холедоха после холецистэктомии, что в среднем по данным литературы происходит спустя два года после операции. Было показано, что использование более четырех клипс увеличивает их риск миграции в будущем [66] и может привести к таким осложнениям как образование камней в культе протока, обструктивной желтухе, холангиту, желчной колике, синдрому Mirizzi, формированию билиарного свища и острому панкреатиту [102, 144].

Вскрытие просвета желчного пузыря и выпадение желчных камней в брюшную полость также рассматривается рядом авторов как распространенное осложнение при ЛХЭ, которое может возникать в 25–30% случаев [166]. Хотя не удаленные камни в брюшной полости обычно не вызывают клинических симптомов, в 0,3% они могут привести к образованию внутрибрюшных абсцессов [57].

Отдельно стоит отметить сосудистые повреждения при ЛХЭ. Кровотечения составляют до одной трети всех осложнений и являются второй наиболее распространенной причиной смерти у пациентов после осложнений, связанных с анестезией [138]. По данным литературы частота интра- и послеоперационных кровотечений варьирует в диапазоне от 0,03% до 10% и в среднем составляет 2% [160, 176].

В проведенный ретроспективный анализ за 10-летний период включено 9542 ЛХЭ, из которых 13,9% были проведены при остром холецистите. Были диагностированы следующие интраоперационные осложнения: кровотечение зарегистрировано в 2,3%, ятрогенная перфорация желчного пузыря в 15,9%, повреждения общего желчного протока – 0,1%. Конверсия была выполнена в 1,9%, из-за неясной анатомии в результате острого воспаления. Основными послеоперационными осложнениями были желчеистечение в 0,5% случаев и кровотечение у 0,15% пациентов [76]. Вероятность появления послеоперационной

грыжи, которая обычно формируется в области пупка, после лапароскопической процедуры достигает примерно от 0,3% до 5,4% [8, 62].

1.4 Концепция уменьшения воздействия операционной травмы

С целью систематизации и объединения отдельных компонентов, снижающих воздействие операционного стресса, в начале 1990-х годов была создана программа периоперационного ведения пациентов, позволяющая сократить продолжительность периода восстановления после операции. Основная цель этой концепции, получившей раннее название “fast-track” (быстрый путь), в последующем переименованная в программу ERAS (Enhanced recovery after surgery – улучшенное (ускоренное) восстановление после операции) – уменьшение негативного воздействия операционной травмы на пациента. Снижение периоперационной стрессовой реакции позволяет не только сократить послеоперационный койко-день, но и уменьшить количество осложнений и улучшить качество периода восстановления [36, 101].

Цель программы улучшенного восстановления реализуется за счет снижения степени выраженности патофизиологических реакций организма на операционную травму и снижение влияния факторов, способствующих развитию послеоперационных осложнений, а также нормализации психоэмоционального фона пациентов [81, 207].

За последнее десятилетие разработаны программы улучшенного восстановления, которые стали важным компонентом в ведении пациентов в плановой хирургии желудочно-кишечного тракта [32, 43, 188, 211], сосудистой и торакальной хирургии [169]. Компоненты для большинства протоколов ускоренного восстановления включают в себя информирование перед операцией, применение минимально инвазивной хирургии, отказ от предоперационного голодания, отказ от предоперационной подготовки кишечника (исключение некоторые колоректальные операции), поддержание интраоперационной термометрии, раннее пероральное питание, ранее удаление мочевых и

назогастральных зондов, ранняя мобилизация пациента, эпидуральная анестезия, отказ от антибиотикотерапии [36, 122, 142, 196]. В качестве перспективных называются лапароскопия низкого давления и продленная локальная анестезия. Учитывая многочисленные клинические исследования, итоговый протокол ERAS включил в себя 20 пунктов, 15 из которых к настоящему моменту достигли уровня доказательности А. В последующем, систематический обзор показал, что в проведенных исследованиях применялась лишь часть компонентов основного протокола – в большинстве случаев использовалось от 10 до 14 пунктов. Стоит отметить, что процент реализации и соблюдение элементов протокола отличались широкими различиями среди клиник. Так, отказ от дренирования был предполагалось в 8 из 11 исследованиях, однако на практике его реализация удалась лишь в 47% случаев. Отказ от премедикации был в 7 из 11 исследованиях, процент успешного применения – 60%. Использование антиэметиков протоколировалось в 9 из 11 исследованиях, процент реализации варьировался в диапазоне от 26% до 76% в зависимости от клиники [101].

Эффективность программ в плановой хирургии показана в многочисленных исследованиях. Наиболее изучены аспекты их применения в колоректальной хирургии [43]. В рандомизированном исследовании реализация компонентов ускоренного восстановления позволила улучшить период реабилитации пациентов и сократить период нахождения в стационаре вдвое (с 7 до 3 дней ($p < 0,001$)) без увеличения числа осложнений ($p = 0,55$). Одновременно был отмечен существенный экономический эффект в виде снижения затрат на лечения [177]. Было также доказано, что новый подход приводит к уменьшению осложнений, времени госпитализации и также способствует более раннему восстановлению функций кишечника и возвращению к привычному образу жизни [79, 121].

Вопреки устоявшемуся представлению о том, что методы ускоренной реабилитации могут применяться лишь в таких больницах, как клиника Мейо или Шарите, при участии мультидисциплинарной команды специалистов, недавно было опубликовано исследование из городской больницы г. Мумбаи, Индия.

Протокол ускоренной реабилитации в хирургии ЖКТ позволил сократить продолжительность лечения без увеличения количества осложнений [145].

Отдельные операции, которые раньше требовали длительного нахождения пациентов в стационаре в настоящее время перешли в разряд амбулаторных или хирургию кратковременного пребывания. Так, в исследовании, проведенном с 1999 год по 2004 год, было выполнено 504 амбулаторных операции у пациентов с хроническим калькулезным холециститом с использованием отдельных компонентов протокола ускоренного восстановления. У 88,8% пациентов среднее пребывание в больнице после операции составило всего 6,1 часа. По социальным причинам 10,1% пациентов была оставлена на ночь. Шести пациентам (1,1%) потребовалась повторное вмешательство. Полученные результаты показывают, что амбулаторная хирургия с использованием протокола ускоренного восстановления не увеличивает количество осложнений при значительном сокращении времени госпитализации и улучшении качества лечения для плановой ЛХЭ [134]. В другом исследовании, изучавшем протокол ускоренного восстановления, наблюдалось значительное снижение времени госпитализации между исследуемыми группами (2 дня против 1,5 дня, $p < 0,02$) и снижение общего объема расходов в группе ускоренного восстановления [178]. На данный момент существует лишь ряд обзорных статей в экстренной хирургии ЖКБ и несколько ретроспективных исследований, изучавших протоколы ускоренного восстановления у пациентов, после ЛХЭ при ОХ.

Разработка программы улучшенной реабилитации, ввиду отсутствия на момент выполнения исследования рекомендованного, официального протокола требует рассмотрения ее компонентов по отдельности с позиций безопасности и потенциальной пользы от внедрения. Среди компонентов, которые могут быть внедрены в условиях экстренной хирургии применительно к острому холециститу можно рассмотреть предоперационную углеводную нагрузку, ограничительную стратегию дренирования, назначение антибиотиков, лапароскопию низкого давления, локальную анестезию, раннюю активизацию и питание.

1.4.1 Ограничительная стратегия установки дренажей

Параллельно с увеличением количества операций формировалось понимание патологофизиологических механизмов операционной травмы, что открывало новые возможности для уменьшения хирургической агрессии и заставляло искать для этого потенциальные пути. В 1913 году в попытке уменьшить влияние инородных тел на пациента, через тридцать один год после того, как Лангенбух впервые удалил желчный пузырь, в Германии описали технику «идеальной холецистэктомии» без использования дренажа [110], при том что в то время дренирование подпеченочного пространства при холецистэктомии применялось в 99% случаев [205]. Спустя четыре года в 1917 году в стремлении рационализировать использование дренажей было проведено одно из первых проспективных исследований, оценивающих эффективность их применения после неосложненной холецистэктомии, включившее 543 человека. Из них у 240 дренирование не было выполнено, что не вызвало увеличение послеоперационных осложнений, летальности и повторных госпитализаций [85]. Полвека назад, в 70-х годах стали появляться работы, показывающие потенциальный вред от дренажей. Исследование 1972-1974 гг в США показало, что рутинное дренирование сопровождалось большим числом послеоперационных осложнений и удлинением пребывания в больнице [89]. В другом исследовании хирургической клиники университета Буэнос-Айреса, в 1985–1987 годах 200 пациентам выполнена плановая холецистэктомия, при этом дренаж был оставлен у 115 пациентов и 85 пациентам дренирование не проводилось. В группе с установленным дренажем частота раневых инфекций была выше на 7%. Средняя продолжительность госпитализации была короче в группе пациентов без дренажей: 3,5 дня против 4,7 дня в дренированной группе [120]. В метаанализе 2014 года были изучены 1939 пациентов. Общее количество осложнений после операции было ниже у недренированных пациентов ($p=0,003$), ($p=0,01$). В течение 24 после операции также была отмечена меньшая боль в животе в группе без дренажа ($p < 0,0001$) [161]. Инородное тело в брюшной

полости сопровождается также усилением болевого синдрома. В метаанализе 1677 пациентов послеоперационная боль в течение 6–12 часов после хирургического лечения и через 12–24 часов после была достоверно ($p < 0,0001$) выше в дренированной группе [50].

Таким образом, профилактический дренаж не способен уменьшить количество осложнений, однако сопровождается ухудшением качества реабилитации. В исследовании Shamim оценивал влияние дренажа на послеоперационную диспепсию у 388 пациентов. Было показано, что процент послеоперационной тошноты, рвоты и осложнений был выше в группе дренированных пациентов: 6,33% против 2,75% и 26,78% против 8,72% соответственно [182].

Несмотря на это, в настоящее время хирурги оставляют «профилактический» дренаж при большинстве оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии [15, 30]. В то время как в современных мета-анализах было доказано, что в нем нет необходимости – отказ от рутинного дренирования брюшной полости не увеличивает частоту послеоперационных осложнений при большинстве операций на органах брюшной полости [15, 124, 159].

В тоже время при лечении пациентов с ОХ полный отказ от дренирования вряд ли возможен, однако, к их использованию следует подходить с разумной осторожностью вследствие низкого уровня доказательств их эффективности.

1.4.2 Местное обезболивание

Несмотря на то, что ЛХЭ вызывает менее выраженный болевой синдром по сравнению с открытой операцией, часть пациентов испытывают выраженные боли в зоне троакарных ран и области операции [60].

С целью снижения болевых ощущений, в ряде исследований изучалось применение внутрибрюшного анестетика, в качестве метода уменьшения болевого синдрома [65, 93, 95, 111]. В систематическом обзоре влияния внутрибрюшного анестетика при ЛХЭ, включившем 39 исследований (3045

пациентов), в результате использования дополнительной анестезии уменьшилась интенсивность абдоминальной ($p < 0,001$) боли после операции, висцеральная боль не отличалась ($p = 0,774$). Применение внутрибрюшинного местного анестетика также значительно уменьшало частоту боли в плече ($p < 0,001$) [210]. В рандомизированном исследовании, оценивающим действие пролонгированных анестетиков, проведенным Sharan, пациенты были разделены на две группы. Группа А: Пациенты, получавшие 20 мл 0,5% бупивакаина внутрибрюшинно после удаления желчного пузыря. Группа В: Пациенты, получавшие 20 мл 0,5% ропивакаина внутрибрюшинно после удаления желчного пузыря. Результаты показали, что средние значения баллов визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) были ниже в группе В по сравнению с группой А. Отличия в средних значениях баллов по ВАШ на 4, 6 и 8 ч были статистически значимыми $p = 0,03$, $0,02$ и $0,04$. Также в группе В было меньшее количество пациентов, требующих дополнительного послеоперационного обезболивания. Применение анестетиков не сопровождалось развитием осложнений у пациентов [183]. Аналогичные результаты в плане снижения послеоперационной боли были продемонстрированы в исследованиях Meena [139].

В исследовании Shivhare, изучалось применение ропивакаина. В основной группе ($n = 30$) использовался 30 мл 0,5% (150 мг) ропивакаина, в контрольной группе ($n = 30$) физиологический раствор. Ирригация растворов выполнялась в ложе удаленного желчного пузыря. Результаты показали, что боль в животе через 6 и 12 часов была достоверно меньше в группе ропивакаина ($p < 0,035$). Основная группа также испытывала меньшую боль в области плеча в течение первых суток после операции по сравнению с контрольной группой. [185].

Одним из наиболее часто используемых препаратов выбора для местной анестезии длительного действия на сегодняшний день является Ропивакаин. Его механизм действия, аналогичен другим местным анестетикам – он обратимо ингибирует приток ионов натрия в нервные волокна, инактивируя натриевые каналы в открытом состоянии, тем самым блокируя распространение потенциалов действия. Ропивакаин обладает несколькими свойствами, отличающим его от

других представителей. Он менее липофилен, чем другие местные анестетики и с меньшей вероятностью проникает через большие миелиновые двигательные волокна. Поэтому он избирательно воздействует на ноцицептивные волокна. Ропивакаин также обладает значительно меньшей кардиотоксичностью и нейротоксичностью, значительно реже вызывает аллергические реакции и хорошо переносится. Единственное абсолютное противопоказание к ропивакаину – это известная гиперчувствительность к препарату или любым местным анестетикам амидного типа [99, 127, 186].

1.4.3 Ранняя активизация пациента

Долгое время считалось, что постельный режим при любом заболевании является важным методом лечения, и тяжесть болезни измеряется временем, проведенным в постели. Однако еще в 1947 г. в статье Asher было показано, какие опасности скрываются в данном подходе к лечению пациента [53]. Прошло несколько десятилетий и в настоящее время неоспоримо, что одним из компонентов профилактики послеоперационных осложнений, таких как: легочные ателектазы, пневмония, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и инфекция мочевых путей, является ранняя мобилизация пациента [77].

В своем исследовании Tayrose продемонстрировал, что использование протокола ранней мобилизации после ортопедических операций способствует улучшению послеоперационного восстановления в виде снижения послеоперационных осложнений одновременно сокращая затраты и время пребывания в стационаре и может быть реализовано более чем у 70% больных в ортопедии [195].

Проведенные исследования показывают, что ранний подъем после оперативного лечения у пациентов, перенесших абдоминальные операции, является безопасной и легко выполнимой, при условии адекватного обезболивания, процедурой. Из 108 пациентов, частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo в группе ранней и стандартной мобилизации была

ниже и составила 9 (16,7%) против 21 (38,9%), соответственно ($p=0,01$) [71]. В исследовании 119 пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию печени, продолжительность госпитализации была значительно ниже в группе ранней активизации: 5 дней против 8 дней, $p<0,001$. Частота всех осложнений также была ниже 36,2% против 55,7%, $p=0,033$ [128].

Такое осложнение, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. По различным оценкам, только в США ежегодно диагностируется 250 000 случаев ТГВ, что приводит к 50 000 смертельных тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), которая является наиболее распространенной причиной внутрибольничной смертности [23, 24, 35]. При лапароскопических операциях ранняя активизация важна в плане профилактики послеоперационного ТГВ и ТЭЛА еще и потому, что пневмоперитонеум и положение Тренделенбурга приводят к сдавлению НПВ и уменьшению объемной скорости кровотока. В ряде исследований был обнаружен повышенный риск ТЭЛА у пациентов после лапароскопических операций по сравнению с открытыми [17, 148].

Однако по данным некоторых когортных исследований не было выявлено увеличения риска венозного тромбоза у пациентов после лапароскопических операций. Lindberg в своем обзоре литературы более чем 150 000 пациентов после ЛХЭ показал, что риск ТГВ равен 0,03%, а риск эмболии 0,06% [129].

Однако необходимо отметить, что ранняя активизация возможна и безопасна только при адекватной анальгезии в послеоперационном периоде [121].

1.4.4 Раннее энтеральное питание

Сохранение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и начало раннего энтерального питания в абдоминальной хирургии является важным компонентом быстрого и качественного восстановления пациентов [59, 82].

Проведенный мета-анализ исследований 2005–2013 годов, включивший 454 пациента после операции на желудке не выявил существенных различий в

послеоперационных осложнениях ($p=0,75$), диспептических явлениях ($p=0,61$), частоте повторных операций ($p=1,00$) и несостоятельности анастомозов ($p=0,47$) между двумя группами. При этом раннее энтеральное питание после гастрэктомии при раке желудка показало значительное сокращение продолжительности госпитализации ($p=0,0001$) и времени до восстановления перистальтики кишечника ($p=0,001$) [131]. Раннее питание позволило улучшить результаты лечения больных в тех областях, где до недавнего времени практиковалось длительное голодание после операции. Кокрановский обзор 14 исследований, включивший 1224 пациента в колоректальной хирургии продемонстрировал тенденцию к существенному уменьшению количества интраоперационных осложнений, в частности инфекций, у пациентов, которым разрешалось энтеральное питание в течение 24 часов после операции [47]. Willcutts в метаанализе, включившем пятнадцать исследований и 2112 пациентов после операций на желудочно-кишечном тракте, проходивших лечение с 1980 по 2015 год, показал, что среднее пребывание в больнице было меньше в группе с ранним началом энтерального питания, чем в группе с поздним кормлением ($p<0,01$). Не было отмечено существенной разницы в риске несостоятельности анастомоза, гастростаза и необходимости повторной операции. При раннем начале питания риск развития пневмонии был достоверно ниже ($p=0,01$) [204].

В отношении ХЭ также было проведено проспективное исследование с целью оценки эффективности и безопасности раннего питания. Из 294 пациентов после ЛХЭ, у 97% в среднем через 5,5 часов начато энтеральное питание. Послеоперационная тошнота и рвота развилась у 26% больных из них только 7% потребовали применения антиэметиков, что продемонстрировало возможность применения раннего перорального питания без риска увеличения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов этой группы [181].

Одной из главных патологических реакций организма на травму и стресс является инсулинрезистентность. Под нею понимают снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации в крови [10, 189]. В ответ на хирургическую травму происходит активация

нейроэндокринных и воспалительных систем (в течение нескольких минут), что перестраивает работу организма в состояние стресса, что в свою очередь приводит к остановке анаболических процессов. Так как инсулин является самым важным анаболическим гормоном организма, с целью быстрой мобилизации жиров, углеводов и белков в острую фазу, действие инсулина снижается. У хирургических пациентов степень резистентности к инсулину непосредственно связана с объемом операции. В колоректальной хирургии возможна 90% потеря предоперационной чувствительности к инсулину после операции. Метаболическое изменение организма может длиться более недели даже после умеренного хирургического стресса. Оценивая патофизиологию хирургической травмы, становится очевидным, что резистентность к инсулину является одним из ключевых звеньев, с помощью которого запускаются механизмы хирургических осложнений [197].

В исследовании, проведенном Sato на 273 пациентах, прошедших кардиохирургическое лечение, определяли уровень чувствительности к инсулину до и после операции. Это исследование показало снижение чувствительности к инсулину на 50% после операции, что увеличило риск всех осложнений в 5-6 раз, а риск инфекционных осложнений более чем в 10 раз [175]. В другом исследовании резистентность к инсулину оценивалась у 22 пациентов при замене тазобедренного сустава, по результатам которого чувствительность к инсулину снизилась на 45%, что привело к увеличению количества послеоперационных осложнений и увеличению времени госпитализации [132].

Данные литературы свидетельствуют, что инсулинрезистентность можно снизить или предотвратить благодаря периоперационному контролю болевого синдрома за счет использования эпидуральной анестезии [200], минимально травматичных методов хирургии [198], и предоперационной углеводной загрузки [133]. Так, в исследовании Noblett было рандомизировано 36 пациентов (после операции на толстой кишке) на 3 группы. Первая группа была контрольной. Во второй группе пациенты получали 800 мл воды вечером и 400 мл воды за 3 часа до анестезии. Третьей группе выдавалось 100 г мальтодекстрина в 800 мл воды

вечером перед операцией и 50 г в 400 мл воды за 3 часа до анестезии. В результате, пациенты, получавшие предоперационное углеводное питание, пребывали в больнице, в среднем 7,5 дней по сравнению с 13 днями ($p > 0,01$) во второй группе и 10 днями ($p = 0,06$) в первой группе. Среднее время до начала отхождения газов в первой и второй группе составила 3 дня, по сравнению с 1,5 днями в группе углеводной нагрузки ($p = 0,13$). Первый стул в третьей группе был отмечен на третий день после операции, тогда, как в первой и второй группе на 4 и 5 день соответственно [150].

Послеоперационный парез кишечника остается общей проблемой после хирургических вмешательств, доставляет значительный дискомфорт пациенту, увеличивает время госпитализации и ухудшает качество реабилитации [84]. В ряде исследований подчеркивалось, что энтеральное питание должно начинаться как можно скорее в связи с высоким иммуномодулирующим эффектом [70, 75, 163]. Было показано, что раннее начало питания в послеоперационном периоде улучшает восстановление при плановой хирургии на желудочно-кишечном тракте, ускоряет реабилитацию и предупреждает инсулинорезистентность [21, 55, 121]. Традиционно, развитие снижения чувствительности к инсулину рассматривалось как реакция организма в ответ на стресс [133]. Однако в современной хирургической практике невосприимчивость к инсулину нежелательна из-за более длительного восстановления и увеличения количества осложнений и может быть предупреждена за счет раннего кормления и предоперационного введения углеводов [197].

Таким образом, хирургическая операционная травма предъявляет повышенные требования к компенсаторным функциям организма и требует эффективной нутритивной поддержки [101, 114].

1.4.5 Стратегия назначения антибактериальных препаратов

Необходимость антибиотикотерапии после радикального удаления инфекционного очага до сих пор остается дискуссионным вопросом. Почти 50

лет назад, в 1972 году, было проведено исследование на 400 пациентах, показавшее, что введение антибиотика перед операцией снижало уровень раневой инфекции при операциях на желудке и билиарном тракте с 22% до 4% и с 11% до 2% соответственно. В тоже время применение антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде не привело к снижению количества инфекционных осложнений [192]. В начале 2000-х годов в Уппсала, Финляндия, было проведено исследование на 1171 пациенте для оценки эффективности антибиотикопрофилактики при холецистэктомии. На основе полученных результатов был сделан вывод, что отказ от применения антибактериальных препаратов после неосложненной холецистэктомии (при полностью удаленном инфекционном очаге) не увеличивает количество инфекционных осложнений [70].

В плановой хирургии ЖКБ при изучении Шведского регистра заболеваний, оценены результаты лечения 10927 пациентов после плановой холецистэктомии. Анализ показал, что назначение профилактических доз антибактериальных препаратов не увеличивает число осложнений по сравнению с их полным отсутствием [135].

Метаанализ 2015 года включивший 5259 пациентов после плановой и экстренной ЛХЭ, из которых половина получала периоперационные антибактериальные препараты показал, что хирургическая инфекция возникла у 2,4% пациентов, которые получили терапию и у 3,2% без их применения. Внутрибольничная инфекция зарегистрирована у 4,2% пациентов с применением антибактериальных препаратов и у 7,2% не получавших их. Таким образом, введение антибактериальных препаратов не снижало риск хирургической инфекции ($p=0,21$) или внутрибольничных инфекций ($p=0,13$). Проведенный анализ, по данным авторов, говорит об отсутствии необходимости в применении антибактериальных препаратов при выполнении плановой холецистэктомии и острым холециститом I и II категории согласно Tokyo Guidelines 13/18 [156].

Было проведено рандомизированное исследование расширенной антибактериальной и плацебо терапии при остром холецистите легкой и средней

степени тяжести согласно TG13/18. В группе пациентов, получавших антибактериальную терапию у 5,8%, развились послеоперационные осложнения. В группе плацебо инфекционные осложнения наблюдались у 6,6%. Среднее время госпитализации составило 3 дня.

Таким образом, можно заключить, что, учитывая вышеприведенные данные, использование антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде не является оправданным, поскольку их применение не уменьшает количество послеоперационных осложнений [73].

1.4.6 Лапароскопия низкого давления

Говоря о преимуществах лапароскопии с одной стороны, необходимо учитывать, что для создания рабочего пространства требуется инсуфляция CO₂ в брюшную полость с другой. Это вызывает временное повышение внутрибрюшного давления, несет ряд негативных эффектов для сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также воздействует на спланхотический кровоток [2, 154]. Помимо этого, послеоперационная боль в плече и шее (френикус-симптом) остается проблемой после лапароскопии, сопровождающей ранний послеоперационный период. Одни из причин этой боли являются растяжение брюшины и механическое раздражение диафрагмальных мышечных волокон, что происходит в следствие инсуффляции углекислого газа в брюшную полость [137, 187]. В своем исследовании Уоллес показал, что повышенное внутрибрюшное давление – один из главных факторов послеоперационной боли [202].

Наиболее часто используемое хирургами для создания и поддержания пневмоперитонеума давление составляет 12–15 мм рт.ст. Существующие исследования, проведенные с низкого давления в брюшной полости (10 мм рт.ст. и менее), показали, что пониженное давление снижает частоту болевого синдрома после лапароскопии. При этом продолжительность оперативного вмешательства и частота интраоперационных осложнений не увеличиваются при условии

адекватной миорелаксации и достаточного опыта хирурга [96]. Также было доказано, что помимо низкого давления, послеоперационную боль может снижать низкая скорость инсуффляции CO₂ и в брюшную полость [172].

В исследовании университетского госпиталя в Бангкоке 2014 года было рандомизировано 120 пациентов. В основной группе внутрибрюшное давление составляло 7 мм рт.ст. В контрольной группе внутрибрюшное давление составило 14 мм рт.ст. Частота послеоперационной боли в плече статистически значимо отличалась: 41,8% против 66,7% ($p=0,009$). Послеоперационный период в основной и контрольной группе был: 1 день = 96,4 и 75,0%, >1 дня = 3,6 и 25,0% соответственно ($p=0,001$) [118].

Другой метаанализ 1263 пациентов также показал, что минипневмоперитонеум является легко выполнимым и безопасным компонентом лапароскопии, который приводит к уменьшению послеоперационной боли и не увеличивает время оперативного вмешательства [103].

По данным Кокрановского обзора 21 исследования, был сделан вывод, что ЛХЭ может быть успешно выполнена в условиях низкого давления почти в 90% случаев [96].

Полученные результаты доказывают, что применение миниперитонеума снижает потребность в анальгетиках после операции, уменьшает время пребывания в больнице и улучшает качество послеоперационного периода в плановой хирургии ЖКБ [136, 174].

Существуют и другие преимущества техники низкого давления, такие как меньшее влияние на гемодинамику, что является важным преимуществом для пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями. EAES (Европейская ассоциация эндоскопической хирургии) рекомендует использовать максимально возможное низкое давление для обеспечения достаточного обзора операционного поля, а также динамический контроль артериальной крови у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями [147].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что идея применения отдельных методов снижения периоперационной стрессовой реакции с целью

улучшения качества лечения не носит новаторский характер, и в большинстве случаев применяется в плановой хирургии. Однако, за последние годы особенно заметна тенденция к расширению сферы внедрения отдельных элементов и повышенный интерес к данному направлению.

На протяжении многих лет медицинское сообщество накапливало опыт применения новых подходов, одни из которых связаны с адекватной подготовкой пациентов к оперативному вмешательству, совершенствованием подходов к антибактериальной терапии, улучшении качества анестезиологического пособия, оптимизации послеоперационного периода и внедрении лапароскопической хирургии. В процессе накопления опыта они были проанализированы и объединены в программы ускоренного восстановления, которые на сегодняшний день успешно используются в плановой хирургии. Существует большая доказательная база, что программный подход улучшает качество реабилитации при сокращении продолжительности госпитализации и связанные с этим расходы без увеличения числа повторных госпитализаций. Несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезии и периоперационного ухода, применение отдельных элементов, как и полноценных программ ускоренной реабилитации в ургентной хирургии до сих пор не получили должного внимания. Как было отмечено, на данный момент проведено лишь несколько ретроспективных исследований применения протоколов ускоренного восстановления пациентов в ургентной хирургии при остром холецистите. Все изложенные факты послужили основанием к выполнению этой работы.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое исследование проводилось на клинических базах кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, чл.–корр. РАН А.В. Сажин) в трех стационарах г. Москвы: ГБУЗ «городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», ГБУЗ «городской клинической больницы № 4 ДЗМ» и ГБУЗ «городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» в период с 09.2016 г. по 05.2019 г. Исследование носило проспективный характер и являлось рандомизированным. Регистрация проведена в открытой базе данных ClinicalTrials.gov (№ NCT03754751), его проведение было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 161 от «30» января 2017 года). Рандомизация проводилась согласно рекомендациям CONSORT (<http://www.consort-statement.org>) (рисунок 2.1) при поступлении в хирургические отделения с использованием генератора случайных чисел (RANDOM.ORG, Randomness and Integrity Services Ltd.) с ограничением от 0 до 1. Пациенты с 0 распределялись в контрольную группу, с 1 – в основную.

Мощность проспективного рандомизированного исследования рассчитана на основании пилотного исследования, проведенного в январе-сентябре 2016 года, в котором применение модифицированного протокола ускоренного восстановления в условиях ургентной хирургии позволило сократить продолжительность госпитализации с 3 дней до 1,5 суток (первичная конечная точка). Для сокращения продолжительности госпитализации при ошибке $\alpha=0,05$ и ошибке $1 - \beta=0,90$, t тест требовал выборку 55 пациентов в каждой группе.

Была выбрана первичная конечная точка исследования – продолжительность госпитализации. Вторичная комбинированная конечная точка исследования – частота осложнений и повторных госпитализаций, болевой синдром, выраженность френикус-симптома, частота диспепсии, время активизации и количество обезболивающих препаратов.

Блок-схема CONSORT

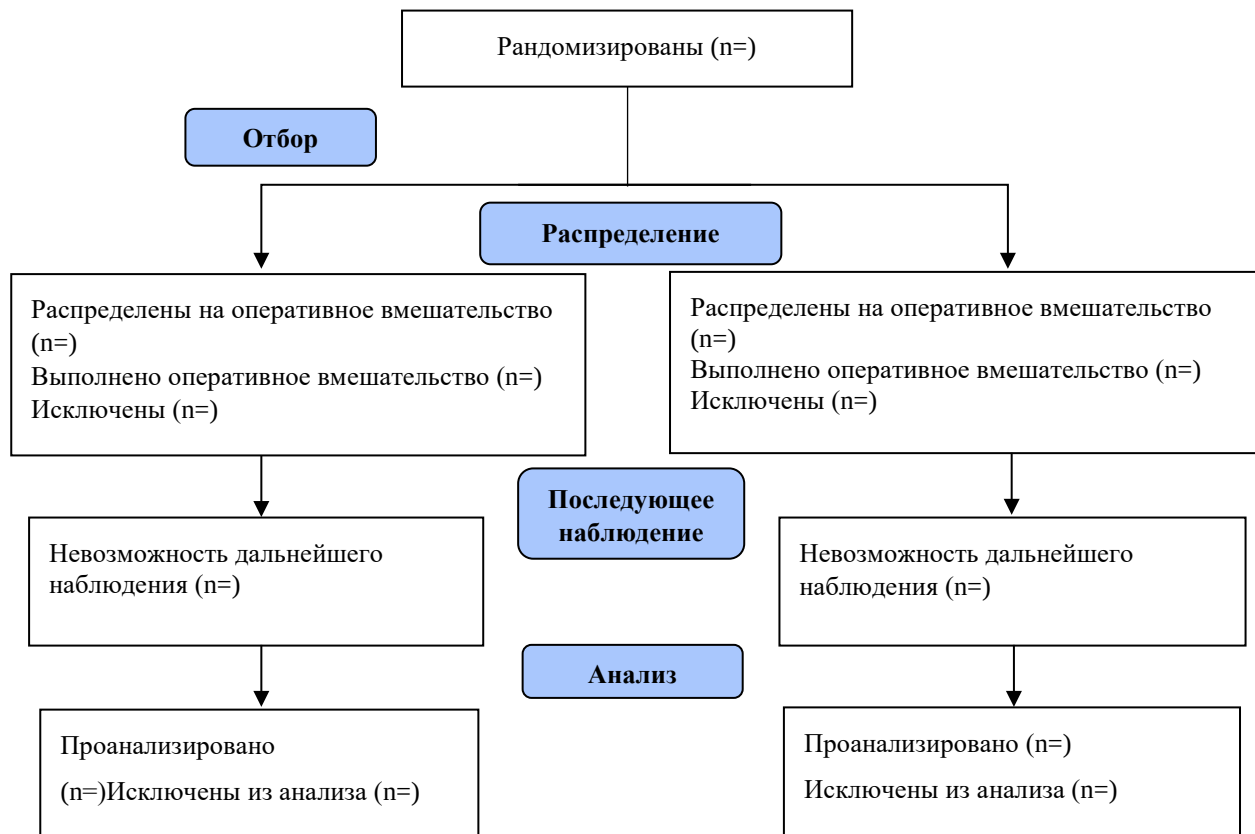


Рисунок 2.1 – Схема исследования

Протокол ускоренной реабилитации для пациентов основной группы был разработан на основании программы из плановой хирургии с учетом особенностей патологии и спецификой ургентной хирургии.

Компоненты протокола в основной группе:

1. Дооперационное информированное согласие. С пациентом проводилась беседа о предстоящей операции, ее особенностях и послеоперационного восстановления и выдавалась информационная брошюра (приложение А).
2. Использование профилактической дозы антибиотиков (Цефазолин 2 г) за 30 минут до начала оперативного вмешательства.
3. Дополнительное обезболивание троакарных ран, поддиафрагмального пространства и ложа желчного пузыря р-ром Наропина 0,25% с целью пролонгированной местной анестезии.

4. Исследована ограничительная стратегия установки дренажей. Показаниями к их установке являлись: разлитой перитонит, гангренозно-перфоративный холецистит, перипузырный абсцесс, выраженная кровоточивость тканей во время операции.

5. Применялась лапароскопия низкого давления. Пневмоперитонеум устанавливался на уровне 8–10 мм рт.ст.

6. Мощность электрохирургического воздействия составляла 30 Вт в режиме резания и коагуляции.

7. При наличии 1 и более факторов риска (женский пол, не курящие, лица моложе 50 лет, послеоперационная рвота в анамнезе) проводилась профилактика послеоперационной тошноты и рвоты антиэметиком (церукал) 2,0 мл в/в перед экстубацией.

8. В послеоперационном периоде назначались антиэметики.

9. Применялась стратегия ранней активизации пациентов (вертикализация и подъем с кровати через 2 часа после операции при условии дневного времени).

10. Применялась стратегия раннего питания и пероральной гидратации. Жидкость разрешалась через два часа, пища через 6 часов после операции.

11. Отказ от антибиотикотерапии после операции (кроме разлитого перитонита, перипузырного абсцесса).

В контрольной группе применялись следующие компоненты:

1. Стандартное дооперационное информирование пациента о предстоящем оперативном лечении, особенностях наркоза, возможных осложнениях и мерах их профилактики, брошюра не выдавалась.

2. Использование профилактической дозы антибиотиков (Цефазолин 2 г) за 30 минут до начала оперативного вмешательства.

3. Дополнительное обезболивание не проводилось.

4. Дренирование брюшной полости выполнялось у всех пациентов степени тяжести TGII а также на усмотрение оперирующего хирурга.

5. Давление в брюшной полости стандартное 12–14 мм рт.ст.

6. Мощность электрохирургического воздействия составляла 50 Вт в режиме резания и коагуляции

7. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты не проводилась

8. Активизация и начало энтерального питания не регламентировались.

9. Антибиотикотерапия после операции не регламентировались.

2.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Критерии включения и исключения в исследование

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

- пациенты, согласившиеся на исследование и подписавшие информированное согласие;
- возраст – старше 18 лет;
- подтвержденный диагноз острого калькулезного холецистита в соответствии с критериями (таблица 2.1);
- острый холецистит легкого (Grade I) и среднетяжелого (Grade II) течения по классификации Tokyo Guidelines 2013-2018 годов (TG13/18);
- операционно-анестезиологический риск менее III по классификации ASA (приложение Б).

Критерии исключения пациентов:

- острый холецистит тяжелого течения (Grade III по TG13/18);
- отказ пациента от участия в исследовании;
- языковой барьер;
- перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после операции;
- операционно-анестезиологический риск более III по ASA;
- конверсия доступа;
- острый холангит или желчная гипертензия, выявленная при дооперационном обследовании или интраоперационно.

Таблица 2.1 – Диагностические критерии ОХ по TG13/TG18

А. Местные признаки воспаления: (1) симптом Мерфи (2) болезненность в правом верхнем квадранте
В. Системные признаки воспаления: (1) лихорадка (2) лейкоцитоз (3) повышение С-РБ
С. Результаты визуализации (УЗИ, КТ, МРТ), характерные для острого холецистита
Предполагаемый диагноз ставится на основании следующих данных: один элемент в А + один элемент в В группе. Определенный диагноз: один элемент А + один элемент В + С.

Данные критерии исключения были выбраны из-за невозможности полной реализации компонентов ускоренного восстановления у пациентов с холангитом и механической желтухой, требовавших дополнительных инвазивных процедур и находившихся в ОРИТ после операции, из-за увеличения объема и травматичности оперативного лечения (как и в случае конверсии), что в свою очередь не позволяет получить статистическую однородность данных и провести достоверный анализ. Пациенты с ОХ тяжелого течения и высокого операционно-анестезиологического риска не позволяли реализовать у них все компоненты протокола и были в этой связи также исключены из исследования.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, были клинические признаки острого холецистита: выраженные боли и/или мышечное напряжение в правом подреберье, наличие воспалительного инфильтрата или увеличенный и болезненный желчный пузырь при глубокой пальпации.

Ультразвуковое исследование было проведено у 100% больных, которое позволило подтвердить наличие воспалительных изменений в желчном пузыре на ультразвуковом аппарате экспертного класса General Electric Logiq S8.

Ультразвуковые критерии острого холецистита были следующие:

- увеличение продольного (>80 мм) или поперечного (>40 мм) размеров желчного пузыря;
- утолщение стенки желчного пузыря (более 3 мм) с признаками ее отека и нарушением эхоструктуры («двойной контур» удвоение, расслоение стенки);
- наличие блокирующего конкремента в шейке желчного пузыря;
- перивезикулярное жидкостное скопление.

Следует отметить, что ни один из этих признаков сам по себе не обладает достаточной информативностью для постановки диагноза, поэтому при выполнении УЗИ учитывалось их наличие в комплексе и в соответствии с другими критериями. (Утолщение стенки желчного пузыря может встречаться не только при остром холецистите, но также при заболеваниях печени, сердечной и почечной недостаточности, а также при гипопротеинемии и ряде других заболеваний и состояний, не требующих неотложного хирургического вмешательства).

Всем пациентам перед операцией были проведены стандартные лабораторные и диагностические исследования, включающие в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови с резус-фактором, рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ.

Показанием к операции в обеих группах являлось наличие ОКХ подтвержденного данными комплексного обследования и отсутствие положительной динамики за время кратковременной консервативной терапии и наблюдения в течение 12 часов.

В исследовании у больных обеих групп с подтвержденным диагнозом острый холецистит перед операцией проводилась предоперационная подготовка, которая включала назначение спазмолитических препаратов (Папаверина

гидрохлорид 2% – 2,0-3,0 мл в/м или Дротаверин – 2,0 мл, Метамизол натрия 10,0 мл); для купирования болевого синдрома вводили раствор анальгина 50% – 2,0-4,0 мл в/м. Общий объем инфузионной терапии до операции составлял 500-1000 мл.

2.2 Методы исследования

Данные, оцениваемые для статистической обработки, были разделены на три группы.

До операции:

- возраст
- пол
- время, прошедшее от начала заболевания
- время от последнего приема пищи
- аллергические реакции в анамнезе
- сопутствующая патология
- перенесенные абдоминальные оперативные вмешательства
- объем инфузии
- уровень стресс гормонов
- количество лейкоцитов в момент поступления и выписки

Во время операции:

- форма острого холецистита
- наличие и распространенность перитонита
- наличие и характер перипузырного инфильтрата
- длительность операции
- давление в брюшной полости во время вмешательства

После операции:

- антибиотикотерапия после операции (назначались при появлении признаков системной воспалительной реакции)

- наличие/отсутствие дренажа
- время, через которое дренаж был удален
- оценка болевого синдрома по 10 бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (после операции, через 2 час, 6 час, 12 час, 24 час)
- наличие френикус симптома и его выраженность
- время первого стула после операции
- время после операции до подъема с кровати
- время первого приема жидкости и пищи после операции
- характер и наличие осложнений по Clavien-Dindo (**таблица 4**)
- наличие диспесии (тошноты / рвоты)
- время от конца операции до выписки
- объем обезболивающих препаратов после операции за 1-е сутки
- уровень кортизола и ИЛ-6 (утром до операции, после оперативного вмешательства, на 1-е сутки после операции) – Глава 4
- количество лейкоцитов крови в момент поступления и выписки

Всем пациентам обеих групп была выполнена ЛХЭ под эндотрахеальным наркозом по стандартной методике, включающий четырехпортовый доступ. В надпупочной области производился разрез, с помощью эндоиглы Вереша или открытым доступом по Хассону (при условии перенесенных ранее оперативных вмешательств) производилась пункция брюшной полости и инсуффляция CO₂ при помощи эндоскопического насоса Karl Storz Thermoflator. Далее устанавливался 11 мм троакар для лапароскопа Karl Storz с краном для инсуффляции, производилась ревизия доступа и брюшной полости оптикой Hopkins 30°, 10 мм с видеоголовкой Image 1 H3-Z Spies Full HD. Использовался источник холодного света Xenon Nova 175 Karl Storz. Дополнительно устанавливался 11 мм троакар Karl Storz в эпигастральной области и два 6 мм троакара Karl Storz в районе правого подреберья и правой боковой области (рисунок 2.2), в зависимости от интраоперационной топографии желчного пузыря. При операциях на брюшной полости в анамнезе точка установки первого

троакара изменялась в соответствии с топографией послеоперационного рубца. Альтернативными точками являлись эпигастральная область, в мезогастрии по параректальной линии на уровне пупка. Пациент располагался на столе на спине в положении Фовлера с наклоном влево. Хирург располагался слева, ассистент слева от хирурга или между ног пациента.

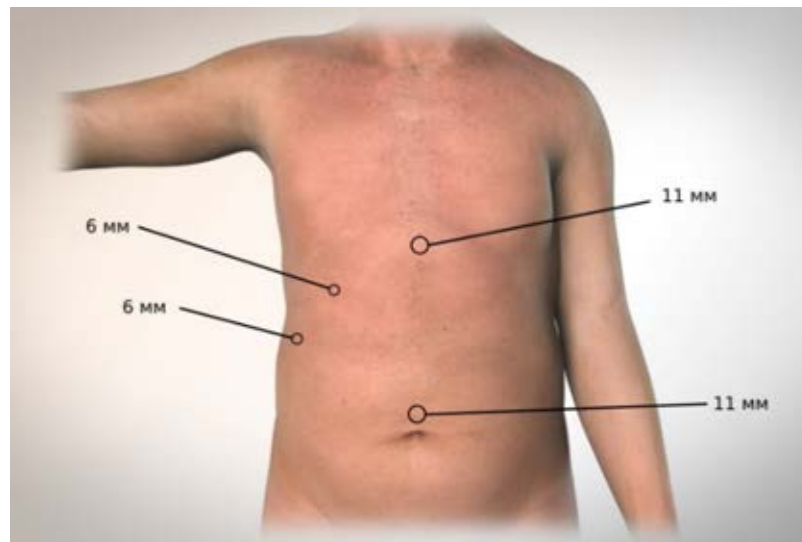


Рисунок 2.2 – Доступы при лапароскопической холецистэктомии

Для диссекции тканей и гемостаза применялся электрокоагулятор Erbe VIO 200S. С целью минимизации термотравмы в основной группе мощность коагулятора составляла 30 Вт, в контрольной 50 Вт. К исследованию были допущены хирурги, имеющие опыт не менее 50 ЛХЭ, выполненных по поводу ОХ. Для предотвращения интра- и послеоперационных осложнений всем пациентам холецистэктомия выполнялась в соответствии с принципами критического вида безопасности (Critical view of safety, Strasberg, 2017; Tokyo Guidelines 2018).

Первым этапом производилась ревизия, если растянутый желчный пузырь затруднял манипуляции с ним, то выполнялась его декомпрессия с помощью аспирационной иглы (рисунок 2.3). Эвакуированная желчь подвергалась микробиологическому исследованию, посеву на флору и чувствительность к антибиотикам.



Рисунок 2.3 – Пункция желчного пузыря

Вторым этапом производилась тракция желчного пузыря и дополнительная мобилизация гартмановского кармана (при необходимости) для работы в области треугольника Кало (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Эффективная контракция желчного пузыря. Мобилизация (стрелка)

Третьим этапом выполнялась стандартная диссекция, начиная с рассечение заднего листка брюшины, покрывающей шейку желчного пузыря и обнажая его поверхность (рисунок 2.5).

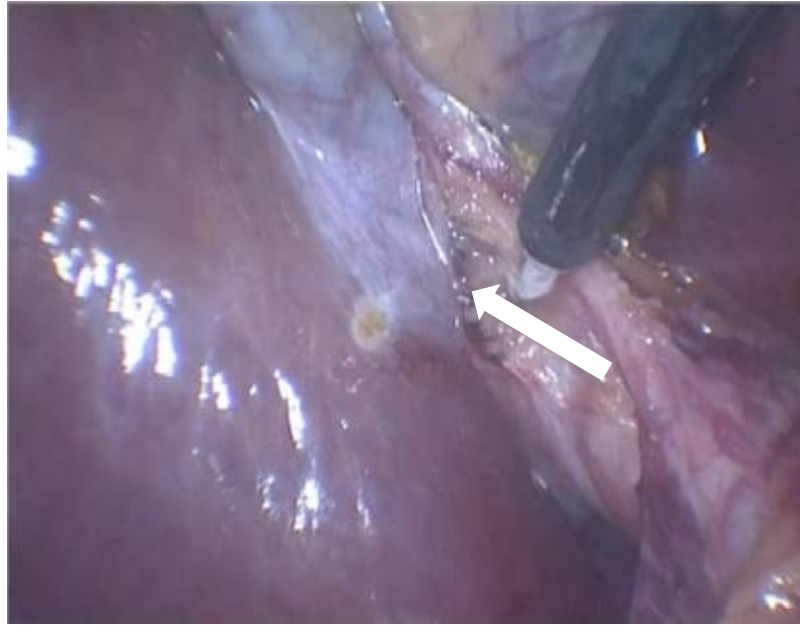


Рисунок 2.5 – Диссекция заднего листка брюшины (стрелка)

Четвертым этапом продолжали выделение элементов шейки желчного пузыря (рисунок 2.6).

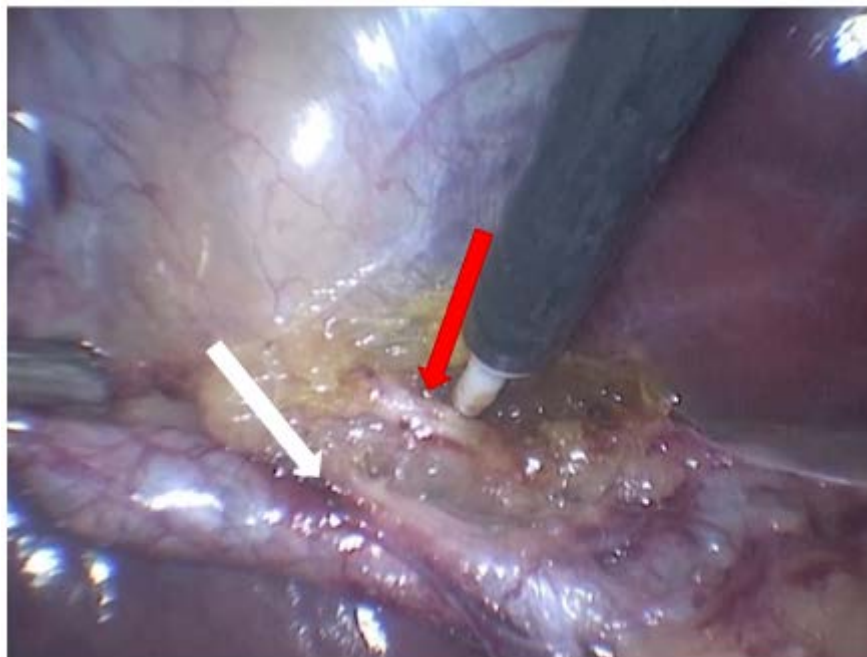


Рисунок 2.6 – Выделение элементов шейки желчного пузыря артерия (красная стрелка), пузырный проток (белая стрелка)

Дополнительно выделялась нижняя часть желчного пузыря (не менее одной трети), для более точной верификации структур. Шестым этапом представлен критический вид безопасности перед клипированием и пересечением важных анатомических структур (рисунок 2.7), который завершается четкой визуализации пузырной артерии, пузырного протока и задней стенки желчного пузыря.

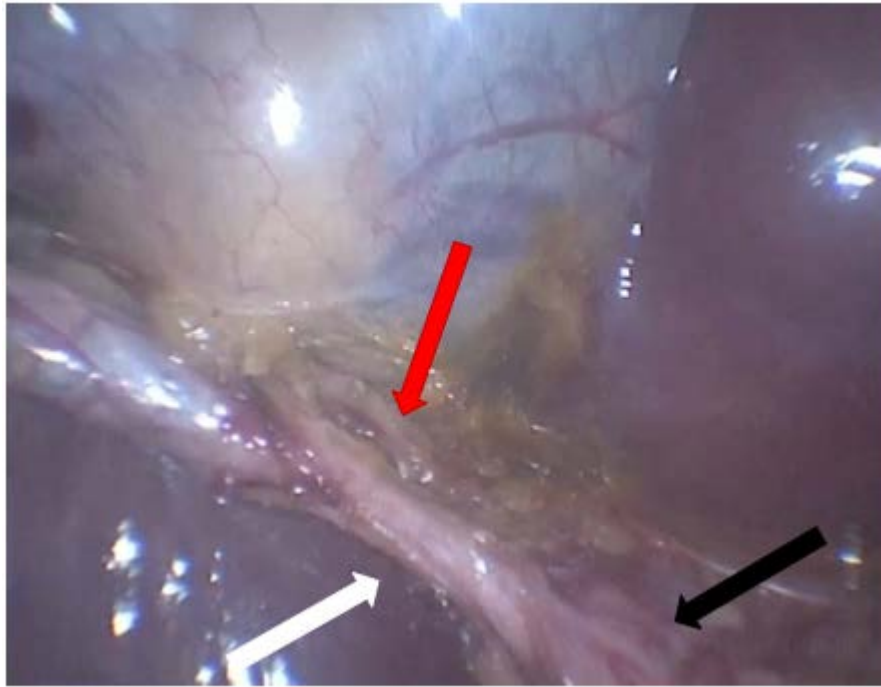


Рисунок 2.7 – Критический вид безопасности достигнут. Пузырная артерия (красная стрелка). Пузырный проток (белая стрелка). Холедох (черная стрелка)

После достижения критического вида безопасности выполнялось сначала клипирование пузырной артерии с последующим пересечением при помощи ножниц. На пузырный проток накладывались 3 клипсы (2 на дистальную часть, 1 на проксимальную), после чего выполнялось пересечение ножницами (рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Клипирование структур перед пересечением

В последующем желчный пузырь отделялся от ложа печени при мощи монополярной коагуляции. Удаленный желчный пузырь помещался в контейнер и извлекался через разрез в эпигастральной области.

Пациентам основной группы применялось дополнительное обезболивание анестетиком пролонгированного действия в трех точках: троакарные раны, поддиафрагмальное пространство, ложе желчного пузыря (рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Салфетка с Наропином в ложе удаленного желчного пузыря

Учитывая отсутствие специального оборудования для доставки анестетика в брюшную полость и выполнения «продолгованной местной анестезии» (таблица 2.2), анестезия поддиафрагмального пространства выполнялась при помощи экспозиции салфетки с анестетиком и предварительного орошения поддиафрагмального пространства.

В ложе желчного пузыря после его удаления также проводилась аппликация салфетки с анестетиком в диапазоне от 2 до 3 минут. Выполнялась инфильтрационная анестезия троакарных ран после их ушивания. Объем анестетика в салфетке, используемой в поддиафрагмальном пространстве, составлял 5–10 мл, в ложе желчного пузыря 10 мл, в троакарные раны 10–15 мл. В качестве анестетика использовался стерильный раствор Ропивакаин Каби 2мг/мл, производство Фрезениус Каби Дойчланд, Гмбх, Германия.

Таблица 2.2 – Схема продолгованной местной анестезии

1	Анестезия поддиафрагмального пространства: – анестезия поддиафрагмального пространства при помощи орошения и салфетки с анестетиком – объем анестетика 5–10 мл
2	Анестезия ложа желчного пузыря: – аппликация салфетки с анестетиком в ложе удаленного пузыря с экспозицией от 2 до 5 минут – объем анестетика 10 мл
3	Анестезия троакарных ран: – анестезия троакарных ран после ушивания – объем анестетика 10–15мл

Болевой синдром регистрировался по 10 бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (где 0 – нет боли, 10 – нестерпимая боль) через 2 часа после операции, 6 часов и в интервале 12 – 24 часа после операции. В основной группе активизация пациента и прием воды проводились через 2 часа, прием пищи через

6 часов (при условии отсутствия диспепсии). За ранней активизацией и помощью пациентам в первые часы после операции следил средний медицинский персонал. Лечащие врачи, принимавшие участие в исследовании, следили за выполнением компонентов протокола. В контрольной группе эти критерии не регламентировались.

Таким образом апробированный протокол ускоренного восстановления включал до- интра- и послеоперационные компоненты, перечисленные в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Компоненты протокола у пациентов основной группы

До операции	Интраоперационно	После операции
Информирование (брошюра пациента)	Ограничение применения дренажей	Подъем больного через 2 часа после операции*
Антибиотикопрофилактика**	Поддиафрагмальная и местная анестезия***	Прием жидкости через 2 часа после операции*
	Минипневмоперитонеум (8-10 мм рт.ст.)	Кормление через 6 часов после операции*
	Монополярное электрохирургическое воздействие низкой мощности (30 Вт)	
	Антиэметики (Метоклопрамид 2 мл интраоперационно)****	

Примечание: * – кроме ночного времени при отсутствии тошноты.

** – Цефазолин за 30 мин. до операции. *** – инфильтрационная анестезия троакарных ран после операции, аппликация салфетки с анестетиком в ложа желчного пузыря и поддиафрагмальное пространство. **** – при наличии 1 и более факторов риска (женский пол, не курящие, лица моложе 50 лет, послеоперационная рвота в анамнезе).

После операции всем пациентам выдавался дневник пациента, образец которого представлен **в приложении В и приложении Г**. В дневник вносились сведения о состоянии в послеоперационном периоде, которые использовались при дальнейшем анализе.

Перед выпиской пациентам выполнялось УЗИ брюшной полости и контроль уровня лейкоцитов.

Критериями выписки были отсутствие лихорадки, болевого синдрома, требующего назначения анастетиков, согласие пациента, отсутствие признаков ранних раневых, внутрибрюшных и других осложнений.

После выписки на 30-й день проводилось телефонное анкетирование. У пациентов выясняли наличие болевого синдрома, эпизодов лихорадки, диспепсии, осложнений, факты повторного обращения за медицинской помощью. Тяжесть осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство.

Продолжение таблицы 2.4

IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа.
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

Примечание: * – геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

Статистическая обработка:

- дескриптивная статистика (среднее, стандартное отклонение, минимум, максимум, проценты);
- одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова (проверка распределения);
- непараметрический U-критерий Манна-Уитни;
- χ^2 Пирсона.

Сравнение количественных переменных было проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни, а качественных переменных – с помощью χ^2 Пирсона. Непараметрическая статистика была выбрана, потому что проведенный одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова показал, что исследуемые переменные не подчиняются закону нормального распределения. Статистический анализ был выполнен с использованием IBM SPSS® версии 25 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

ГЛАВА III. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

За указанный период на трех клинических базах исходно были рандомизированы 207 человек. Из основной группы были исключены 10 человек: после этапа рандомизации 3 пациента отказались от предложенного оперативного лечения и были выписаны из стационара после курса консервативной терапии с последующим оперативным лечением в «холодном» периоде заболевания. Еще 2 пациента также категорически отказывались от оперативного лечения в первые сутки наблюдения. В итоге им была выполнена ЛХЭ на 2-е и 3-е сутки, однако затянувшиеся сроки до выполнения оперативного лечения не соответствовали критериям включения в группу исследования. У 3-х пациентов в ходе кратковременной терапии после выполнения контрольного УЗ исследования достоверных критериев для постановки диагноза ОХ диагностировано не было, в связи, с чем пациенты были исключены из исследования. В последующем еще 2 человека выбыли из группы ускоренного восстановления из-за отказа участия в исследовании.

Аналогичная ситуация с 4 пациентами сложилась и в контрольной группе, которые отказались от предложенного оперативного лечения в первые сутки. Один пациент, отказывавшийся от операции, был выписан из стационара после проведения курса консервативной терапии с положительной динамикой. Также в послеоперационном периоде 3 пациентов отказались от продолжения участия в исследовании. Таким образом, в исследование включены 189 пациентов с острым холециститом, которые были рандомизированы в две группы: 88 пациентов в основную (ускоренного восстановления) и 101 в контрольную (стандартное периоперационное ведение) группы. Рандомизация проводилась согласно рекомендациям CONSORT (<http://www.consort-statement.org>) и представлена в схеме на рисунке 3.1. Телефонное анкетирование в послеоперационном периоде было проведено всем пациентам. Данные удалось получить от 80% пациентов, включенных в исследование.



Рисунок 3.1 – Блок-схема CONSORT

3.1 Сравнение групп

3.1.1 Дооперационные параметры. Статистический анализ

Статистический анализ показал, что пациенты были сопоставимы по полу, в основной группе мужчин – 32 (36,4%), женщин – 56 (63,6%), контрольной 42 (41,6%) и 59 (58,4%) соответственно ($p=0,4633$). Значимые различия были выявлены между пациентами основной и контрольной группы по возрасту ($p=0,0154$), в основной группе ($48,71 \pm 15,34$ лет) были пациенты моложе, чем в контрольной ($54,36 \pm 14,66$ лет). Однако возраст не является фактором риска, потенциально осложняющим операцию и послеоперационный период (**приложение Б**). Поэтому сравнение пациентов можно признать корректным.

Кроме того, по всем остальным перечисленным критериям пациенты были сопоставимы. Половозрастная характеристика представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Половозрастная характеристика пациентов

Пол, возраст	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Возраст, лет	48,71±15,34	54,36±14,66	0,015
Мужской пол, n (%)	32 (36,4%)	42 (41,6%)	0,463*
Женский пол, n (%)	56 (63,6%)	59 (58,4%)	
18–19, лет	1	0	p<0,05
20–24, лет	3	0	p<0,05
25–29, лет	4	7	p>0,05
30–34, лет	9	6	p>0,05
35–39, лет	13	7	p>0,05
40–44, лет	8	9	p>0,05
45–49, лет	8	8	p>0,05
50–54, лет	8	11	p>0,05
55–59, лет	9	16	p>0,05
60–64, лет	10	13	p>0,05
65–69, лет	7	9	p>0,05
70–74, лет	4	6	p>0,05
75–79, лет	1	6	p<0,05
80–84, лет	3	2	p>0,05
85–89, лет	0	1	p>0,05

Примечание: *p<0,05 при сравнении между группами.

Сравнимость групп подтверждает шкала тяжести ОХ по TG13/18. Согласно TG13/18 ОХ легкой степени был выставлен в основной группе у 77 (87,5%) пациентов и 80 (79,2%), пациентов контрольной. Острый холецистит средней

степени у 11 (12,5%) и 21 (20,8%), пациентов основной и контрольной групп соответственно. Сравнение сопутствующей патологии и представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сравнение сопутствующей патологии

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Гипертоническая болезнь 1 ст.	5	7	p>0,05
Гипертоническая болезнь 2 ст.	25	32	p>0,05
Гипертоническая болезнь 3 ст.	4	6	p>0,05
Хронический гастрит	5	4	p>0,05
Язвенная болезнь 12 пк	4	4	p>0,05
Сахарный диабет 2 типа	5	7	p>0,05
TG 13/18 (I)	77	80	p>0,05
TG 13/18 (I)	11	21	p>0,05

В исследуемых группах при опросе пациентов, среднее время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза не отличалось. В основной группе $41,83 \pm 24,69$ ч, в контрольной $44,76 \pm 41,30$ ч ($p=0,5593$). Время от момента последнего приема пищи до операции в основной группе составило $20,72 \pm 8,45$ ч, в контрольной $23,31 \pm 13,35$ ч ($p=0,3840$). Объем инфузионной терапии (мл) проводимой пациентам также был сопоставим между группами: основная – $669,77 \pm 320,69$ мл, контрольная – $679,0 \pm 260,65$ мл ($p=0,4718$). Время начала операции с момента постановки диагноза в группах также достоверно не отличалось ($p=0,2336$). Не было значимых различий между группами и по наличию предшествующих операций на брюшной полости ($p=0,5866$) и предоперационному уровню лейкоцитов ($p=0,8866$). У 15 (17%) пациентов в группе ускоренной реабилитации и 12 (11,8%) пациентов в контрольной группе

было алиментарное ожирение I – III степени с ИМТ 31-38. До операционное сравнение представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Сравнение пациентов основной и контрольной групп до операции

Дооперационные показатели	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Ожирение, n (%)	15 (17%)	12 (11,8%)	p <0,05
Операции на брюшной полости в анамнезе, n (%)	20 (23,8%)	26 (27,4%)	0,586
Продолжительность заболевания, час	41,83±24,69	44,76±41,30	0,559
Время от последнего приема пищи, час	20,72±8,45	23,31±13,35	0,384
Инфузионная терапия до операции, мл	669,77±320,69	679,0±260,65	0,471
Длительность предоперационного этапа, час	23,36±18,87	22,80±25,10	0,233
Лейкоциты, тыс*10 ⁹ /л	12,26±4,15	11,95±3,81	0,886

3.1.2 Сравнение интраоперационных параметров пациентов

Пациенты не отличались по форме острого холецистита и количеству осложненных форм в группах. Так, катаральная форма в основной группе была диагностирована у 15 (17,0%), в контрольной у 17 (16,8%) [p >0,05], флегмонозная 65 (73,9%) и 66 (65,3%) [p >0,05], гангренозная у 8 (9,1%) и 18 (17,8%) пациентов соответственно (p=0,2123). Местный перитонит наблюдался у 21 (23,9%) пациента из основной группы и у 32 (31,7%) пациентов контрольной. Диффузный

перитонит был диагностирован только у 1 пациента из контрольной группы с гангренозной формой холецистита.

Группы были также сопоставимы по выраженности инфильтративного процесса в области желчного пузыря. Рыхлый инфильтрат наблюдался у 36 (42,4%) пациентов основной группы и у 42 (42,4%) контрольной, плотный у 22 (25,9%) и 19 (19,2%) пациентов соответственно. При сравнении между группами $p=0,4757$.

Несмотря на наличие пациентов с алиментарным ожирением в основной группе (17%), удалось провести оперативное вмешательство в условиях миникарбоксиперитонеума (мм рт.ст.), среднее давление в брюшной полости составило $(10,08 \pm 0,75)$ мм рт.ст. и было достоверно ниже давления при котором выполнялась операция в контрольной группе $(12,09 \pm 0,50)$ мм рт.ст. ($p < 0,00001$). При этом применение пониженного давления в брюшной полости, в условиях достаточной миорелаксации, достоверно не увеличивало длительность операции. В основной группе ее продолжительность составила $82,73 \pm 25,49$ мин, в контрольной $91,83 \pm 37,11$ мин ($p=0,1508$).

Ограничительная стратегия применения дренажей привела к уменьшению количества пациентов, у которых был установлен дренаж в основной группе. Несмотря на отчетливый тренд, разница не достигла статистической достоверности. В основной группе только у 15 (17%) пациентов был установлен страховой дренаж, в то время как в контрольной группе таких пациентов было 30 (30,3%) [$p=0,0543$].

Установка страхового дренажа была связана со следующими интраоперационными особенностями и определялась хирургом эмпирически:

- гангренозный холецистит с местным перитонитом;
- повышенная кровоточивость ложа в области удаленного желчного пузыря;
- широкий пузырный проток;

- плотный инфильтрат (состоящий из большого сальника, двенадцатиперстной кишки и части поперечно-ободочной кишки), потребовавший разделение двумя инструментами.

Эти пациенты не были исключены из анализа по следующим причинам:

- изучение сравнимости групп и возможности реализации протокола;
- отсутствие в качестве строго критерия исключения фактора дренирования;
- определение прогностической и профилактической роли дренажа у пациентов в группах.

Сравнительные интраоперационные данные пациентов представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Интраоперационное сравнение пациентов основной и контрольной групп

Особенности операции		Основная группа (n=88)	Контрольная группа(n=101)	p
Длительность операции		82,73±25,49	91,83±37,11	0,150
Давление в брюшной полости (мм рт.ст.)*		10,08±0,75	12,09±0,50	<0,0000 1
Клинико-морфологическая форма ОХ	катаральный, n (%)	15 (17,0%)	17 (16,8%)	0,212**
	флегмонозный, n (%)	65 (73,9%)	66 (65,3%)	
	гангренозный, n (%)	8 (9,1%)	18 (17,8%)	
Перитонит	местный, n (%)	21 (23,9%)	32 (31,7%)	0,300**
	диффузный, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Инфильтрат в области желчного пузыря	рыхлый, n (%)	36 (42,4%)	42 (42,4%)	0,475**
	плотный, n (%)	22 (25,9%)	19 (19,2%)	
Выполненные дренирования, n (%)		15 (17%)	30 (30,3%)	0,054

Примечание: *при $p < 0,01$, **между группами.

3.2 Сравнение тактики послеоперационного ведения

3.2.1 Сроки активизации и кормления

Отмечены достоверные отличия по времени активизации у пациентов основной и контрольной группы после операции ($p < 0,00001$). Так, пациенты основной группы встали с постели через $4,45 \pm 2,91$ часа после операции, а пациенты контрольной группы – через $6,09 \pm 3,94$ часа. Данные показывают, что у пациентов с ОХ тактика ранней активизации после операции в условиях адекватного обезболивания была применима в большинстве случаев.

Ранее кормление и прием жидкости, также осуществимы у пациентов с ОХ, перенесших ЛХЭ. Первый прием жидкости ($p < 0,00001$) и пищи ($p = 0,0003$) после операции также значительно различается между пациентами исследуемых групп. У пациентов основной группы первый прием жидкости был через $3,33 \pm 1,98$ часа, а пищи – через $9,99 \pm 6,71$ часов. В контрольной группе первый прием жидкости был зафиксирован через $5,11 \pm 4,02$ часов, а пищи – через $13,46 \pm 6,74$ часов.

В тоже время ранняя активизация и кормление не повлияли на время появления перистальтических шумов ($p = 0,1038$). Однако, это позволило сократить время появления первого стула с $24,11 \pm 17$ часов в контрольной группе до $17,77 \pm 15,88$ часов в основной группе ($p = 0,0129$). Результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Выполнение протокола по активизации и питанию

Послеоперационные параметры	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Сроки активизации, ч	$4,45 \pm 2,91$	$6,09 \pm 3,94$	$< 0,00001$
Прием жидкость, ч	$3,33 \pm 1,98$	$5,11 \pm 4,02$	$< 0,00001$
Прием пищи, ч	$9,99 \pm 6,71$	$13,46 \pm 6,74$	$0,0003$
Перистальтика, ч	$7,05 \pm 5,72$	$7,42 \pm 4,36$	$0,1038$
Стул через, ч	$17,77 \pm 15,88$	$24,11 \pm 17,0$	$0,0129$

3.2.2 Антибиотикотерапия в группах

Учитывая сохраняющуюся системную воспалительную реакцию у 2 пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде, была назначена антибиотикотерапия в течение 5 дней. Аналогичная ситуация была у 4-х пациентов основной группы. После операции у 4-х пациентов основной группы и 2-х контрольной сохранялась системная воспалительная реакция. Она выражалась в виде лихорадки $37,5-38^{\circ}\text{C}$; лейкоцитозе $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом на УЗИ органов брюшной полости патологии выявлено не было. В основной группе антибиотикотерапия назначена коротким 3-х дневным курсом, в контрольной 5-ти дневным.

Несмотря на проведение антибиотикотерапии после операции ($p=0,0735$) у пациентов контрольной группы, по сравнению с пациентами основной группы, уровень лейкоцитов в крови до и после операции статистически не различается. Среднее количество лейкоцитов крови до операции в контрольной группе было $12 \cdot 10^9/\text{л}$, в основной – $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,8866$). Послеоперационные значения в контрольной группе – $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$, в основной – $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,6973$). Несмотря на отличие в продолжительности антибиотикотерапии, инфекционных осложнений отмечено не было.

3.2.3 Результаты профилактики послеоперационной диспепсии и применение дополнительного обезболивания

Профилактика послеоперационной диспепсии была проведена у 53 (60,2%) пациентов основной группы, в контрольной не проводилась. В послеоперационном периоде 11 (12,5%) пациентов основной группы и 36 (36,7%) пациентов контрольной группы испытывали тошноту, причем данные различия оказались статистически значимыми ($p=0,0001$). Несмотря на эти данные, рвота возникла у 3 (3,4%) пациентов основной и 7 (7,2%) пациентов контрольной

группы, при этом различий по данному осложнению между исследуемыми группами выявлено не было ($p=0,4342$).

Количество обезболивающих препаратов за сутки значительно различается между пациентами основной и контрольной группы ($p<0,00001$). Так, пациентам основной группы за сутки, в среднем, проводилось $1,51\pm0,9$ инъекций НПВС, а пациентам контрольной группы – $2,33\pm0,89$. Сравнительные результаты послеоперационного ведения представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Сравнение послеоперационных параметров пациентов основной и контрольной групп

Послеоперационные показатели		Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Антибиотикотерапия после операции, сут, n (%)	1 день	2 (2,3%)	9 (9%)	0,073*
	2 дня	1 (1,1%)	5 (5%)	
	3 дня	4 (4,5%)	2 (2%)	
	4 дня	0 (0%)	1 (1%)	
	5 дней	0 (0%)	2 (2%)	
Профилактика тошноты, рвоты, n (%)		53 (60,2%)	2 (2,1%)	<0,00001
Лейкоциты		$9,72\pm2,52$	$9,57\pm2,18$	0,697
Обезболивание		$1,51\pm0,90$	$2,33\pm0,89$	<0,00001
Тошнота, n (%)		11 (12,5%)	36 (36,7%)	0,0001
Рвота, n (%)		3 (3,4%)	7 (7,2%)	0,434
Френикус-симптом, n (%)		12 (13,6%)	35 (34,7%)	0,0009

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении основной и контрольной групп.

Средний послеоперационный койко-день (таблица 3.7) в основной группе составил $37,04\pm23,25$ часов ($1,5$ сут $\pm23,25$ ч) в контрольной $55,24\pm33,1$ часов ($2,3$ сут $\pm33,1$ ч) [$p < 0,0001$]. До истечения первых суток после операции было

выписано 39 пациентов группы ускоренного восстановления (44,3%) и 16 пациентов группы стандартного операционного ведения (15,8%) [$p < 0,05$].

Таблица 3.7 – Сравнение послеоперационного времени к выписке (выписан ч/з, ч п/о)

Время госпитализации	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	Р
Выписка через, ч	37,04±23,25	55,24±33,1	<0,00001
Досуточное пребывание, ч, n (%)	39 (44,3%)	16 (15,8%)	<0,00001

3.3 Оценка уровня болевого синдрома

При оценке послеоперационного болевого синдрома было установлено, что во всех контролируемых временных интервалах (после операции, через 2 часа, через 6 часов, через 12 часов, через 24 часа) болевой синдром был менее выражен у пациентов основной группы. Так, отмечены различия по наличию болевого синдрома непосредственно после операции у пациентов основной группы 3,72±1,75 см по ВАШ и контрольной группы 5,42±1,3 см ($p < 0,00001$). Через 2 часа после операции у пациентов основной группы 3,31±1,67 см по ВАШ и контрольной группы 4,90±1,57 см ($p = 0,0005$). Через 6 часов после операции у пациентов основной группы уровень болевого синдрома был зафиксирован на уровне 2,88±1,46 см по ВАШ, у контрольной группы – 4,28±1,20 см ($p < 0,00001$). Через 12 часов после операции у пациентов основной группы ВАШ составил 2,74±0,94 см, у контрольной группы – 4,09±1,16 см ($p = 0,0001$). Через 24 часа после операции у пациентов основной группы ВАШ на уровне 2,11±1,16 см, у контрольной группы – 3,08±1,16 см ($p < 0,00001$).

Данные представлены в таблице 3.8 и на рисунке 3.2.

Выявлено, что каждый третий пациент, оперированный при стандартном давлении в брюшной полости, испытывал боль в плече и шее после операции (в

34,7% случаях) различной интенсивности. Операция в условиях пониженного давления в брюшной полости сопровождалась развитием френикус-симптома значительно реже – у 13,6% пациентов ($p=0,0009$).

Таблица 3.8 – Уровень послеоперационного болевого синдрома

Уровень ВАШ (см)	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	P
ВАШ п/о, см	3,72±1,75	5,42±1,30	<0,0001
ВАШ 2, см	3,31±1,67	4,90±1,57	0,0005
ВАШ 6, см	2,88±1,46	4,28±1,20	<0,0001
ВАШ 12, см	2,74±0,94	4,09±1,16	0,0001
ВАШ 24, см	2,11±1,16	3,08±1,16	<0,0001

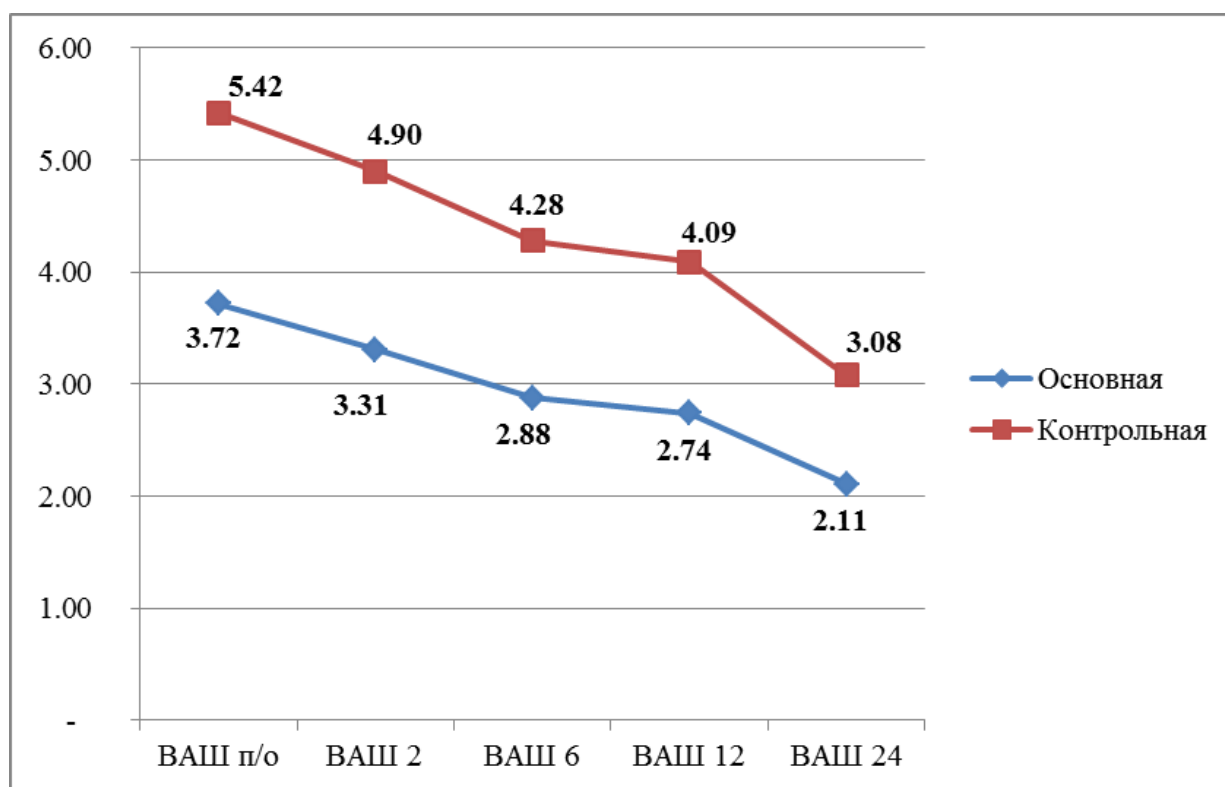


Рисунок 3.2 – График уровня послеоперационного болевого синдрома

С целью исключения влияния дополнительных методов обезболивания проведен анализ среди пациентов контрольной группы с установленным

дренажом и без него. У пациентов контрольной группы, не получивших дополнительное обезболивание и оперированных, при стандартном давлении в брюшной полости было установлено, что наличие дренажа не сказывается на уровне болевого синдрома непосредственно после операции. Так ВАШ у пациентов без дренажа составил $5,37 \pm 1,25$ см, с дренажом $5,58 \pm 1,44$ см ($p=0,275$). Через 2 часа после операции шкала ВАШ была зафиксирована на отметке $5,31 \pm 1,26$ см и $4,58 \pm 1,88$ см ($p=0,246$) у пациентов без дренажа и с дренажом соответственно. Через 6 часов после операции у пациентов без дренажа, уровень боли соответствовал $4,21 \pm 1,3$ см по шкале ВАШ и $4,42 \pm 1$ см ($p=0,3$) у дренированных пациентов. Спустя 12 часов после операции не дренированные пациенты отмечали уровень боли в районе $4,2 \pm 1,33$ см по ВАШ, с дренажом $3,83 \pm 0,75$ см ($p=0,64$). Однако, к исходу первых суток послеоперационного периода отмечены достоверные различия в уровне боли: $2,85 \pm 0,88$ см у пациентов без дренажа против $3,53 \pm 1,45$ см с дренажом ($p=0,023$). Влияние дренажа на уровень послеоперационной боли в контрольной группе представлено в таблице 3.9 и на графике на рисунке 3.3.

Таблица 3.9 – Дренаж и уровень послеоперационной боли в контрольной группе

Уровень ВАШ (см)	Без дренажа (n=144)	С дренажом (n=45)	p
ВАШ п/о, см	$5,37 \pm 1,25$	$5,58 \pm 1,44$	0,275
ВАШ 2, см	$5,31 \pm 1,26$	$4,58 \pm 1,88$	0,246
ВАШ 6, см	$4,21 \pm 1,30$	$4,42 \pm 1$	0,300
ВАШ 12, см	$4,20 \pm 1,33$	$3,83 \pm 0,75$	0,640
ВАШ 24, см	$2,85 \pm 0,88$	$3,53 \pm 1,45$	0,023

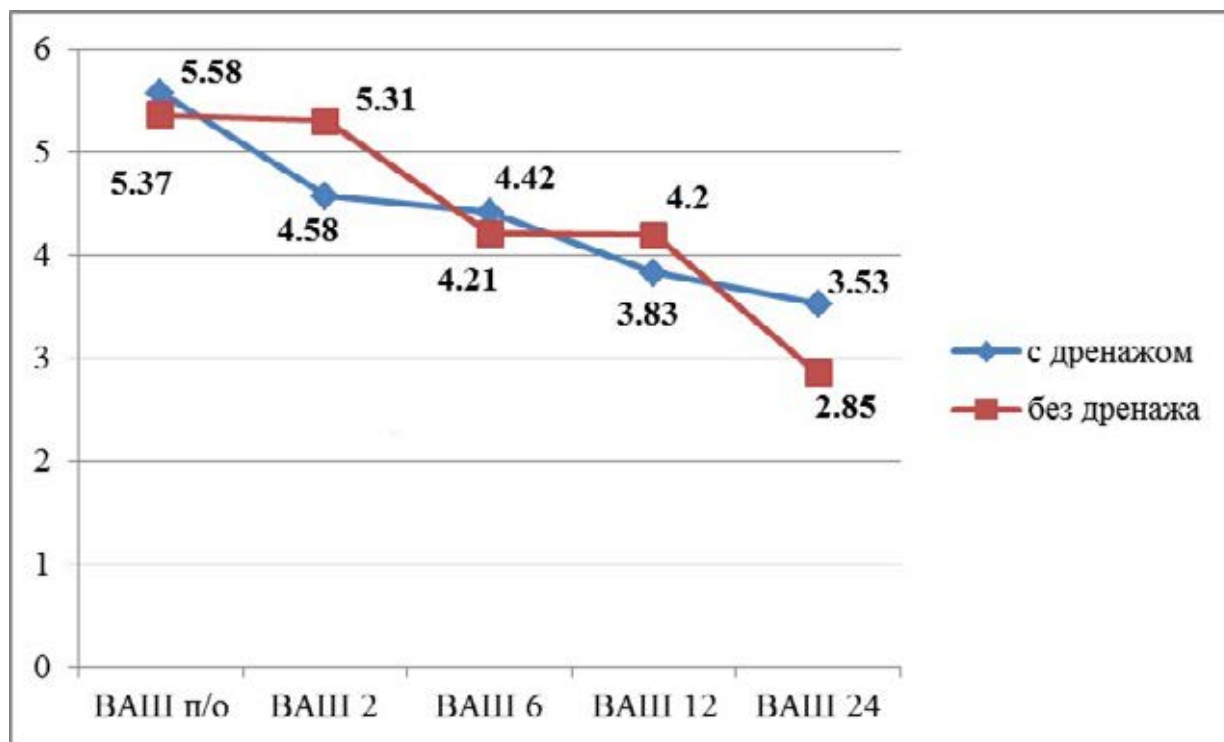


Рисунок 3.3 – Влияние дренажа на уровень послеоперационной боли в контрольной группе

Отдельно была проведена оценка уровня послеоперационного болевого синдрома после установки страхового дренажа у пациентов основной группы. Анализ показал, что наличие дренажа не уменьшает болевой синдром непосредственно после операции, без дренажа $3,81 \pm 0,19$ см по ВАШ, с дренажом $3,3 \pm 0,61$ см ($p=0,310$).

Через 2 часа уровень ВАШ у пациентов без дренажа $3,47 \pm 0,27$ см, с дренажом $2,75 \pm 0,82$ ($p=0,290$). Спустя 6 часов после операции у пациентов без дренажа $2,92 \pm 0,16$ см, с дренажом $2,67 \pm 0,5$ см ($p=0,535$). Через 12 часов после операции у пациентов без дренажа $2,64 \pm 0,18$ см по ВАШ, с дренажом $3,38 \pm 0,55$ см ($p=0,150$). Через 24 часа без дренажа $2,12 \pm 0,13$ см, с дренажом $2,1 \pm 0,32$ см ($p=0,960$). Полученные данные представлены в таблице 3.10 и графике на рисунке 3.4.

Таблица 3.10 – Дренаж и уровень послеоперационной боли в основной группе

Уровень ВАШ (см)	Без дренажа (n=144)	С дренажом (n=45)	p
ВАШ п/о	3,81±0,19	3,3±0,61	0,310
ВАШ 2	3,47±0,27	2,75±0,82	0,290
ВАШ 6	2,92±0,16	2,67±0,5	0,535
ВАШ 12	2,64±0,18	3,38±0,55	0,150
ВАШ 24	2,12±0,13	2,1±0,32	0,960

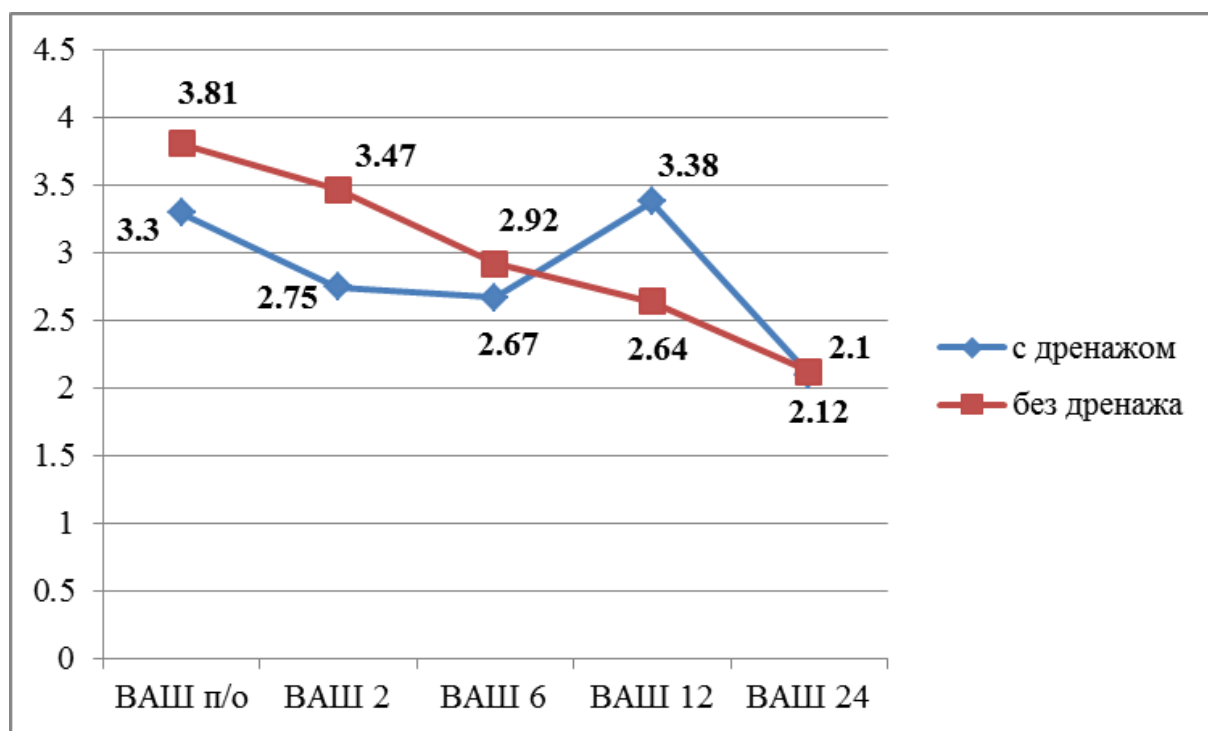


Рисунок 3.4 – Влияние дренажа на уровень послеоперационной боли в основной группе

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что максимальный болевой синдром был зарегистрирован у пациентов контрольной группы с установленным дренажом 5,58 см. В тоже время минимальное значение было зафиксировано у дренированных пациентов основной группы, которым

дополнительно проводилась местная анестезия, и составило 3,3 см. Также стоит отметить, что в ранний послеоперационный период не было различий между пациентами контрольной группы, которым выполнялось дренирование подпеченочного пространства, так и без него. В целом, отмечается положительная тенденция к уменьшению болевого синдрома в обеих группах, однако обращает на себя внимание, что у дренированных пациентов основной группы спустя 12 часов после операции отмечается увеличение болевого синдрома по сравнению с не дренированными пациентами этой же группы. Вероятнее всего это связано с полным окончанием времени действия дополнительной анестезии и активизацией пациента. Сравнительные результаты представлены в графике на рисунке 3.5.

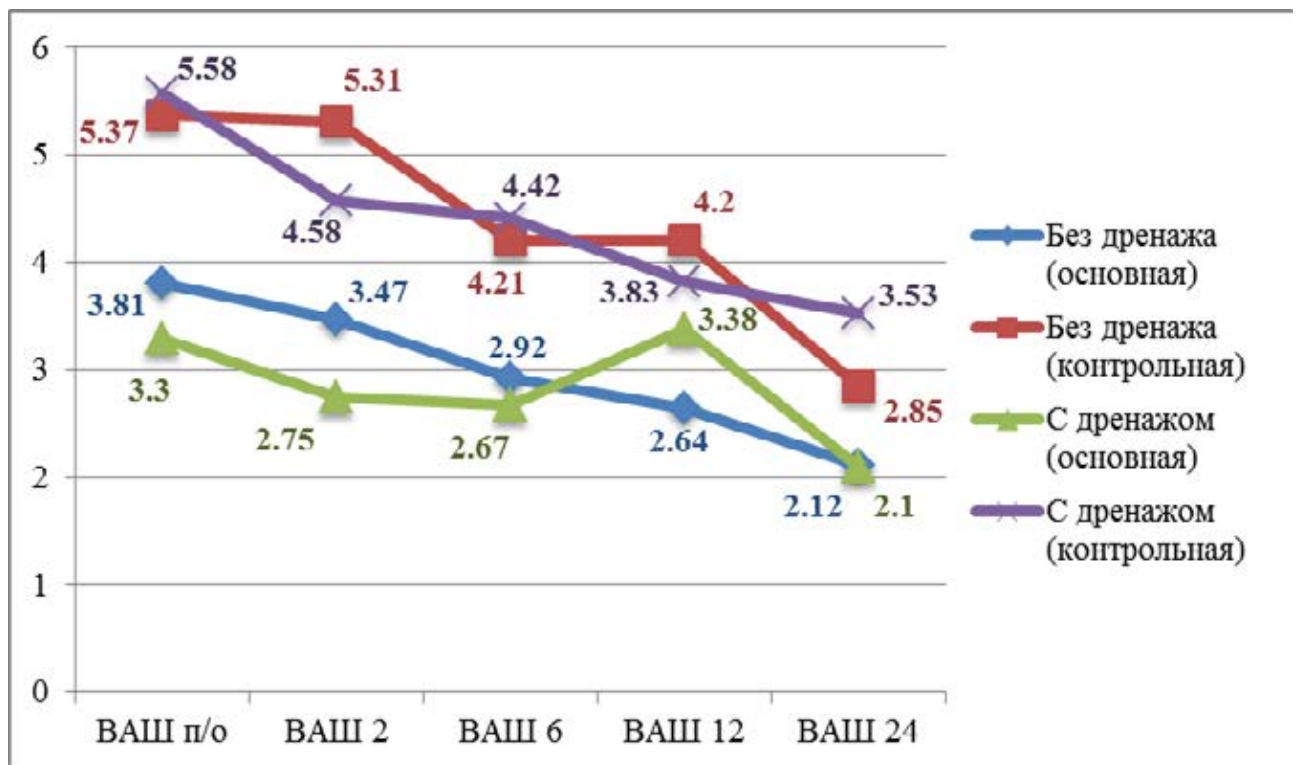


Рисунок 3.5 – Влияние дренажа на уровень боли у пациентов анализируемых групп

К концу первых суток болевой синдром на уровне 3,53 см сохранялся у пациентов контрольной группы с установленным дренажом в то время, как у аналогичных пациентов основной группы, болевой синдром практически отсутствовал 2,1 см.

3.4 Анализ осложнений в основной и контрольной группах

Появления лихорадки (критерием была температура тела выше 37,5°C на протяжении >12ч) в послеоперационном периоде выявлены только у 3 (3,8%) пациентов основной группы и 3 (3,3%) пациентов контрольной группы. Различий в частоте послеоперационной лихорадки в группах не выявлено ($p=0,8616$).

Парез в послеоперационном периоде выявлен только у 1 пациента контрольной группы, при этом различий по данному осложнению между исследуемыми группами выявлено не было ($p=0,3493$).

В основной группе было шесть осложнений, диагностированных на госпитальном этапе (6,8%). Послеоперационные осложнения были следующими: 1 случай абсцесса в области ложе удаленного желчного пузыря (Clavien-Dindo IIIa), 4 случая гематомы в области ложе удаленного желчного пузыря (Clavien-Dindo I) и 1 случай серомы послеоперационной раны (Clavien-Dindo I). У одной пациентки основной группы во время госпитализации сформировалась гематома послеоперационной раны (Clavien-Dindo IIIa), и потребовавшая местного лечения (вскрытия). У остальных пациентов, с диагностированными гематомами в области ложа удаленного желчного пузыря не потребовалось дополнительного миниинвазивного вмешательства. Во всех случаях при контрольном УЗИ данных о наличии жидкостных скоплений получено не было. Пациенту с серомой послеоперационной раны проводились перевязки с использованием антисептических мазей.

По данным телефонного анкетирования установлено, что у одной пациентки, оперированной по поводу ОХ легкого течения (Grade I по TG13/18) и выписанной через 17 часов после операции сформировалось жидкостное скопление под печенью, диагностированное через 2-е суток после выписки из стационара амбулаторно. Было проведено дренирование подпеченочного пространства под УЗ-наведением в поликлинике по месту жительства. Другая иногородняя пациентка отказалась от предложенной повторной госпитализации для дообследования и лечения, по этой причине судить о характере жидкостного

скопления и показаниям к дренированию не представляется возможным. Перед выпиской пациентке выполнялось УЗИ брюшной полости, не выявившее жидкостных скоплений в ложа желчного пузыря, а также проводился контроль лейкоцитов – при поступлении 11,2 при выписке 10,1.

В контрольной группе отмечено пять осложнений (5%). У одного пациента 47 лет с тяжелой сопутствующей кардиальной патологией (хроническое гипертоническое сердце, дегенеративный порок сердца: субаортальный стеноз, недостаточность митрального и трикуспидального клапана) в стационаре развился ишемический инсульт в вертебро-базиллярной системе с левосторонней пирамидной симптоматикой (Clavien-Dindo IV). Пациент был переведен в неврологическое отделение, где на фоне проводимой терапии явления неврологического дефицита полностью регрессировали. Пациент был выписан через 5 суток после операции. Еще у одного пациента развилась серома послеоперационной раны, потребовавшая местного лечения (Clavien-Dindo IIIA). У третьего пациента после операции развилась механическая желтуха (Clavien-Dindo IIIB). В ходе дообследования был выявлен холедохолитиаз, выполнена ЭРХПГ, ЭПСТ и литоэкстракция. Пациент был выписан спустя трое суток в удовлетворительном состоянии. Еще у одного пациента развилась серома области послеоперационной раны. У пятого пациента после операции по данным контрольного ультразвукового исследования диагностирована гематома в области ложа желчного пузыря, не требующая проведения дополнительного вмешательства.

Достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений в группах не выявлено ($p=0,5843$). По данным телефонного анкетирования других осложнений, повторных госпитализаций и обращений за медицинской помощью среди пациентов этих групп не было.

Частота развития послеоперационных осложнений представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Частота развития послеоперационных осложнений

Осложнения	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=101)	p
Осложнения, n (%)	6 (6,8%)	5 (5%)	0,5843
Лихорадка п/о, n (%)	3 (3,8%)	3 (3,3%)	0,8616
Парез, n (%)	0 (0%)	1 (1%)	0,349

3.5 Оценка реализации протокола ускоренного восстановления

Была проведена оценка возможности полной реализации протокола ускоренного восстановления. У 39% пациентов основной группы удалось полностью реализовать все компоненты протокола во все запланированные временные интервалы (график на рисунке 3.6).

При использовании минипневмоперитонеума в основной группе у 12 (13,6%) пациентов во время оперативного вмешательства из-за малого рабочего пространства, давление в брюшной полости было увеличено до 11-12 мм рт.ст. Следует отметить, что только у двух больных из данной группы в анамнезе были оперативные вмешательства (аппендэктомия, гистерэктомия) и алиментарное ожирение I и II степени, которое не вызвало технических трудностей у других пациентов. Эти факторы не могут априори рассматриваться как предикторы отказа от применения минипневмоперитонеума.

Установка страхового дренажа была выполнена у 15 (17%) пациентов основной группы: у 6 пациентов была диагностирована гангренозная форма острого холецистита с местным перитонитом, у 2 пациентов было зафиксировано длительное время операции (150 мин). Дренаж удалялся при отсутствии патологического отделяемого и жидкостных скоплений в подпеченочном пространстве на следующие сутки.

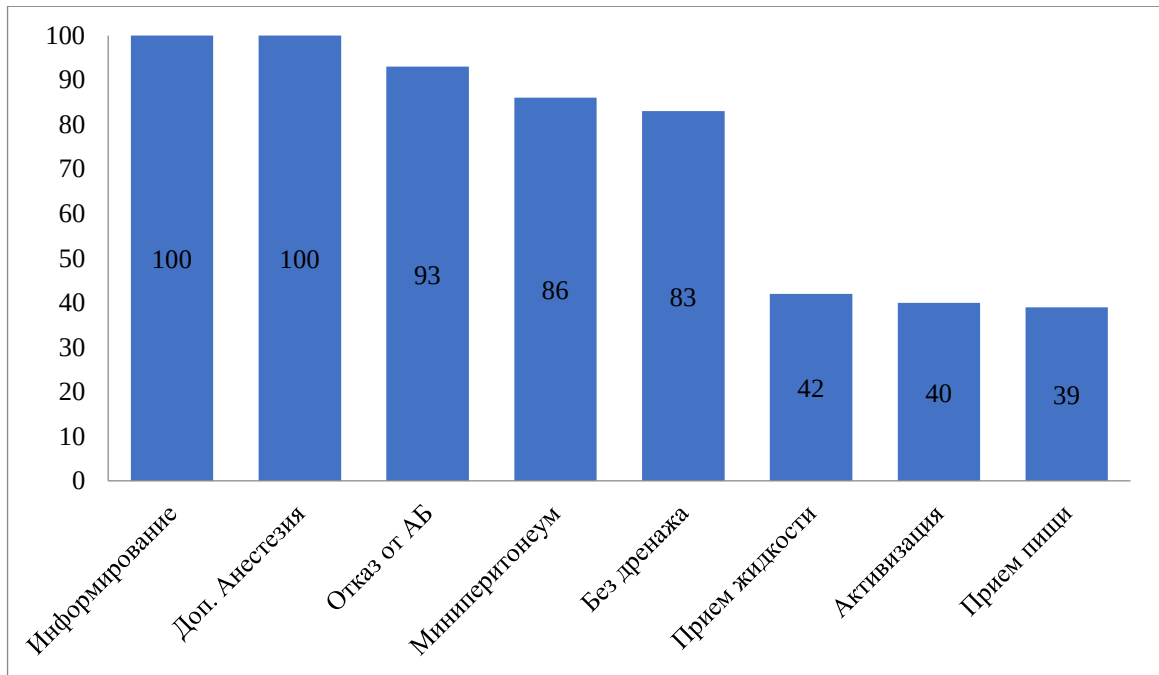


Рисунок 3.6 – Реализация компонентов протокола в основной группе, %

Несмотря на тренд к снижению применения антибиотикотерапии после операции, в основной группе полностью отказаться от ее применения не удалось. Антибиотикотерапия преимущественно назначалась при гангренозной форме ОХ с местным перитонитом и при сохранении признаков системной воспалительной реакции. Однако стоит отметить, что в исследовании отсутствие назначения антибиотиков после операции не отразилось на количестве осложнений и не увеличило период стационарного лечения.

Ранняя активизация была выполнена у 34 (38,6%) пациентов, хотя только 14 из них приняли жидкость в течение 2 часов и пищу в течение 6 часов с момента окончания операции. По прошествии 6 часов от операции, 40 (45,5%) пациентов смогли встать с кровати. В данной группе было зарегистрировано 2 пациента с гангренозной формой холецистита, которым было выполнено дренирование. Досуточное пребывание было у 5 пациентов, а количество дополнительных инъекций обезболивающих препаратов не превышало 2 раза за сутки.

Отдельно стоит отметить, что болевой синдром был максимально выражен у пациентов, которым устанавливался страховой дренаж в подпеченочное пространство и сохранялся к концу первых суток после операции. Вероятнее

всего, дренаж, как дополнительный фактор вызывает раздражение брюшины и в некоторой степени снижает качество послеоперационного состояния пациентов.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что возможность 100% реализации протокола затруднена рядом причин и факторов, которые невозможно выявить на дооперационном этапе. Основными из критериев являются организационные моменты, связанные с экстренными пациентами и влияние анестезиологических препаратов на индивидуальные особенности организма, которые не позволяют полностью активизировать пациента, так как большинство из них испытывает слабость и дискомфорт в первые часы после операции. Этот вопрос требует дальнейшего мультидисциплинарного изучения.

Вероятно, также, что сроки ранней активизации (в течение 2 часов) не влияют на общий уровень самочувствия пациента после операции. Так, 26 (29,5%) пациентов, которые активизировались в течение 6 и более часов были выписаны из стационара менее чем через сутки после операции.

ГЛАВА IV. ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ МАРКЕРОВ СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

4.1 Патопфизиология периперационной стрессовой реакции

Особой формой реакции организма человека на экстремальные внешние воздействия является стресс. Selye в 1936 г. использовал этот термин для характеристики общей неспецифической адаптационной реакции на сильные и неадекватные раздражители за счет мобилизации компенсаторных механизмов организма [178].

Много работ было посвящено изучению механизмов стрессовой реакции, ее роли в физиологических реакциях и патологических процессах. Однако, многие вопросы хирургического стресса, не решены до настоящего времени. Известно, что предстоящая операция, непосредственно оперативное лечение и послеоперационный период вызывают выраженный эндокринный ответ организма, который характеризуется увеличением содержания в крови стресс гормонов, в особенности кортизола и адреналина. Механизм развития хирургического стресса, как и любого другого, реализуется при непосредственном участии эндокринной системы за счет выброса в кровь адреналина надпочечниками и стимуляции секреции глюкокортикоидов, в частности кортизола [74]. Хирургическая операция является сильнейшим активатором эндокринного ответа при операционной травме соматические импульсы из области вмешательства достигают гипоталамуса, что приводит к выбросу гипоталамических релизинг-гормонов, стимулирующих секрецию гормонов передней и задней доли гипофиза. Адrenокортикотропный гормон (АКТГ) синтезируется в передней доле гипофиза из белка-предшественника проопиомеланокортина. В механизмах стресс-ответа значимую роль играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, в результате

которого увеличивается секреция норадрениалина в пресинаптических нервных окончаниях и повышается концентрация циркулирующего в крови адрениалина за счет стимуляции надпочечников. Также в ответ на хирургическую травму в повышенных количествах секретируются соматотропный гормон (СТГ) и пролактин. Выраженность стресса помимо самого факта операции, обусловлена многочисленными факторами, в том числе характером основной патологии и ее осложнениями, наличием сопутствующих заболеваний, объемом кровопотери, состоянием симпатического отдела вегетативной нервной системы пациента, качеством обезболивания, видом и глубиной наркоза, и психоэмоциональным состоянием [104, 125].

Одним из гормонов стресса является кортизол. Он играет важную роль в поддержании физиологического гомеостаза. Помимо реакции на стресс он участвует во многих метаболических и иммунных процессах, регуляции суточного цикла сна и бодрствования и регуляции артериального давления [56]. Он оказывает комплексное воздействие на промежуточный метаболизм белков, жиров и углеводов, стимулирует глюконеогенез, усиливает протеолиз и синтез аланина, сенсibiliзирует жировую ткань к действию липолитических гормонов (гормона роста и катехоламинов). Кроме того, кортизол оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез лейкотриенов [69, 116].

Его секреция корковым слоем надпочечников увеличивается сразу после начала операции за счет стимулирующего влияния АКТГ. С уровня референсных значений (101,2–535,7 нмоль/л), концентрация кортизола повышается до максимума в течение 4–6 ч с момента начала операции и может достичь уровня > 1500 нмоль/л, в зависимости от степени хирургической травмы. Концентрация кортизола в плазме является отражением степени реакции организма на хирургический стресс и его выраженности [86, 100].

Иммунологические маркеры хирургической травмы широко исследованы, однако, в поисках объективного критерия определения степени операционного стресса существует растущий интерес к изучению цитокиновых факторов стресса. Являясь индикаторами реакций острой фазы на повреждение и воспаление, эта

группа низкомолекулярных гликопротеинов, включает в себя интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны (ИТФ) [146, 149].

Локальное высвобождение цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), -6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО) координирует локальный воспалительный ответ в месте повреждения, вызывая хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления. Группа этих цитокинов является медиаторами системного ответа, они индуцируют лихорадку и реакцию острой фазы, мобилизуют нейтрофилы из костного мозга и вызывают пролиферацию лимфоцитов. Их действие имеет комплексный и в некоторой степени взаимообусловленный характер. Так ИЛ-1 индуцирует продукцию ИЛ-6. Цитокины оказывают локальный и системный эффект за счет активации специфических рецепторов, ИЛ-1 действует как эндогенный пироген и вызывает мышечный протеолиз [146, 149].

Уровень продукции цитокинов также косвенно отражает степень травматичности хирургического вмешательства. Имеются данные, что при лапароскопических вмешательствах она ниже и возрастает при увеличении травматичности операции при протезировании суставов, обширных абдоминальных пособиях и реконструктивных сосудистых вмешательствах [119, 173]. После таких операций концентрация цитокинов достигает максимума к 24 ч и остается повышенной на протяжении 48–72 ч послеоперационного периода. Миниинвазивные вмешательства вызывают меньшую тканевую травму, чем открытые операции, вследствие этого после них обычно не наблюдается такого значительного повышения плазменной концентрации биохимических маркеров воспаления, таких как ИЛ-6 и белков острой фазы.

В последние годы установлена взаимозависимость нейроэндокринной и медиаторной цитокиновой систем. Увеличение провоспалительных цитокинов усиливает секрецию АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов, т. е. увеличивает интенсивность эндокринного стресс ответа. В свою очередь, активация гормонального стресс-ответа оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов. Таким образом, взаимодействие этих систем имеет черты биологической связи. При обширных хирургических вмешательствах

выраженный гормональный и воспалительный стресс-ответ способен истощить метаболические резервы организма [9, 146, 173].

В ряде работ был проведен анализ динамики уровня стресс гормонов, кортизола и адреналина в крови в периоперационном периоде при оперативном лечении острого и хронического холецистита. Выявлено, что уровни кортизола и адреналина в крови при этих заболеваниях в динамике коррелируют со степенью травматичности хирургического доступа и объемом хирургического лечения. Установлено, что содержание кортизола в крови при поступлении больного в стационар действительно может служить показателем тяжести метаболических нарушений в организме. Динамика значений этих гормонов при острых и хронических формах холецистита коррелирует со степенью функциональных и метаболических нарушений в организме в течение всего периоперационного периода. Определение и оценка уровня кортизола в крови, таким образом, может также служить маркером степени хирургического стресса и состояния антиноцицептивной защиты организма [7, 9, 31, 45].

В одной из работ была проведена оценка влияния ЛХЭ на изменения С-реактивного белка, гормонов и цитокинов. В исследование было включено 35 пациентов (26 женщин и 9 мужчин в возрасте $42,4 \pm 16,9$ лет). С-реактивный белок, кортизол, тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 оценивали перед операцией и через 6 часов после. Было обнаружено, что послеоперационный кортизол ($p=0,02$), ТТГ ($p=0,034$), ФНО- α ($p=0,003$), ИЛ-2 ($p=0,004$) значительно превышает их соответствующие предоперационные уровни. Однако послеоперационный сывороточный тироксин ($p=0,011$) и уровни свободного трийодтиронина ($p=0,001$) были ниже предоперационных показателей. Не наблюдалось существенной разницы в уровнях С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровень С-реактивного белка не изменился в ранний послеоперационный период. Было обнаружено, что показатели цитокинов, в послеоперационном периоде разнонаправлены. Авторы исследования пришли к выводу, что из всех исследуемых гормонов, кортизол является наиболее информативным и широко

используемым маркером хирургического стресса, который также имеет тесную связь с функциями щитовидной железы [206].

В другом исследовании было проанализировано 156 пациентов с диагнозом ОХ (48,72%) и хронический холецистит (ХХ) (51,28%). Проводилось исследование динамики уровня кортизола и адреналина в плазме крови при поступлении, перед транспортировкой в операционную, перед операцией после интубации, после оперативного доступа, после оперативного приема, после операции, через 2 часа после операции и через 3 суток после операции. Было показано, что при ОХ уровень гормонов в крови в периоперационном периоде достоверно выше по сравнению с ХХ ($p < 0,04$). При этом максимальные значения кортизола при ОХ были выявлены в пробах крови, взятой после оперативного доступа, а адреналина после окончания операции. В предоперационном периоде статистических зависимостей в разности гормонов выявлено не было. Авторы исследования пришли к выводу, что содержание кортизола и адреналина в крови при поступлении в стационар служит показателем тяжести метаболических нарушений в организме, а определение уровня кортизола крови в периоперационном периоде служит маркером состояния организма в ответ на полученную хирургическую травму [31].

В недавней работе была проведена оценка уровня кортизола в ответ на объем оперативного вмешательства. Степень тяжести хирургического вмешательства классифицировалась по шкале тяжести POSSUM. В исследование было включено 93 пациента: большие операции ($n=37$), средние операции ($n=33$) и малые операции ($n=23$). В результате исследования было обнаружено, что уровень кортизола коррелировал с объемом операции. При больших операциях уровень среднего значения кортизола был 680 нмоль/л (диапазон 375–1452). При средних операциях 581 нмоль/л (диапазон 270-1009). И при малых операциях 574 нмоль/л (диапазон 272-1066). Таким образом, несмотря на то, что диапазон исходного и пикового ответа кортизола в ответ на хирургическое вмешательство был широк, уровень гормона достоверно зависел от объема оперативного вмешательства [116].

4.2 Материалы и методы

С целью дополнительной оценки и объективизации уровня периперационного стресса в группах 40 пациентам (22 основной и 18 контрольной группы) был выполнен забор крови для анализа уровня стресс гормонов. Исследовалась динамика уровня кортизола и ИЛ-6 в плазме крови пред- (до 9 утра), постоперационном периоде (после транспортировки пациента в палату) и утром на следующий день после операции (до 9 утра).

Забор крови осуществлялся преимущественно из локтевой вены при помощи одноразовой пункционной системы, состоящей из вакуумной пробирки с разделительным гелем для получения сыворотки, специального переходника и одноразовой иглы с последующей маркировкой пробы при помощи индивидуального штрих-кода. Полученный материал доставлялся в термоконтейнерах в лабораторию в течение 1 часа. В лаборатории проводилось центрифугирование в течение 5 минут со скоростью 3000 об/мин на центрифуге ELMi CM-6M (ELMI-tech, Рига, Латвия).

Образцы хранились при -20°C . Исследование материала выполнялось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immunochem-2100 («High Technology Inc.», США).

Критерием исключения из исследований являлись признаки гемолиза и липемии в образцах плазмы крови. Количественное содержание ИЛ-6 в сыворотке крови выражали в пг/мл, кортизола в нмоль/л.

Выполнение оперативных вмешательств в утреннее и дневное время позволило уменьшить влияние циркадных ритмов на уровень кортизола. Все временные промежутки забора проб у пациентов отличались не более чем на два часа. В свою очередь забор крови утром до операции и на следующий день после операции помог определить допустимые референсные значения кортизола для каждого конкретного пациента, учитывая его индивидуальные физиологические особенности и сравнить полученный результат с послеоперационным уровнем.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием IBM SPSS® версии 25 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Исследовалась динамика уровня кортизола ($\Delta\text{Кр}$) и ИЛ-6 ($\Delta\text{И6}$) в плазме крови в пред- и постоперационном периодах. Для независимых выборок использовался непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. С помощью этого критерия оценивались наличие (альтернативная гипотеза) или отсутствие (нулевая гипотеза) различий в группах сравнения. Оценка сравнения уровней гормонов с различными категориями сравнения: формами холецистита, наличием сопутствующих заболеваний. Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$) при представлении данных измерений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

4.3 Оценка уровня кортизола

Средний возраст пациентов в основной группе составил $48,23 \pm 3,66$ лет, в контрольной $52,83 \pm 3,75$ лет ($p=0,389$). Из 22 пациентов в основной группе у 5 человек была подтверждена катаральная форма ОХ, у 18 человек – флегмонозная. В контрольной группе катаральная форма ОХ подтверждена у 4 человек, у 10 – флегмонозная, у 4 – гангренозная (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристика пациентов

Дооперационные показатели	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
Возраст	$48,23 \pm 3,66$	$52,83 \pm 3,75$	0,389
Мужской пол, n (%)	6 (27,3%)	5 (27,8%)	>0,05
Женский пол, n (%)	16 (72,7%)	13 (72,2%)	>0,05
Катаральная форма	5	4	>0,05
Флегмонозная форма	18	10	>0,05
Гангренозная форма	0	4	<0,05

В основной группе в дооперационном периоде минимальный уровень кортизола зафиксирован в значении 116 нмоль/л, максимальный – 724 нмоль/л. Среднее значение составило $442,27 \pm 34,39$ нмоль/л, при референсных значениях в утренние часы 101 – 534 нмоль/л. В контрольной группе аналогичные показатели были 193 нмоль/л и 891 нмоль/л при среднем значении $419,89 \pm 45,15$ нмоль/л.

Анализ результатов уровня кортизола показал, что начиная с предоперационного периода показатели возрастали, а на следующие сутки после операции уровень кортизола возвращался к дооперационным значениям. Однако, не смотря на использование компонентов протокола ускоренного восстановления в основной группе, статистически значимых зависимостей на уровень кортизола в послеоперационном периоде, выявить не удалось (таблица 4.1, рисунок 4.2).

Таблица 4.1 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови

Время контроля	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
До операции	$442,27 \pm 34,39$	$419,89 \pm 45,15$	0,6956
После операции	$552 \pm 36,37$	$568,06 \pm 69,66$	0,5613
След. сутки	$446,50 \pm 34,31$	$426,11 \pm 43,66$	0,7155

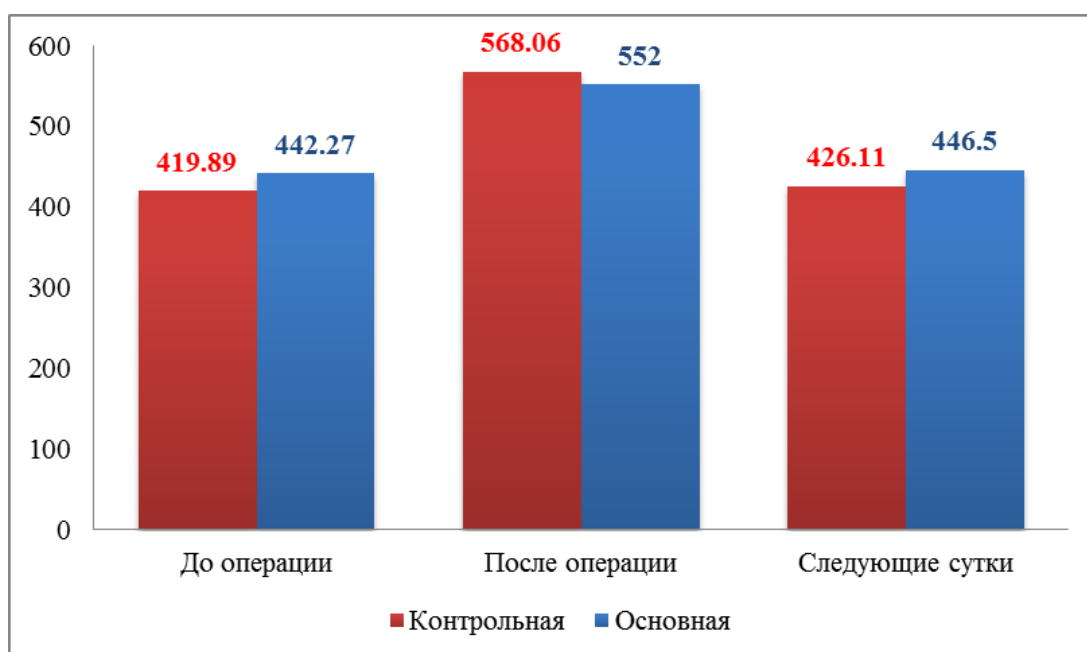


Рисунок 4.2 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови

Учитывая отсутствие значимых результатов применения компонентов протокола, была проведена дополнительная оценка уровня кортизола (таблицы 4.2 – 4.4) в зависимости от формы острого холецистита между группами пациентов.

Таблица 4.2 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови до операции в зависимости от формы ОХ

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	р
Катаральный	311,2±53,76	309,5±18,85	0,9793
Флегмонозный	480,82±37,26	412,7±59,06	0,3139
Гангренозный	0	548,25±126	

Таблица 4.3 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови после операции в зависимости от формы ОХ

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	р
Катаральный	381,6±86,66	318,5±17,44	0,5459
Флегмонозный	563,29±35,01	574,9±79,6	0,8795
Гангренозный	0	800,5±192,59	

Таблица 4.4 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови на следующие сутки после операции в зависимости от формы ОХ

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	р
Катаральный	318,6±56,63	313±23,62	0,9362
Флегмонозный	484,12±37,08	391,5±31,42	0,1000
Гангренозный	0	625,75±148,63	

Из полученных результатов видно, что дооперационные значения уровня кортизола в основной ($311,2 \pm 53,76$) и контрольной ($309,5 \pm 18,85$) группе при катаральной форме ОХ статистически не значимы ($p=0,9793$).

Также нет значимых различий в основной ($480,82 \pm 37,26$) и контрольной ($412,7 \pm 59,06$) группах при флегмонозной форме ОХ ($p=0,3139$).

При внутригрупповом проведении анализа дооперационных значений, в основной группе выявлена достоверная разница при катаральной ($311,2 \pm 53,76$) и флегмонозной ($480,82 \pm 37,26$) форме ОХ ($p=0,0178$). Однако в контрольной группе подобной зависимости найдено не было. Уровень кортизола при катаральной форме составил $309,5 \pm 18,85$, при флегмонозной $412,7 \pm 59,06$ ($p=0,1241$). Не было отличий в контрольной группе между катаральной ($309,5 \pm 18,85$) и гангренозной ($548,25 \pm 126$) [$p=0,1197$]; флегмонозной ($412,7 \pm 59,06$) и гангренозной формами ОХ ($p=0,3509$).

Результаты внутригруппового анализа послеоперационных данных в основной группе, также не выявили значимости при катаральной ($381,6 \pm 86,66$) и флегмонозной ($563,29 \pm 35,01$) форме ОХ ($p=0,0668$). Достоверных различий у пациентов контрольной группы при катаральной ($318,5 \pm 17,44$) и гангренозной ($800,5 \pm 192,59$) формах, также найдено не было. ($p=0,0549$). Аналогичная ситуация между флегмонозной ($574,9 \pm 79,6$) и гангренозной ($800,5 \pm 192,59$) формами ($p=0,2543$).

Уровень кортизола в группах, в зависимости от формы ОХ представлен на графиках на рисунках 4.3 – 4.4.

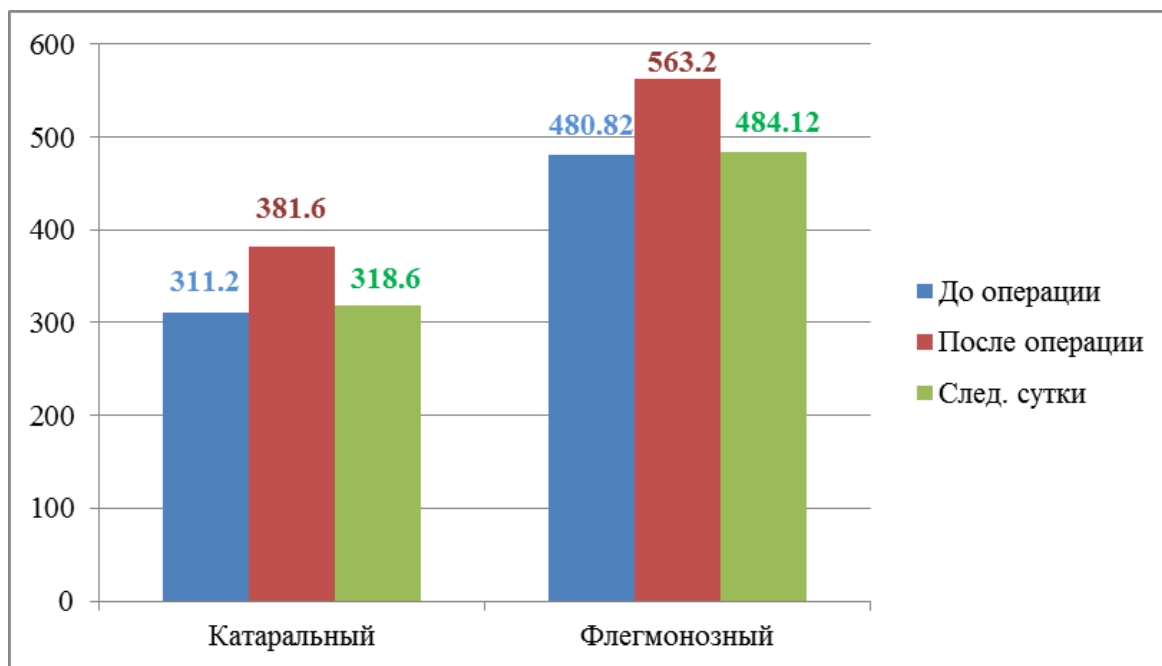


Рисунок 4.3 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови в основной группе в зависимости от формы ОХ

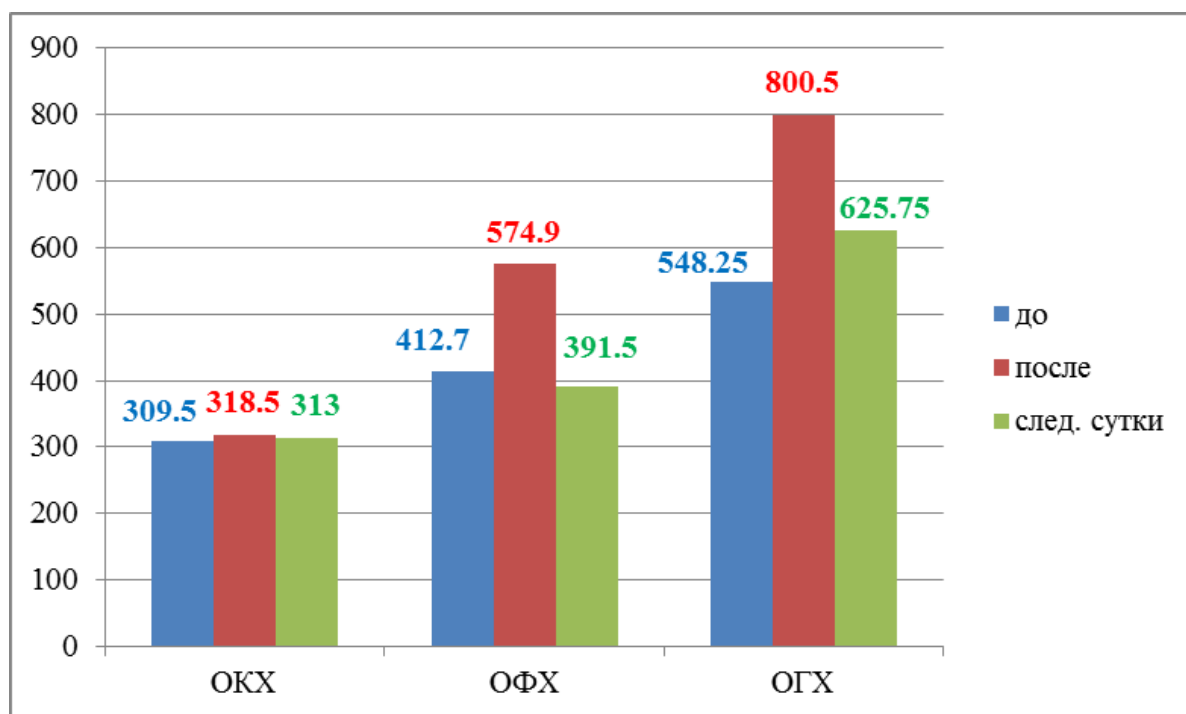


Рисунок 4.4 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови в контрольной группе в зависимости от формы ОХ

Наличие дренажа в послеоперационном периоде достоверно не увеличило уровень стресс гормона в крови в контрольной и основной группе, возможно по

причине малой выборки. Уровень кортизола при установленном дренаже представлен в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови при наличии дренажа

Время анализа	Основная группа (n=4)	Контрольная группа (n=5)	p
После операции	628,25±81,09	809,60±161,31	0,3539
След. сутки	471,25±60,94	524,60±138,44	0,7363

При дополнительной оценке показателей кортизола и уровня ВАШ не было найдено никаких статистических зависимостей внутри и между группами.

4.4 Анализ чувствительности медиаторов воспаления

При оценке ИЛ-6, минимальный уровень в основной группе до операции был 0,05 пг/мл, максимальный – 119,4 пг/мл, среднее значение составило 31,80±8,51 пг/мл. В контрольной группе до операции минимальные значения были зафиксированы также на уровне 0,05 пг/мл, а максимальные – 165,5 пг/мл. В данном анализе на рисунке 4.5 отмечается тенденция к увеличению уровня ИЛ-6 в послеоперационном периоде с последующим снижением на следующие сутки после операции, однако и здесь не было выявлено статистически значимых зависимостей (таблица 4.6).

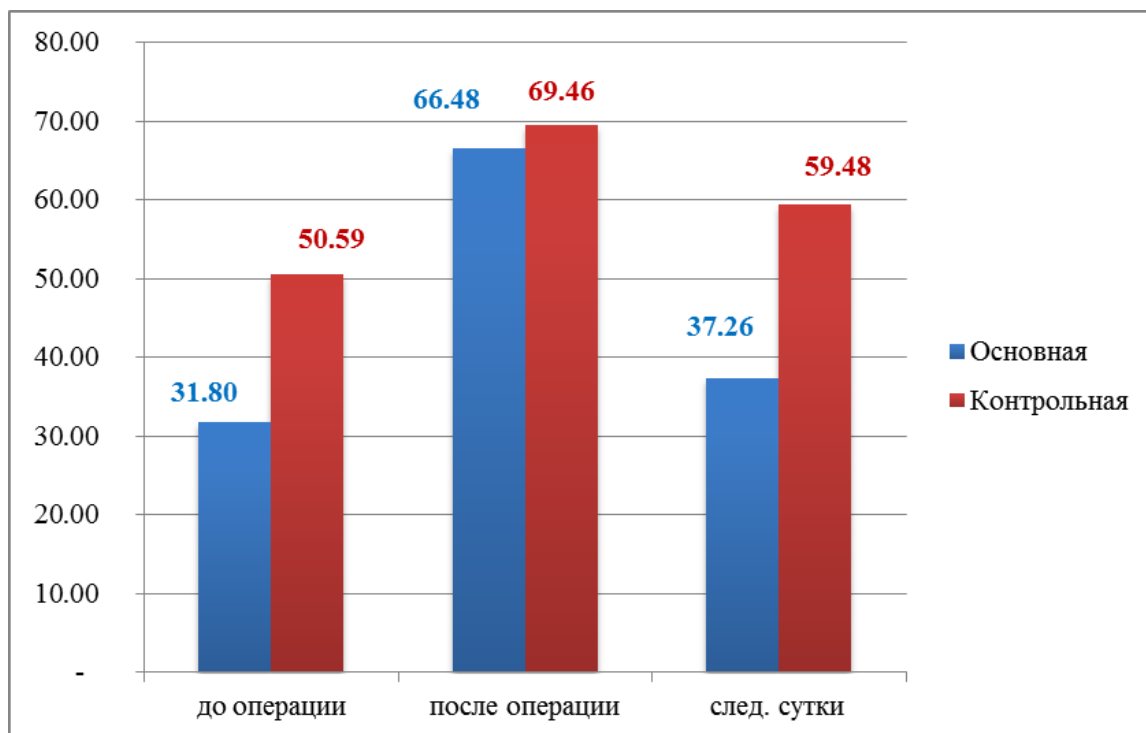


Рисунок 4.5 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови

Таблица 4.6 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови

Время анализа	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
До операции	31,80±8,51	50,59±11,16	0,1887
После операции	66,48±19,54	69,46±14,29	0,9026
След. сутки	37,26±9,86	59,48±13,17	0,1850

Также проведена оценка уровня ИЛ-6 в зависимости от формы острого холецистита между группами пациентов, представленная в таблицах 4.7 – 4.9, которая выявила повышенное значение уровня ИЛ-6 при осложненных формах ОХ, однако полученные данные статистически не значимы.

Таблица 4.7 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови до операции в зависимости от формы острого холецистита

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
Катаральный	6,98±3,87	49,69±38,9	0,2550
Флегмонозный	39,11±10,36	36,4±7,87	0,8567
Гангренозный		87±24,24	

При оценке уровня ИЛ-6 всех пациентов в зависимости от формы холецистита не было найдено статистически значимых различий: ОФХ 38,1±7,04 и ОКХ 25,94±17,69 ($p=0,527442$), ОФХ 38,1±7,04 и ОГХ 87±24,24 ($p=0,062859$), ОКХ 25,94±17,69 и ОГХ 87±24,24 ($p=0,069252$)

Таблица 4.8 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови после операции в зависимости от формы острого холецистита

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
Катаральный	79,34±61,94	60,19±42,06	0,8162
Флегмонозный	62,69±19,04	53,34±11,72	0,7276
Гангренозный		119,03±36,71	

Как и в оценке уровня кортизола, проведен внутригрупповой анализ пациентов с целью выявления достоверных зависимостей.

В основной группе были найдены достоверные различия уровня ИЛ-6 при катаральной (6,98±3,87) и флегмонозной (39,11±10,36) форме до операции ($p=0,0090$). В контрольной группе различий между катаральной (49,69±38,9) и флегмонозной (36,4±7,87) ($p=0,7440$); катаральной и гангренозной (87±24,24) ($p=0,4526$); флегмонозной и гангренозной формами найдено не было ($p=0,0725$).

Таблица 4.9 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови через 24 часа после операции в зависимости от формы острого холецистита

Формы острого холецистита	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=18)	p
Катаральный	12,3±7,59	54,95±39,96	0,2765
Флегмонозный	44,6±12,08	41,65±8,28	0,8643
Гангренозный		108,6±35,12	

Динамика уровня ИЛ-6 в зависимости от формы ОХ представлена на графике на рисунке 4.6.

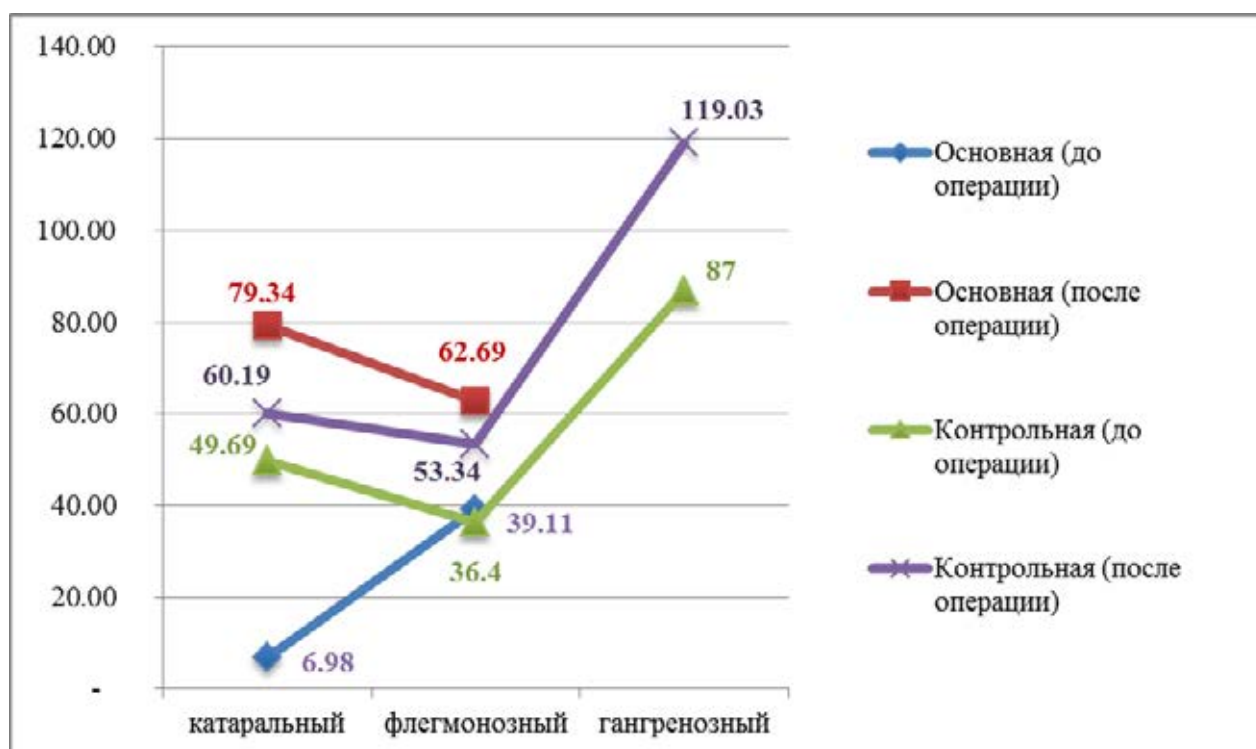


Рисунок 4.6 – Динамика уровня ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от формы ОХ

В послеоперационном периоде различий в основной группе между катаральной ($79,34 \pm 61,94$) и флегмонозной ($62,69 \pm 19,04$) формами не выявлено ($p=0,7999$). В контрольной группе между катаральной ($60,19 \pm 42,06$) и флегмонозной ($53,34 \pm 11,72$) [$p=0,8781$]; катаральной и гангренозной

(119,03±36,71) [p=0,3401]; флегмонозной и гангренозной (p=0,1606) различий не выявлено.

Проведен комплексный межгрупповой и внутригрупповой анализ, с целью оценки дренирования, как возможного дополнительного фактора, увеличивающего уровень ИЛ-6 в послеоперационном периоде. При оценке полученных внутригрупповых результатов дренированных и пациентов без дренажа в основной и контрольной группе, не выявили статистически достоверной разницы. Результаты представлены в таблице 4.10.

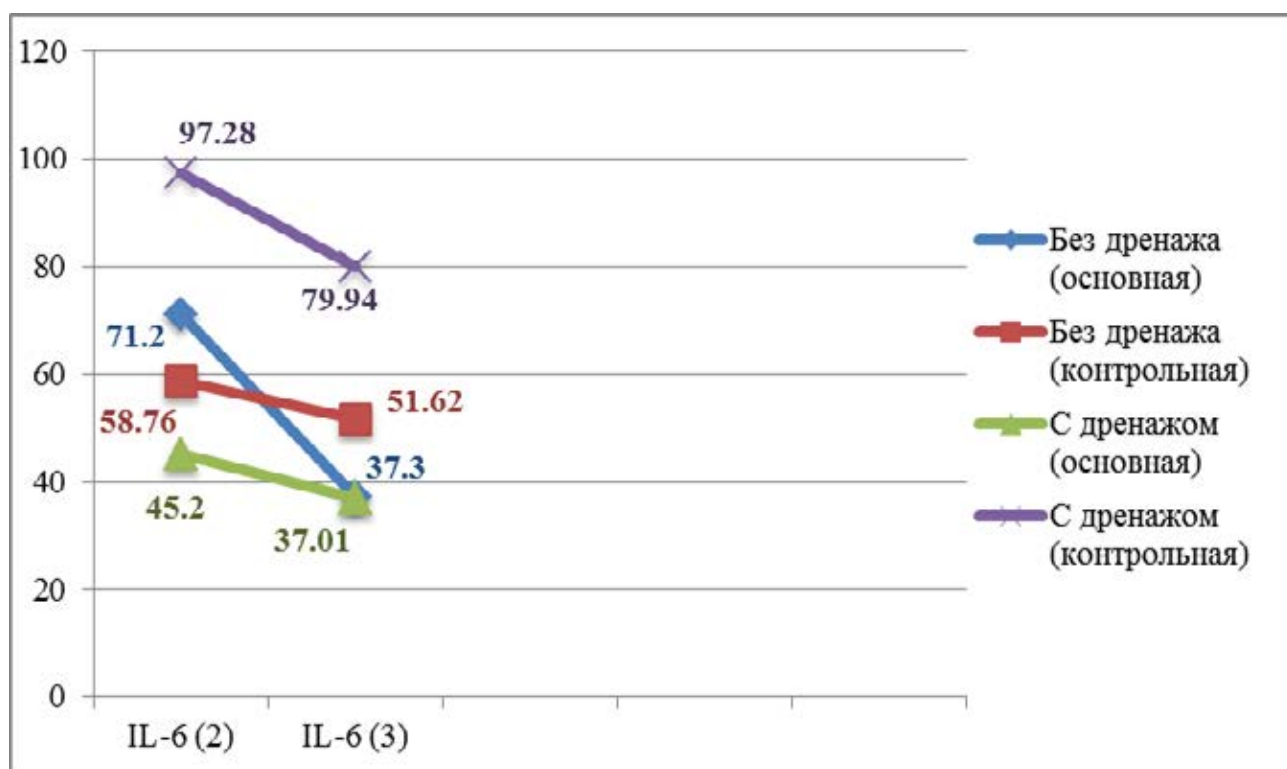
Таблица 4.10 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови в основной и контрольной группе после операции в зависимости от наличия дренажа

Основная группа	Дренаж (n=4)	Без дренажа (n=18)	p
После операции	45,2±25,1	71,2±23,34	0,6198
След. сутки	37,01±23,85	37,3±11,16	0,9911
Контрольная группа	Дренаж (n=5)	Без дренажа (n=13)	p
После операции	97,28±31,39	58,76±15,49	0,2384
След. сутки	79,94±33,27	51,62±13,4	0,3506

Результаты, представленные в таблице 4.11 и рисунке 4.7, показывают, что уровень ИЛ-6 в послеоперационном периоде, у пациентов, которым выполнялось дренирование, достоверно не отличался в группах.

Таблица 4.11 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови в группах при наличии и отсутствии дренажа

Дренаж «+»	Основная (n=4)	Контрольная (n=5)	p
После операции	45,2±25,1	97,28±31,39	0,2536
След. сутки	37,01±23,85	79,94±33,27	0,3506
Дренаж «-»	Основная (n=22)	Контрольная (n=18)	
После операции	71,2±23,34	58,76±15,49	0,6867
След. сутки	37,3±11,16	51,62±13,4	0,4168



Примечание: * – IL-6(2) – до операции, IL-6 (3) после операции.

Рисунок 4.7 – Динамика уровня ИЛ-6 в группах при наличии и отсутствии дренажа

4.5 Обсуждение полученных результатов

В нашем исследовании мы не обнаружили корреляции концентрации кортизола и ИЛ-6 с уровнем болевого синдрома у пациентов. Также не было различий между группами по уровню ИЛ-6 и кортизола у пациентов с осложненными формами ОХ.

Обнаружена прогностическая ценность уровня ИЛ-6, позволяющая судить о тяжести формы острого холецистита на дооперационном этапе. В свою очередь, повышение уровня кортизола при осложненных формах не следует относить к достоверному прогностическому признаку, так как на его концентрацию влияет больше количество факторов.

Стоит также отметить, что уровень ИЛ-6 был достоверно выше референсных значений ($<7,0$ пг/мл) в предоперационном периоде у всех пациентов, что вероятно свидетельствует о начавшемся воспалительном процессе. Тенденция к снижению уровня ИЛ-6 в послеоперационном периоде, на наш взгляд, свидетельствует об удалении воспалительного очага.

Применение минипневмоперитонеума и других компонентов протокола не привело к снижению уровня гормона стресса. В свою очередь, наличие дренажа в послеоперационном периоде также не выявило различий, как в группах, так и между ними. Возможно, дополнительная анестезия и/или наличие «инородного» тела в первые сутки после операции не значительно влияет на общий уровень гормонов, однако такие результаты также могут быть объяснены недостаточной выборкой или чувствительностью метода.

Многочисленные исследования показывают, что стресс ответ имеет мультифокальный характер и индивидуален у каждого отдельного пациента.

Отсутствие фактического различия уровня стресс гормонов непосредственно после операции говорит о происходящих адаптационных процессах организма. Возможно применение мультимодального подхода в целом не отражает достаточной корреляции на уровне гормонального фона в организме при таком объеме оперативного лечения. Однако субъективная оценка пациентов

и их общее состояние показывает значительную разницу при использовании компонентов протокола ускоренного восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В начале 1990-х годов была создана программа периоперационного ведения пациентов, которая объединила в себе многочисленные компоненты, направленные на снижение операционного стресса. Реализация программы осуществляется за счет снижения выраженности патофизиологических реакций организма и уменьшения влияния различных факторов, способствующих развитию послеоперационных осложнений. За последнее десятилетие были разработаны и внедрены в широкую практику программы улучшенного восстановления в плановой хирургии желудочно-кишечного тракта, сосудистой и торакальной хирургии.

В отношении холецистэктомии в ряде работ были изучены отдельные компоненты методов ускоренного восстановления. Большая часть исследований, включенных в несколько метаанализов, оценивали пациентов с низким операционно-анестезиологическим риском, которым выполнялась плановая операция. В литературе имеются отдельные, единичные исследования, изучающие некоторые компоненты протоколов ускоренного восстановления в ургентной хирургии в целом и хирургии острого холецистита в частности. К настоящему моменту представлено мало исследований, изучающих полноценные протоколы ускоренного восстановления в экстренной хирургии.

В проведенном многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании было проанализировано 189 пациентов. Все пациенты были старше 18 лет с подтвержденным диагнозом острого холецистита, классифицированы (Grade 1 и Grade 2) в соответствии Tokyo Guidelines 2013-2018 годов (TG13/18) с операционно-анестезиологическим риском <III по ASA.

Учитывая отсутствие стандартизированных протоколов и особенности ургентной хирургии в исследование были включены следующие компоненты: дооперационное информирование пациента, антибиотикопрофилактика за 30 минут до оперативного вмешательства, применение лапароскопической холецистэктомии, ограниченные показания установки дренажей, использование

минипневмоперитонеума, дополнительное обезболивание (троакарных ран, поддиафрагмального пространства и ложа желчного пузыря), применение антиэметиков в группе риска, ранняя активизация пациентов, ранее питание и пероральная гидратация, отказ от антибиотикотерапии.

В проведенной работе использование минипневмоперитонеума привело к уменьшению частоты развития френикус-симптома в раннем послеоперационном периоде. В основной группе боль в плече и шее разной интенсивности была отмечена в 34,7% случаях. Операция в условиях пониженного давления сопровождалась развитием френикус-симптома значительно реже – 13,6%. Не была увеличена и продолжительность оперативного вмешательства при условии достаточного рабочего пространства.

Проведены исследования, изучившие время введения местного анестетика, место его приложения, различные группы анестетиков и анестетики в сравнении с плацебо. В проведенной работе метод пролонгированной местной анестезии показал свою эффективность в плане снижения послеоперационной боли и необходимости дополнительной анестезии у пациентов основной группы. Пациентам основной группы за сутки, в среднем, проводилось $1,51 \pm 0,9$ инъекций НПВС, а пациентам контрольной группы – $2,33 \pm 0,89$ инъекций ($p < 0,00001$).

Нельзя оставить без внимания продолжающиеся дискуссии о необходимости профилактического дренирования брюшной полости после оперативного вмешательства по поводу ОХ. В результате проведенного анализа, был выявлен выраженный болевой синдром у пациентов с дренажом ($3,38 \pm 0,55$ по ВАШ) в брюшной полости по сравнению с не дренированными пациентами ($2,64 \pm 0,18$ по ВАШ) к концу первых суток после операции. Не было отмечено увеличения количества послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов без страхового дренажа.

Ранняя активизация и начало питания не оказали влияние на время появление первого стула, а также на общий уровень самочувствия.

Применение ЛХЭ, как «золотого стандарта» в лечении ЖКБ в сочетании с компонентами ускоренной реабилитации, в отдельных хирургических центрах,

позволило добиться перевода плановой ЛХЭ в категорию амбулаторных операций. В то же время, продолжительность стационарного лечения пациентов с ОХ составляет в настоящее время более 3-х суток. В проведенной работе, применение протокола ускоренного восстановления позволило сократить продолжительность стационарного лечения без увеличения количества повторных госпитализаций, вызванных осложнениями. Средний послеоперационный койко-день в основной группе составил $37,04 \pm 23,25$ часов ($1,5 \text{ сут} \pm 23,25 \text{ ч}$) в контрольной $55,24 \pm 33,1$ часов ($2,3 \text{ сут} \pm 33,1 \text{ ч}$) [$p < 0,0001$]

При оценке полученных данных, достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений, повторных госпитализаций и обращений за медицинской помощью между группами не было.

До недавнего времени все пациенты после экстренной холецистэктомии получали курс антибиотиков, в настоящее время режимы назначения антибактериальных препаратов пересматриваются. Ряд исследований указывает на достаточность антибиотикопрофилактики. В нашей работе не наблюдалось внутрибрюшных инфекционных осложнений вне зависимости от назначения антибиотиков. Таким образом, антибиотикопрофилактика при ЛХЭ по поводу ОХ, являются достаточно надежной с точки зрения предотвращения инфекционных осложнений.

Возможность 100% реализации протокола была достигнута у 39% пациентов. Такой процент реализации объясняется организационными моментами, связанными с экстренными пациентами, поздним началом операций, а также влиянием анестезиологических препаратов на индивидуальные особенности организма, что не позволяет в полном объеме реализовать отдельные компоненты протокола в раннем послеоперационном периоде.

Отдельно была исследована динамика уровня кортизола и ИЛ-6 в плазме крови с целью оценки уровня периоперационного стресса. Однако по результатам исследования не было обнаружено корреляции концентрации кортизола и ИЛ-6 с уровнем болевого синдрома. Было обнаружено, что уровень ИЛ-6 был достоверно выше референсных значений у всех пациентов в предоперационном периоде, что

свидетельствовало о начавшемся воспалительном процессе. Также выявлено, что уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с осложненными формами острого холецистита. Показатели ИЛ-6 при катаральной форме $6,98 \pm 3,87$ и $39,11 \pm 10,36$ ($p=0,0090$) при флегмонозной форме до операции. Применение компонентов протокола не оказало влияние на концентрацию кортизола в целом. Возможно, применение мультимодального подхода не отражает достаточную динамику на уровне гормонального фона в организме таком объеме оперативного лечения. В свою очередь, оценка на основании шкал показала значительную разницу при использовании компонентов протокола ускоренного восстановления.

Стоит отметить, что стресс в результате хирургического вмешательства имеет сложный характер, состоящий из многочисленных факторов и индивидуален у каждого пациента. На наш взгляд, для нивелирования негативного влияния стресс-ответа, необходим мультимодальный подход, который находит свое применение не только в послеоперационном, но и в периоперационном периоде в целом, что в конечном итоге позволяет максимально снизить возможные патогенные факторы.

ВЫВОДЫ

1. Протокол ускоренного восстановления снижает уровень послеоперационного болевого синдрома, частоту развития френикус-синдрома и диспепсии, что в свою очередь способствует сокращению койко-дня без увеличения числа повторных осложнений и госпитализаций.

2. Уровень ИЛ-6 и кортизола до операции коррелирует со степенью воспаления в желчном пузыре, однако, изменение маркеров в динамике не обладает прогностической и диагностической значимостью.

3. Применение протокола улучшенной реабилитации не увеличивает количество осложнений и госпитализаций в 30-ти дневный срок.

4. Протокол улучшенной реабилитации возможно применять в общехирургическом скорпомощном стационаре. Средний уровень реализации компонентов протокола ускоренного восстановления в стационарах, вошедших в исследование, составил 75%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование лапароскопии низкого давления (8-10 мм рт.ст.) у пациентов с острым холециститом, способствует снижению частоты развития френикус-синдрома.
2. Применение пролонгированной анестезии (троакарных ран, ложе желчного пузыря, поддиафрагмального пространства) снижает количество дополнительного обезболивания в послеоперационном периоде.
3. Использование ограничительной стратегии назначения антибиотикотерапии и дренирования брюшной полости по показаниям (разлитой перитонит, гангренозно-перфоративный холецистит, перипузырный абсцесс, выраженная кровоточивость тканей во время операции) не увеличивает количество послеоперационных осложнений.
4. Для дополнительной оценки степени тяжести воспаления в желчном пузыре, может быть использовано определения уровня ИЛ-6.
5. ЛХЭ рекомендовано выполнять с использованием метода «Критический взгляд на безопасность».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, А.М. Опыт приоритетного использования малоинвазивных холецистэктомий в лечении больных острым холециститом / А. М. Алексеев, А. И. Баранов, В. В. Серебренников [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5622>.
2. Баранов, Г.А. Пневмоперитонеум как фактор хирургической агрессии / Г.А. Баранов, С.Н. Кононенко, Б.В. Харламов [и др.] // Сб. тез. 11-й Моск. межд. конгр. эндоскоп. хир. – Москва, 2007. – С. 39-40.
3. Баранов, Г.А. Применение малоинвазивных операций при остром холецистите (без перитонита) у больных пожилого и старческого возраста / Г.А. Баранов, А.Т. Бронтвейн, Б.В. Харамов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 19-20
4. Бебуришвили, А.Г. Желчная гипертензия и острый холецистит / А. Г. Бебуришвили // 80 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Литтера, 2008. – С. 388-400.
5. Бебуришвили, А.Г. Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит» [Электронный ресурс] / А.Г. Бебуришвили М.И. Прудков, С.А. Совцов [и др.] – Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/123.html>.
6. Бобров, О.Е. Очерки хирургии острого холецистита / О.Е. Бобров, С.И. Хмельницкий, Н.А. Мендель. – Кировоград: «ПОЛИУМ», 2008. – 216 с.
7. Большаков, А.А. Клинико-патофизиологические корреляции операционного стресса при выполнении холецистэктомий [Электронный ресурс] / А.А. Большаков, Н.С. Глаголев, И.И. Зарадей // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15748>.

8. Горский, В.А. Причины формирования грыж после лапароскопической холецистэктомии / В.А. Горский, А.П. Фаллер, Э.Р. Ованесян [и др.] // Альманах клинической медицины. 2007. – № 16. – С. 57-61.
9. Данзанов, Б.С. Хирургический стресс при лечении острого калькулезного холецистита и прогнозирование течения послеоперационного периода / Б.С. Данзанов, Д.Д. Цырендоржиев, В.Е. Хитрихеев [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 2. – С. 23-29.
10. Драпкина О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина, В.Т. Ивашкин // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 436-440.
11. Дробышев, А.С. Возможности лапароскопической холецистэктомии / А.С. Дробышев, А.В. Баранов, О.Н. Ямщиков // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 143-144.
12. Дрожжин, Е.В. Острый холецистит в неотложной абдоминальной хирургии – техника и тактика в эру малоинвазивных технологий / Е.В. Дрожжин, А.А. Зорькин, Н.И. Пономарев [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2009. – № 2(3). – С. 102-105.
13. Екимова, Н.В. К оптимизации клинико-сонографической и биохимической диагностики заболеваний желчного пузыря / Н.В. Екимова, Ю.И. Скворцов, В.Б. Лифшиц [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 607-611.
14. Желчекаменная болезнь. Учебно-методическое пособие / Под ред. заведующего кафедрой хирургических болезней №2 педиатрического факультета РНИМУ, доктора медицинских наук, профессора А.А.Щеголева. – М.: РНИМУ, 2015. – 35 с.
15. Зубрицкий, В.Ф. Дренирование брюшной полости после абдоминальных операций: рациональный взгляд на проблему / В.Ф. Зубрицкий, К.А. Покровский, М.В. Забелин [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 1. – С. 67-70.

16. Катанов, Е.С. Билиарные осложнения после холецистэктомии / Е.С. Катанов, С.А. Анюров, Е.В. Москвичев [и др.] // *Acta medica Eurasica*. – 2016. – № 1. – С. 14-21.
17. Кательницкий, Иг.И. Обоснование выбора метода профилактики тромбоэмболических осложнений при лапароскопических операциях на органах брюшной полости и малого таза [Электронный ресурс] / Иг.И. Кательницкий, М.А. Буриков, И.А. Сокиренко [и др.] // *Электронный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. – 2016. – № 6. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25985>.
18. Климов, А.Е. Выбор оптимального метода лечения больных с синдромом Мириззи / А.Е. Климов, А.Г. Федоров, С.В. Давыдова [и др.] // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2010. – № 1. – С. 130-132.
19. Косаева, С.Б. Современный взгляд на диагностику и лечение острого холецистита у лиц старше 60 лет. Обзор литературы / С.Б. Косаева, М.Ж. Аймагамбетов // *Наука и здравоохранение*. – 2018. – № 2. – С. 148-167.
20. Курбанбаев, О.И. Лапароскопическая холецистэктомия у больных острым и хроническим холециститом / О.И. Курбанбаев, З.А. Туйбаев // *Территория науки*. – 2016. – № 3. – С. 24-27.
21. Мануйлов, А.М. Влияние раннего энтерального питания на клиническое течение в послеоперационном периоде у больных после резекции желудка / А.М. Мануйлов, М.С. Болоков, Б.Н. Гурмиков [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 4. – С. 69-73.
22. Михин, И.В. Желчнокаменная болезнь. Острый холецистит. Учебное пособие / И.В. Михин. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – 86 с.
23. Мухаметшина, Г.А. К вопросу о тромбоэмболии легочной артерии / Г.А. Мухаметшина, Н.Б. Амиров, Э.Б. Фролова [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 67-73.
24. Острый холецистит / А.И. Черепанин, О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, А.П. Поветкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 217 с. – ISBN 978-5-9704-3676-9.

25. Плечев, В.В. Актуальные вопросы профилактики тромбоэмболии легочной артерии / В.В. Плечев, А.А. Бакиров, Д.В. Плечева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 81-83.
26. Попков, О.В. П56 Острый холецистит: учеб.-метод. пособие / О.В. Попков, С.А. Алексеев. – Минск: БГМУ, 2011. – 20 с.
27. Профессор Ю.И. Галлингер. К 75-летию со дня рождения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 10. – С. 136-137.
28. Рыбачков, В.В. Острый холецистит у больных старческого возраста / В.В. Рыбачков, Е.Н. Кабанов, М.И. Лимина // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 57-61.
29. Саганов, В.П. Особенности хирургического лечения острого холецистита у больных сахарным диабетом / В.П. Саганов, Г.Ф. Жигаев, Т.И. Леявина и др // Acta Biomedica Scientifica. – 2008. – № 3. – С. 131.
30. Салахов, Е.К. К вопросу о дренировании брюшной полости / Е.К. Салахов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 671-674.
31. Самохвалов, И.М. Динамика эндокринного ответа при стресс-реакциях в хирургическом лечении калькулезного холецистита / И.М. Самохвалов [и др.] // Вестник Российской военно-мед акад. – 2013. – № 3. – С. 38-42.
32. Семенцов, К.В. Возможности ускоренной реабилитации пациентов после панкреатодуоденальной резекции / К.В. Семенцов, А.В. Санковский, Д.М. Яковлева // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – № 2. – С. 107-115.
33. Славин, Л.Е. Лапароскопическая холецистэктомия / Л.Е. Славин // Практическая медицина. – 2010. – № 41. – С. 30-35.
34. Степанов, Ю.А. Анализ осложнений лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите / Ю.А. Степанов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 3-4. – С. 174-178.
35. Сулимов, В.А. Российские данные международного Регистра endorse, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской

помощи / В.А. Сулимов, С.М. Головина, Н.П. Дубровная [и др.] // РФК. – 2008. – № 3. – С. 6-16.

36. Тарасенко, С.В. Eras – современная концепция ведения хирургических больных. Собственный опыт / С.В. Тарасенко, А.Ю. Богомолов, О.В. Зайцев [и др.] // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2016. – № 3. – С. 67-71.

37. Токин, А.Н. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом / А.Н. Токин, А.А. Чистяков, Л.А. Мамалыгина [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2008. – № 11. – С. 26-30.

38. Трусов, В.В. Клинико-функциональные особенности течения хронического бескаменного холецистита у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Трусов, М.Л. Данилова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 178-179.

39. Уханов, А.П. Применение лапароскопической холецистэктомии в лечении желчнокаменной болезни и острого холецистита у больных сахарным диабетом / А.П. Уханов, А.Н. Афанасьев, Г.Л. Чарчян [и др.] // Вестник НовГУ. – 2013. – № 71. – С. 59-59.

40. Фомов, Г.В. Новый взгляд на профилактику осложнений при лапароскопической холецистэктомии / Г.В. Фомов, А.С. Мухин, Г.И. Подолинный [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 79-83.

41. Фомов, Г.В. Фенотипические маркеры аномалий анатомии треугольника Кало / Г.В. Фомов, А.С. Мухин, Г.И. Подолинный [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 58-82.

42. Хаджибаев, А. М. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите: осложнения и пути их профилактики / А. М. Хаджибаев, Ш. К. Атаджанов, А. М. Хожибаева [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 1. – С. 19-24.

43. Хациев, Б.Б. Ускоренная реабилитация пациентов после бариатрических операций современный подход / Б.Б. Хациев, А.Н. Кузьминов, Ю.И. Яшков [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 4. – С. 12-17.

44. Хирургические болезни: учебник: в 2 т. / В.С. Савельев [и др.]; под общ. ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2005.
45. Чикова, Е.Д. Гормональный ответ на лапароскопическую холецистэктомию / Е.Д. Чикова, Г.А. Цветовская, А.Ю. Патрушев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 10. – С. 50-51.
46. Abbasoğlu, O. Prevention and acute management of biliary injuries during laparoscopic cholecystectomy: Expert consensus statement / O. Abbasoğlu [et al.] // Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi. – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 300-305.
47. Andersen, H.K. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database of Systematic Reviews / H.K. Andersen, S.J. Lewis, S. Thomas. – John Wiley and Sons Ltd., 2006.
48. Ansaloni, L. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni [et al.] // World journal of emergency surgery. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 25.
49. Antoniou, S.A. Meta-analysis of laparoscopic vs open cholecystectomy in elderly patients / S. A. Antoniou [et al.] // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – Vol. 20, № 46. – P. 17626-17634.
50. Antoniou, S. Routine versus no drain placement after elective laparoscopic cholecystectomy: meta-analysis of randomized controlled trials / S. A. Antoniou [et al.] // Minerva Chir. – 2014. – Vol. 69, № 3. – P. 185-194.
51. Asai, K. Bacteriological analysis of bile in acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines / K. Asai [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 476-486.
52. Asai, K. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery associated with the severity characteristics according to the Tokyo guidelines / K. Asai [et al.] // Surgery today. – 2014. – Vol. 44, № 12. – P. 2300-2304.
53. Asher, R. A. J. Dangers of going to bed / R. A. J. Asher [et al.] // British Medical Journal. – 1947. – Vol. 2, № 4536. – P. 967-968.

54. Banz, V. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy / V. Banz [et al.] // *Annals of surgery*. – 2011. – Vol. 254, № 6. – P. 964-970.
55. Barlow, R. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection / R. Barlow [et al.] // *Clinical nutrition*. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 560-566.
56. Baudrand, R. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders / R. Baudrand, A. Vaidya // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 143-149.
57. Bergeron, E. Dropped gallstones causing transdiaphragmatic migration and thoracic empyema / E. Bergeron [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 84, № 5. – P. 1760-1762.
58. Bignell, M. Assessment of cosmetic outcome after laparoscopic cholecystectomy among women 4 years after laparoscopic cholecystectomy: is there a problem? / M. Bignell [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2011. – Vol. 25, № 8. – P. 2574-2577.
59. Bisgaard, T. Early oral feeding after elective abdominal surgery- what are the issues? / T. Bisgaard, H. Kehlet // *Nutrition*. – 2002. – Vol. 18, № 11-12. – P. 944-948.
60. Boddy, A.P. The effect of intraperitoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis / A. P. Boddy, S. Mehta, M. Rhodes // *Anesthesia & Analgesia*. – 2006. – Vol. 103, № 3. – P. 682-688.
61. Brooks, K.R. No need to wait: an analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database / K. R. Brooks [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. 167-174.
62. Bunting, D.M. Port-site hernia following laparoscopic cholecystectomy / D. M. Bunting [et al.] // *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 490-497.

63. Cao, A.M. Early cholecystectomy is superior to delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis / A. M. Cao, G. D. Eslick, M. R. Cox // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 848-857.
64. Casillas, R.A. Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis / R. A. Casillas, S. Yegiyants, J. C. Collins // *Archives of surgery*. – 2008. – Vol. 143, № 6. – P. 533-537.
65. Choi, G.J. Effect of intraperitoneal local anesthetic on pain characteristics after laparoscopic cholecystectomy / G. J. Choi [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 47. – P. 13386-13395.
66. Chong, V.H. Iatrogenic biliary stone / V. H. Chong // *Surgical technology international*. – 2005. – Vol. 14. – P. 147-155.
67. Chowbey, P.K. The management of Mirizzi syndrome in the laparoscopic era / P. K. Chowbey [et al.] // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2000. – Vol. 10, № 1. – P. 11-14.
68. Coccolini, F. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis / F. Coccolini [et al.] // *International journal of surgery*. – 2015. – Vol. 18. – P. 196-204.
69. Cortisol [Electronic resource]: The Editors of Encyclopaedia Britannica // *Encyclopædia Britannica*, 2017. – Mode of access: <https://www.britannica.com/search?query=Cortisol>.
70. Darkahi, B. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in cholecystectomy: a prospective population-based study of 1171 cholecystectomies / B. Darkahi [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47, № 10. – P. 1242-1246.
71. De Almeida, E.P. M. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial / E. P. M. De Almeida [et al.] // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 119, № 5. – P. 900-907.
72. De Mestral, C. A population-based analysis of the clinical course of 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy / C. De Mestral

[et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. 26-31.

73. De Santibañes, M. Extended antibiotic therapy versus placebo after laparoscopic cholecystectomy for mild and moderate acute calculous cholecystitis: a randomized double-blind clinical trial / M. De Santibañes [et al.] // Surgery. – 2018. – Vol. 164, № 1. – P. 24-30.

74. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J. P. Desborough // British journal of anaesthesia. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 109-117.

75. Dissanaïke, S. Effect of immediate enteral feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections / S. Dissanaïke [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2008. – Vol. 207, № 5. – P. 690-697.

76. Duca, S. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations / S. Duca [et al.] // Hpb. – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 152-158.

77. Epstein, N.E. A review article on the benefits of early mobilization following spinal surgery and other medical/surgical procedures / N. E. Epstein // Surgical neurology international. – 2014. – Vol. 5, № Suppl 3. – P. S66-S73.

78. Erol, D.D. The diagnosis and early treatment of acute hemorrhagic shock after laparoscopic cholecystectomy / D. D. Erol, C. Polat, O. San // Internet J Anaesthesiol. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 9.

79. Eskicioglu, C. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials / C. Eskicioglu // Journal of gastrointestinal surgery. – 2009. – Vol. 13, № 12. – P. 2321-2329.

80. Fajardo, R. Cost-effectiveness of laparoscopic versus open cholecystectomy / R. Fajardo [et al.] // Biomedica. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 514-524.

81. Fearon, K. C. H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection / K. C. H. Fearon // Clinical nutrition. – 2005. – Vol. 24, № 3. – P. 466-477.

82. Fearon, K. C. H. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery / K. C. H. Fearon, R. Luff // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2003. – Vol. 62, № 4. – P. 807-811.
83. Festi, D. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project) / D. Festi [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2008. – Vol. 14, № 34. – P. 5282-5289.
84. Fitzgerald, J. E. F. Systematic review and meta-analysis of chewing-gum therapy in the reduction of postoperative paralytic ileus following gastrointestinal surgery / J. E. F. Fitzgerald, I. Ahmed // *World journal of surgery*. – 2009. – Vol. 33, № 12. – P. 2557-2566.
85. Fowler, R. S. Cholecystectomy without drainage / R. S. Fowler // *Annals of surgery*. – 1931. – Vol. 93, № 3. – P. 745-748.
86. Geiger, T. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo / T. Geiger [et al.] // *European journal of immunology*. – 1988. – Vol. 18, № 5. – P. 717-721.
87. Gelbard, R. Effect of delaying same-admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes / R. Gelbard [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 74-78.
88. Girometti, R. Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography / R. Girometti [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2010. – Vol. 83, № 988. – P. 351-361.
89. Goldberg, I. M. Cholecystectomy with and without surgical drainage / I. M. Goldberg [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 1975. – Vol. 130, № 1. – P. 29-32.
90. Gomi, H. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis / H. Gomi [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 60-70.
91. Graves, E.J. 1995 Summary: National Hospital Discharge Survey. Advance data from vital and health statistics; no. 291 / E.J. Graves, M.F. Owings. – National Center of Health Statistics, 1997.

92. Gupta, V. Role for laparoscopy in the management of bile duct injuries / V. Gupta, S. Jayaraman // *Canadian Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 60, № 5. – P. 300-304.
93. Gupta, A. Local anaesthesia for pain relief after laparoscopic cholecystectomy – a systematic review / A. Gupta [et al.] // *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 275-292.
94. Gupta, R. Evaluation of gastroesophageal reflux after laparoscopic cholecystectomy using combined impedance-pH monitoring / R. Gupta [et al.] // *Tropical Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 222-226.
95. Gurusamy, K.S. Intraperitoneal local anaesthetic instillation versus no intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy / K. S. Gurusamy [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014, № 3. – P. CD007337.
96. Gurusamy, K.S. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy / K. S. Gurusamy, J. Vaughan, B. R. Davidson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014, № 3. – P. CD006930.
97. Gutt, C.N. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304) / C. N. Gutt [et al.] // *Annals of surgery*. – 2013. – Vol. 258, № 3. – P. 385-393.
98. Halldestam, I. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones / I. Halldestam [et al.] // *British journal of surgery*. – 2004. – Vol. 91, № 6. – P. 734-738.
99. Halldin, M.M. Metabolism and excretion of ropivacaine in humans / M. M. Halldin [et al.] // *Drug metabolism and disposition*. – 1996. – Vol. 24, № 9. – P. 962-968.
100. Helle, M. Interleukin 6 is involved in interleukin 1 – induced activities / M. Helle [et al.] // *European journal of immunology*. – 1988. – Vol. 18, № 6. – P. 957-959.
101. Hoffmann, H. Fast-track surgery–conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after

surgery / H. Hoffmann, C. Kettelhack // European Surgical Research. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 24-34.

102. Hong, T. Choledochoduodenal fistula caused by migration of endoclip after laparoscopic cholecystectomy / T. Hong [et al.] // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – Vol. 20, № 16. – P. 4827-4829.

103. Hua, J. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis / J. Hua [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 208, № 1. – P. 143-150.

104. Huiku, M. Assessment of surgical stress during general anaesthesia / M. Huiku [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2007. – Vol. 98, № 4. – P. 447-455.

105. Hussain, A. Difficult laparoscopic cholecystectomy: current evidence and strategies of management / A. Hussain [et al.] // Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 211-217.

106. Indar, A. A. Acute cholecystitis / A. A. Indar, I. J. Beckingham // Bmj. – 2002. – Vol. 325, № 7365. – P. 639-643.

107. Iwashita, Y. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? / Y. Iwashita [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2017. – Vol. 24, № 11. – P. 591-602.

108. Joffe, Y. Application of principles of «fast track» surgery in treatment of calculous cholecystitis / Y. Joffe [et al.] // Klinichna khirurhiia. – 2015, № 3. – P. 5-8.

109. Johner, A. Cost utility of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / A. Johner, A. Raymakers, S. M. Wiseman // Surgical endoscopy. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 256-262.

110. Kole, W. Experience with the drainageless ideal cholecystectomy / W. Kole [et al.] // Langenbecks Archiv fur Chirurgie. – 1969. – Vol. 324, № 4. – P. 307-314.

111. Kahokehr, A. Intraperitoneal use of local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials /

A. Johner, A. Raymakers, S. M. Wiseman // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 637-656.

112. Kapoor, V. K. Bile duct injury repair: when? what? who? / V. K. Kapoor // Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 476-479.

113. Karamanos, E. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis / E. Karamanos [et al.] // World journal of surgery. – 2013. – Vol. 37, № 10. – P. 2257-2264.

114. Kaur, N. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis / N. Kaur, M. K. Gupta, V. R. Minocha // World journal of surgery. – 2005. – Vol. 29, № 8. – P. 1023-1027.

115. Keus, F. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis / F Keus. [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, № 4. – P. CD006231.

116. Khoo, B. Redefining the stress cortisol response to surgery / B. Khoo [et al.] // Clinical endocrinology. – 2017. – Vol. 87, № 5. – P. 451-458.

117. Kiriyaama, S. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines / S. Kiriyaama [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 548-556.

118. Ko-iam, W. Combination of etoricoxib and low-pressure pneumoperitoneum versus standard treatment for the management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial / W. Ko-iam [et al.] // Surgical endoscopy. – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 4800-4808.

119. Krog, A. H. Perioperative humoral stress response to laparoscopic versus open aortobifemoral bypass surgery / A. H. Krog [et al.] // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2017. – Vol. 77, № 2. – P. 83-92.

120. Langenbuch, C. Ein fall von exstirpation der gallenblase wegen chronischer cholelithiasis. Heilung / C. Langenbuch [et al.] // Berliner Klinische Wochenschrift. – 1882. – Vol. 19. – P. 725-727.

121. Lassen, K. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations / K. Lassen [et al.] // Archives of surgery. – 2009. – Vol. 144, № 10. – P. 961-969.
122. Lassen, K. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Lassen [et al.] // World journal of surgery. – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 240-258.
123. Lau, H. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / H. Lau [et al.] // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 82-87.
124. Launay-Savary, M. V. Evidence-based analysis of prophylactic abdominal drainage / M. V. Launay-Savary, K. Slim // Annales de chirurgie. – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 302-305.
125. Ledowski, T. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels / T. Ledowski [et al.] // Anaesthesia. – 2010. – Vol. 65, № 10. – P. 1001-1006.
126. Lee, S. W. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis / S. W. Lee [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 879-884.
127. Li, T. F. Epidural sustained release ropivacaine prolongs anti-allodynia and anti-hyperalgesia in developing and established neuropathic pain / T. F. Li, H. Fan, Y. X. Wang // PloS one. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. e0117321.
128. Liang, X. Enhanced recovery care versus traditional care after laparoscopic liver resections: a randomized controlled trial / X. Liang [et al.] // Surgical endoscopy. – 2018. – P. 1-12.
129. Lindberg, F. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature / F. Lindberg, D. Bergqvist, I. B. Rasmussen // Surgical laparoscopy & endoscopy. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 324-331.
130. Lirussi, F. Gallstone disease in an elderly population: the Silea study / F. Lirussi [et al.] // European journal of gastroenterology & hepatology. – 1999. – Vol. 11, № 5. – P. 485-491.

131. Liu, X. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Liu [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112062.

132. Ljunggren, S. Accuracy and precision of commonly used methods for quantifying surgery-induced insulin resistance: Prospective observational study / S. Ljunggren, T. Nyström, R. G. Hahn // European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 110-116.

133. Ljungqvist, O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading / O. Ljungqvist // Best practice & research Clinical anaesthesiology. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 401-409.

134. Lledó, J. B. Outpatient laparoscopic cholecystectomy. A new gold standard for cholecystectomy? / J. B. Lledó [et al.] // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2006. – Vol. 98, № 1. – P. 14-24.

135. Lundström, P. Effectiveness of prophylactic antibiotics in a population-based cohort of patients undergoing planned cholecystectomy / P. Lundström [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 329-334.

136. Madan, A. K. How early is early laparoscopic treatment of acute cholecystitis? / A. K. Madan [et al.] // The American journal of surgery. – 2002. – Vol. 183, № 3. – P. 232-236.

137. Madsen, M. V. Postoperative shoulder pain after laparoscopic hysterectomy with deep neuromuscular blockade and low-pressure pneumoperitoneum: a randomised controlled trial / M. V. Madsen [et al.] // European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 341-347.

138. Mases, A. Injury to the abdominal aorta during laparoscopic surgery: an unusual presentation / A. Mases [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2000. – Vol. 91, № 3. – P. 561-562.

139. Meena, R. K. A comparative study of intraperitoneal ropivacaine and bupivacaine for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial / R. K. Meena [et al.] // Anaesthesia, Pain & Intensive Care. – 2019. – P. 295-302.

140. Misawa, T. Analysis of bile duct injuries (Stewart-Way classification) during laparoscopic cholecystectomy / T. Misawa [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 427-434.
141. Miura, F. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines / F. Miura [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 27-34.
142. Mortensen, K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy / K. Mortensen [et al.] // British Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 101, № 10. – P. 1209-1229.
143. Murphy, M. M. Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: surgeon, hospital, or patient? / M. M. Murphy [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2010. – Vol. 211, № 1. – P. 73-80.
144. Nagorni, E. A. Post-laparoscopic cholecystectomy Mirizzi syndrome induced by polymeric surgical clips: a case report and review of the literature / E. A. Nagorni [et al.] // Journal of medical case reports. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 135.
145. Nanavati, A. J. A comparative study of 'fast-track' versus traditional peri-operative care protocols in gastrointestinal surgeries / A. J. Nanavati, S. Prabhakar // Journal of gastrointestinal surgery. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 757-767.
146. Nathan, C. F. Secretory products of macrophages / C. F. Nathan [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1987. – Vol. 79, № 2. – P. 319-326.
147. Neudecker, J. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery / J. Neudecker [et al.] // Surgical endoscopy. – 2002. – Vol. 16, № 7. – P. 1121-1143.
148. Nguyen, N. T. Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass / N. T. Nguyen [et al.] // Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 285-290.
149. Nijsten, M. W. N. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses / M. W. N. Nijsten [et al.] // The Lancet. – 1987. – Vol. 330, № 8564. – P. 921.

150. Noblett, S. E. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial / S. E. Noblett [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2006. – Vol. 8, № 7. – P. 563-569.
151. Ohta, M. Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese institute / M. Ohta [et al.] // *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 65-70.
152. Okamoto, K. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis / K. Okamoto [et al.] // *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 55-72.
153. Orlando, R. Laparoscopic cholecystectomy: a statewide experience / R. Orlando [et al.] // *Archives of Surgery*. – 1993. – Vol. 128, № 5. – P. 494-499.
154. Özdemir-van Brunschot, D. M. D. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review / D. M. D. Özdemir-van Brunschot [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 2049-2065.
155. Papi, C. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis / C. Papi [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99, № 1. – P. 147-155.
156. Pasquali, S. Meta-analysis of perioperative antibiotics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / S. Pasquali [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 103, № 1. – P. 27-34.
157. Pearse, R. M. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom / R. M. Pearse [et al.] // *Critical care*. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R81.
158. Pei, X. U. Epidemiology of gallstone in Nanjing City in China / X. U. Pei [et al.] // *Chinese Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 25, № 11. – P. 928-928.
159. Petrowsky, H. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses / H. Petrowsky [et al.] // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 240, № 6. – P. 1074-1085.

160. Philips, P. A. Abdominal access complications in laparoscopic surgery / P. A. Philips, J. F. Amaral // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2001. – Vol. 192, № 4. – P. 525-536.
161. Picchio, M. Meta-analysis of drainage versus no drainage after laparoscopic cholecystectomy / M. Picchio [et al.] // *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. e2014.00242.
162. Pulvirenti, E. Increased rate of cholecystectomies performed with doubtful or no indications after laparoscopy introduction: a single center experience / E. Pulvirenti [et al.] // *BMC surgery*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 17.
163. Pupelis, G. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis / G. Pupelis [et al.] // *Nutrition*. – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 91-94.
164. Quiney, N. Survival after emergency general surgery: what can we learn from enhanced recovery programmes? / N. Quiney [et al.] // *World journal of surgery*. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1283-1287.
165. Rafiq, M. S. Scar pain, cosmesis and patient satisfaction in laparoscopic and open cholecystectomy / M. S. Rafiq, M. M. Khan // *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 216-219.
166. Ragozzino, A. Intra-Hepatic spillage of gallstones as a late complication of laparoscopic cholecystectomy: MR imaging findings / A. Ragozzino [et al.] // *Polish journal of radiology*. – 2016. – Vol. 81. – P. 322-324.
167. Reshetnyak, V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis / V. I. Reshetnyak // *World Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 18-34.
168. Riall, T. S. Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost / T. S. Riall [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2010. – Vol. 210, № 5. – P. 668-677.
169. Rogers, L. J. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer / L. J. Rogers

[et al.] // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2018. – Vol. 155, № 4. – P. 1843-1852.

170. Ros, A. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study / A. Ros [et al.] // Annals of surgery. – 2001. – Vol. 234, № 6. – P. 741-749.

171. Russo, M. W. Digestive and liver diseases statistics, 2004 / M. W. Russo [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 5. – P. 1448-1453.

172. Sandhu, T. Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial / T. Sandhu [et al.] // Surgical endoscopy. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 1044-1047.

173. Sari, R. The effects of laparoscopic cholecystectomy operation on C-reactive protein, hormones, and cytokines / R. Sari, A. Sevinc // Journal of endocrinological investigation. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 106-110.

174. Sarli, L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy / L. Sarli [et al.] // British journal of surgery. – 2000. – Vol. 87, № 9. – P. 1161-1165.

175. Sato, H. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery / H. Sato [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 9. – P. 4338-4344.

176. Schäfer, M. A nation's experience of bleeding complications during laparoscopy / M. Schäfer, M. Lauper, L. Krähenbühl // The American journal of surgery. – 2000. – Vol. 180, № 1. – P. 73-77.

177. Scioscia, M. Randomized trial on fast track care in colorectal surgery for deep infiltrating endometriosis / M. Scioscia [et al.] // Journal of minimally invasive gynecology. – 2017. – Vol. 24, № 5. – P. 815-821.

178. Selye, H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions / H. Selye // Canadian Medical Association Journal. – 1976. – Vol. 115, № 1. – P. 53-56.

179. Servetus, M. Christianismi Restitutio and Other Writings / M. Servetus; trans. C.D. O'Malley. – Birmingham. The Classics of Medicine Library, 1989. – 115 p.

180. Shaffer, E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century? Current Gastroenterology Report / E. A. Shaffer. – Current Science Ltd., 2005.

181. Shah, J. N. Early feeding and discontinuation of intravenous fluid after laparoscopic cholecystectomy / J. N. Shah [et al.] // Journal of Nepal Health Research Council. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 28-31.

182. Shamim, M. Routine sub-hepatic drainage versus no drainage after laparoscopic cholecystectomy: open, randomized, clinical trial / M. Shamim // Indian Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 22-27.

183. Sharan, R. Intraperitoneal instillation of bupivacaine and ropivacaine for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy / R. Sharan [et al.] // Anesthesia, essays and researches. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 377-380.

184. Shinya, S. The impact of the Japanese clinical guidelines on the clinical management of patients with acute cholecystitis / S. Shinya, Y. Yamashita, T. Takada // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 611-619.

185. Shivhare, P. A prospective randomized trial to study the effect of intraperitoneal instillation of ropivacaine in postoperative pain reduction in laparoscopic cholecystectomy / P. Shivhare [et al.] // Journal of Minimally Invasive Surgical Sciences. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 12-16.

186. Simon, M. J. G. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine / M. J. G. Simon [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2002. – Vol. 94, № 5. – P. 1325-1330.

187. Singla, S. Pain management after laparoscopic cholecystectomy-a randomized prospective trial of low pressure and standard pressure pneumoperitoneum / S. Singla, G. Mittal, R. K. M. Raghav // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 92-94.

188. Siotos, C. The impact of fast track protocols in upper gastrointestinal surgery: a meta-analysis of observational studies / C. Siotos [et al.] // The Surgeon. – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 183-192.

189. Spanjersberg, W. R. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery / W. R. Spanjersberg [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011, № 2. – P. CD007635.
190. Stinton, L. M. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer / L. M. Stinton, E. A. Shaffer // Gut and liver. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 172-187.
191. Stinton, L. M. Epidemiology of gallstones / L. M. Stinton, R. P. Myers, E. A. Shaffer // Gastroenterology Clinics. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 157-169.
192. Stone, H. H. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery / H. H. Stone [et al.] // Annals of surgery. – 1976. – Vol. 184, № 4. – P. 443-452.
193. Strasberg, S. M. Acute calculous cholecystitis / S. M. Strasberg [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 26. – P. 2804-2811.
194. Sureka, B. Review of imaging in post-laparoscopy cholecystectomy complications / B. Sureka, A. Mukund // The Indian journal of radiology & imaging. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 470-481.
195. Tayrose, G. Rapid mobilization decreases length-of-stay in joint replacement patients / G. Tayrose [et al.] // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. – 2013. – Vol. 71, № 3. – P. 222-226.
196. Thorell, A. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations / A. Thorell [et al.] // World journal of surgery. – 2016. – Vol. 40, № 9. – P. 2065-2083.
197. Thorell, A. Insulin resistance: a marker of surgical stress / A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 69-78.
198. Thorell, A. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation / A. Thorell [et al.] // The European journal of surgery= Acta chirurgica. – 1996. – Vol. 162, № 3. – P. 187-191.
199. Trevino, C. M. Cost effectiveness of a fast-track protocol for urgent laparoscopic cholecystectomies and appendectomies / C. M. Trevino [et al.] // World journal of surgery. – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. 856-862.

200. Uchida, I. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique / I. Uchida [et al.] // British journal of surgery. – 1988. – Vol. 75, № 6. – P. 557-562.
201. Vilos, G. A. Electrosurgical generators and monopolar and bipolar electrosurgery / G. A. Vilos, C. Rajakumar // Journal of minimally invasive gynecology. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 279-287.
202. Wallace, D. H. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy / D. H. Wallace [et al.] // British journal of surgery. – 1997. – Vol. 84, № 4. – P. 455-458.
203. Watanabe, Y. Surgeons have knowledge gaps in the safe use of energy devices: a multicenter cross-sectional study / Y. Watanabe [et al.] // Surgical endoscopy. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 588-592.
204. Willcutts, K. F. Early oral feeding as compared with traditional timing of oral feeding after upper gastrointestinal surgery / K. F. Willcutts [et al.] // Annals of surgery. – 2016. – Vol. 264, № 1. – P. 54-63.
205. Williams, C. B. Drainage following cholecystectomy / C. B. Williams, D. S. Halpin, A. J. S. Knox // British Journal of Surgery. – 1972. – Vol. 59, № 4. – P. 293-296.
206. Wills, V. L. Pain after laparoscopic cholecystectomy / V. L. Wills, D. R. Hunt // British Journal of Surgery. – 2000. – Vol. 87, № 3. – P. 273-284.
207. Wilmore, D. W. Management of patients in fast track surgery / D. W. Wilmore, H. Kehlet // Bmj. – 2001. – Vol. 322, № 7284. – P. 473-476.
208. Wolfe, B. M. Laparoscopic cholecystectomy: a remarkable development / B. M. Wolfe, B. Gardiner, C. F. Frey // Jama. – 2015. – Vol. 314, № 13. – P. 1406-1406.
209. Wu, J. X. Can it wait until morning? A comparison of nighttime versus daytime cholecystectomy for acute cholecystitis / J. X. Wu [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 208, № 6. – P. 911-918.

210. Wubben, I. Equipment-related incidents in the operating room: an analysis of occurrence, underlying causes and consequences for the clinical process / I. Wubben [et al.] // Qual Saf Health Care. – 2010. – Vol. 19, № 6. – P. 64.

211. Xu, X. Enhanced recovery after surgery for pancreaticoduodenectomy: Review of current evidence and trends / X. Xu [et al.] // International Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 50. – P. 79-86.

212. Yasir, M. Evaluation of post operative shoulder tip pain in low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy / M. Yasir [et al.] // the surgeon. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 71-74.

213. Yokoe, M. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines / M. Yokoe [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 578-585.

214. Yokoe, M. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 35-46.

215. Zafar, S. N. Optimal time for early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / S. N. Zafar [et al.] // JAMA surgery. – 2015. – Vol. 150, № 2. – P. 129-136.

Приложение А

Памятка пациента

ЛЕГКИЙ ПУТЬ К ВЫЗДОРОВЛЕНИЮ

ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА



ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С
ЭТИМ БУКЛЕТОМ!

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Информация в этом буклете предназначена для образовательных целей. Буклет не может заменить консультации вашего лечащего врача или оперирующего хирурга. Пожалуйста, при возникновении любых вопросов, обратитесь непосредственно к медицинскому персоналу или по контактными телефонам, которые вы найдете на последней странице этой брошюры.

Вам предстоит хирургическая операция и послеоперационное восстановление по протоколу ускоренной реабилитации FAST-track (ФАСТ трек – «быстрый путь»)

Этот буклет является частью Вашей образовательной программы.

ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ

- ✓ Вам необходимо иметь паспорт и медицинский полис
- ✓ Позвоните родственникам или друзьям и сообщите о предстоящей операции
- ✓ Попросите привезти Вам легкую пищу на первый день после операции (детское питание, обезжиренные йогурты, кисель, компот, нежирный бульон, бананы, киви, минеральную воду без газа), храните продукты в холодильнике
- ✓ Сообщите хирургу о возможных аллергических реакциях
- ✓ Сообщите хирургу об имевшихся операциях на животе и лекарствах, которые вы пьете
- ✓ Мы настоятельно рекомендуем Вам отказаться от курения во время нахождения в клинике и в течение 3 недель после выписки
- ✓ Вам следует отказаться от приема жидкости минимум за 2 часа до операции
- ✓ Если операция назначена на утро следующего дня выпейте на ночь 800 мл сладкого чая или сока



НАРКОЗ

Вам предстоит операция под общим наркозом. Это означает, что все время вмешательства вы будете спать и не чувствовать боли. Во время наркоза будут применяться лекарственные препараты и методики проведения анестезии, которые минимизируют неприятные ощущения при восстановлении сознания. Вам также будет выполнено дополнительное обезболивание области операции.

Сколько времени я проведу в больнице?

В случае несложного течения послеоперационного периода время нахождения в клинике зависит от нескольких факторов и обычно составляет от нескольких часов до 1-3 дней. Врач будет контролировать вашу активность и состояние в том числе по записям в вашем ДНЕВНИКЕ, не забывайте его заполнять!

ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Вас переведут в палату хирургического отделения или отделение анестезиологии для кратковременного наблюдения.



Врачи послеоперационного восстановления помогут Вам вернуться к привычной деятельности и состоянию здоровья в кратчайшие сроки. Для скорейшей выписки из стационара нам важно Ваше сотрудничество!



Лежание в кровати без движения вызывает множество проблем: воспаление легких, образование тромбов, нарушения в работе кишечника, атрофию мышц – все эти процессы замедляют восстановление. Рекомендации по двигательной активности вы найдете НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

- Попробуйте сесть в кровати через 1 час после операции
- Через 2 часа после операции вам нужно будет встать с кровати
- Находитесь в кровати как можно меньше времени: для профилактики образования тромбов и ускорения восстановления функции кишечника в первые сутки после операции Вам нужно минимум 6 часов провести вне палаты
- Возможно, Вам потребуется выполнить несколько простых физических упражнений по назначению врача



КОНТРОЛЬ БОЛИ

Вам проведено дополнительное обезболивание области операционного вмешательства анестетиками длительного действия для того, чтобы вы не чувствовали боли после операции или она была незначительной. Если Вы почувствуете боль средней интенсивности (**более 4 баллов по шкале на следующей странице**) Вы можете обратиться к медицинскому персоналу для дополнительного обезболивания.

Боль терпеть не нужно!

ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА БОЛИ



Это шкала боли, используйте ее для оценки уровня боли и ведения записей в ДНЕВНИКЕ. Заносите уровень боли в баллах сразу после операции и каждые 2 часа в последующем, отмечая время. Если Вам делали обезболивающий укол, также отметьте это в ДНЕВНИКЕ

Приложение Б

Таблица Б.1 – Система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system)

Классификация	Определение	Примеры
ASA I	Здоровый пациент	Здоровый, не курящий, мало употребляющий алкоголь.
ASA II	Пациент с легким системным заболеванием	Легкие заболевания только без существенных функциональных ограничений. Курильщик, социальный алкоголик, беременная, ожирение (<30 ИМТ <40), компенсированный сахарный диабет, контролируемая артериальная гипертензия, легкие заболевания дыхательной системы.
ASA III	Пациент с тяжелым системным заболеванием	Значимые ограничения функциональной активности. Плохо контролируемая артериальная гипертензия или субкомпенсированный сахарный диабет, ХОБЛ, патологическое ожирение (ИМТ ≥ 40), активный гепатит, алкогольная зависимость или злоупотребление алкоголем, имплантированный кардиостимулятор, умеренное снижение фракции сердечного выброса, хроническая почечная недостаточность, требующая регулярного прохождения гемодиализа по расписанию. В анамнезе (более 3 мес.) инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца или стентирование.

ASA IV	Пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни	Инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца или стентирование, текущая ишемия миокарда или тяжелая дисфункция клапанов сердца, резкое снижение фракции выброса, сепсис, ДВС-синдром, острая или хроническая почечная недостаточность, при не регулярном прохождении гемодиализа.
ASA V	Умиравший пациент. Операция по жизненным показаниям.	Разрыв аневризмы аорты, тяжелая политравма, внутричерепное кровоизлияние, острая ишемия кишечника при сопутствующей выраженной кардиальной патологии или полиорганной недостаточности.
ASA VI	Констатирована смерть мозга, органы удаляются для донорских целей.	
Добавление буквы «Е» обозначает неотложность хирургического вмешательства. Чрезвычайная ситуация определяется как существующая, когда задержка в лечении пациента приведет к значительному увеличению угрозы для жизни.		

Приложение В

Дневник пациента (лицевая сторона)

Дневник пациента (лицевая сторона)

ФИО: _____

Дата операции: _____

Дата рождения: _____

Номер телефона: _____

Оцените уровень вашей боли
через **час** после операции

Оцените уровень вашей боли
через **6-8** часов после операции

Оцените уровень вашей боли
через **12** часов после операции

Оцените уровень вашей боли
через **24** часа после операции

Оцените уровень вашей боли через час после операции										Оцените уровень вашей боли через 6-8 часов после операции										Оцените уровень вашей боли через 12 часов после операции										Оцените уровень вашей боли через 24 часа после операции									
Боль нет										Боль нет										Боль нет										Боль нет									
1										1										1										1									
2										2										2										2									
3										3										3										3									
4										4										4										4									
5										5										5										5									
6										6										6										6									
7										7										7										7									
8										8										8										8									
9										9										9										9									
10										10										10										10									
не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль	не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль	не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль	не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль	не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль	не болит	умеренная боль	сильная боль	очень сильная боль																

Right		Left		Right		Left		Right		Left		Right		Left		Right		Left	

Защитруйте область, в которой Вы испытываете боль

Приложение Г
Дневник пациента (обратная сторона)

1. Первый прием воды (дата, время)

2. Первый подъем с кровати (дата, время)

3. Первый прием пищи (дата, время)

4. Количество обезболивающих уколов

5. Первый стул (дата, время)

6. Температура (дата, время)

7. Боль в плече (да/нет, если да, то как сильно)

8. Наличие тошноты, рвоты (если да, то сколько) (дата, время)

Ваши комментарии: