

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2021 г

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член – корреспондент РАН

Сажин Александр Вячеславович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Ярцев Петр Андреевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, заведующий отделением

Доктор медицинских наук, профессор

Панченков Дмитрий Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии и хирургических технологий, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. (Stinton L.M. с соавт., 2010). В настоящее время частота встречаемости ЖКБ составляет 5-25% у взрослого населения и чаще носит бессимптомный характер (Halldestam I. с соавт., 2004). Количество диагностированных желчных камней увеличивается с возрастом, так у пациентов в возрасте старше 60 лет конкременты выявляются в 20-30% случаев (Lirussi F. с соавт., 1999; Festi D. с соавт., 2008), и увеличивается до 80% у лиц в возрасте старше 90 лет (Watanabe Y. с соавт., 2016).

В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является «золотым стандартом» в лечении симптоматической ЖКБ и острого калькулезного холецистита (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% (Pulvirenti E. с соавт., 2013). ЛХЭ может быть выполнена во время острого приступа (ранняя холецистэктомия) или через несколько недель после его купирования (отсроченная холецистэктомия) (Ярцев П.А. с соавт., 2016). 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 (Панченков Д.Н. с соавт., 2008; Hussain A. с соавт., 2011).

Лечение острого холецистита (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. Основанные на принципах доказательной медицины, протоколы ускоренной реабилитации успешно применяются в плановой хирургии на протяжении двух последних десятилетий, и способствуют уменьшению негативного влияния периоперационной стрессовой реакции на пациента (Хадиев Б.Б. с соавт., 2014; Thorell A. с соавт., 2016). 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 (Joffe Y. с соавт., 2015; Trevino C.M. с соавт., 2016). 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.

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. Продemonстрирована 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 периоперационной 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.

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).

Положения, выносимые на защиту

1. Внедрение протокола ускоренного восстановления позволяет безопасно сократить сроки стационарного лечения и периода реабилитации 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 периоперационную 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.

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, статистическая 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.

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 К+31».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 «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). Рандомизация проводилась согласно рекомендациям CONSORT (<http://www.consort-statement.org>) 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.

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.
2. Использование профилактической внутривенной дозы антибиотика (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 внутривенной дозы антибиотика (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 регламентировалась.

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;

- 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

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.

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.

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.

Всем пациентам обеих групп была выполнена ЛХЭ под эндотрахеальным наркозом по стандартной методике, включающий четырехпортовый доступ.

Перед выпиской пациентам выполнялось УЗИ брюшной полости и контроль уровня лейкоцитов. Критериями выписки были отсутствие лихорадки,

болевого синдрома, требующего назначения анестетиков, 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.

С целью дополнительной оценки и объективизации уровня периоперационного стресса и воспаления 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 в пред- (до 9 утра), послеоперационном периоде (после транспортировки пациента в палату) на следующий день после операции (до 9 утра).

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 – нмоль/л.

Все временные промежутки забора проб у пациентов отличались не более чем на два часа. В свою очередь забор крови 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.

Результаты исследования и их обсуждение

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 выявлены между пациентами основной и контрольной группы по возрасту ($p=0,0154$). В основной группе ($48,71 \pm 15,34$ лет) пациенты были моложе, чем в контрольной ($54,36 \pm 14,66$ лет). Однако возраст не является фактором риска, потенциально осложняющим операцию и послеоперационный период. Поэтому сравнение

пациентов можно признать корректным. Кроме того, по всем остальным перечисленным критериям пациенты были сопоставимы. Половозрастная характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 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	32 (36,4%)	42 (41,6%)	0,463*
Женский пол	56 (63,6%)	59 (58,4%)	

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

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.

Несмотря на наличие пациентов с алиментарным ожирением в основной группе, 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 ($p = 0,1508$).

Сравнительные интраоперационные данные пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – 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	<0,00001
Клинико-морфологическая форма ОХ	катаральный	15	17	0,212*
	флегмонозный	65	66	
	гангренозный	8	18	
Перитонит	местный	21	32	0,300*
	диффузный	0	1	
Инфильтрат в области желчного пузыря	рыхлый	36	42	0,475*
	плотный	22	19	
Выполненные дренирования		15	30	0,054

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

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 $4,45\pm2,91$ часа после операции, а пациенты контрольной группы – через $6,09\pm3,94$ часа. Данные показывают, что у пациентов с ОХ тактика ранней активизации после операции в условиях адекватного обезболивания была применима в большинстве случаев.

Ранее питание 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 $3,33\pm1,98$ часа, а пищи – через $9,99\pm6,71$ часов. В контрольной группе первый прием жидкости был зафиксирован через $5,11\pm4,02$ часов, а пищи – через $13,46\pm6,74$ часов. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Выполнение протокола по активизации и питанию

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

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°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 различался. 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 уровня лейкоцитов составили 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.

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 у 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 различалось 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 – $2,33\pm0,89$ инъекций. Сравнительные результаты послеоперационного ведения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение послеоперационных параметров пациентов основной и контрольной групп

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

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

Средний послеоперационный койко-день (таблица 5) в основной группе составил $37,04\pm23,25$ часов в контрольной $55,24\pm33,1$ часов ($p<0,0001$). 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 5 – Сравнение послеоперационного времени к выписке (выписан ч/з, ч п/о)

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

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 $3,72 \pm 1,75$ см по ВАШ и контрольной группы $5,42 \pm 1,3$ см ($p < 0,00001$). Через 2 часа после операции у пациентов основной группы $3,31 \pm 1,67$ см по ВАШ и контрольной группы $4,90 \pm 1,57$ см ($p = 0,0005$). Через 6 часов после операции у пациентов основной группы уровень болевого синдрома был зафиксирован на уровне $2,88 \pm 1,46$ см по ВАШ, у контрольной группы $4,28 \pm 1,20$ см ($p < 0,00001$). Через 12 часов после операции у пациентов основной группы ВАШ составил $2,74 \pm 0,94$ см, у контрольной группы – $4,09 \pm 1,16$ см ($p = 0,0001$). Через 24 часа после операции у пациентов основной группы ВАШ на уровне $2,11 \pm 1,16$ см, у контрольной группы – $3,08 \pm 1,16$ см ($p < 0,00001$). Данные представлены на рисунке 1.

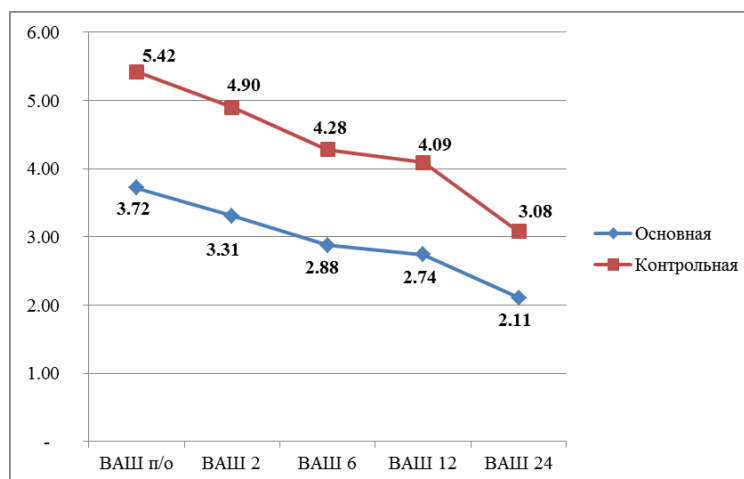


Рисунок 1 – График уровня послеоперационного болевого синдрома

Была проведена оценка возможности полной реализации протокола ускоренного восстановления. У 34 пациентов основной группы удалось полностью реализовать все компоненты протокола во все запланированные временные интервалы (рисунок 2).

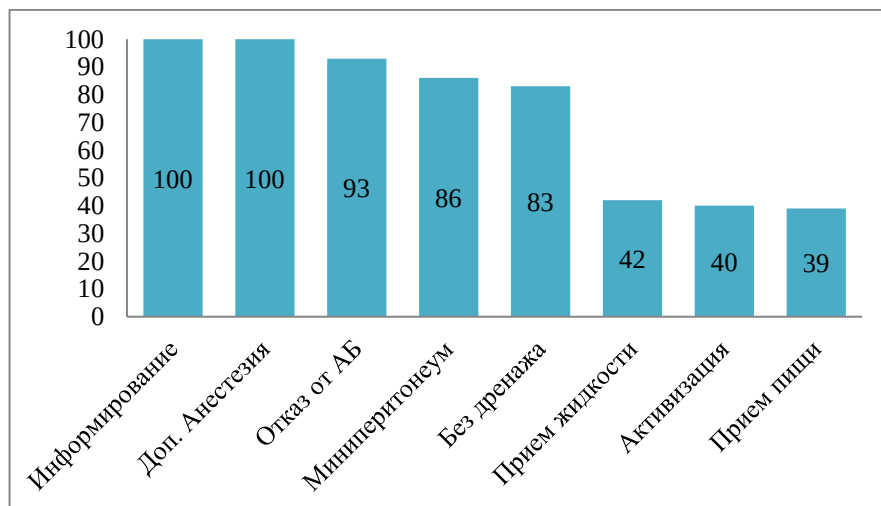


Рисунок 2 – Реализация компонентов протокола в основной группе, %

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.

Проведенный анализ результатов уровня кортизола показал, что 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.

Начиная с предоперационного периода показатели возрастали, а на

следующие сутки после операции уровень кортизола возвращался к дооперационным значениям. Однако, несмотря на использование компонентов протокола ускоренного восстановления в основной группе, статистически значимых зависимостей на уровень кортизола в послеоперационном периоде, выявить не удалось (рисунок 3).

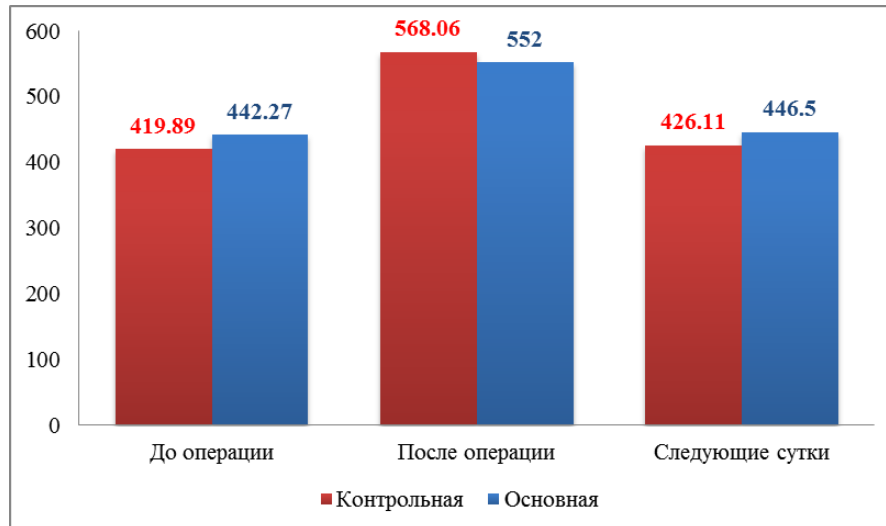


Рисунок 3 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови

Учитывая отсутствие значимых результатов применения компонентов протокола, была проведена дополнительная оценка уровня кортизола (рисунок 4–5) в зависимости от формы острого холецистита между группами пациентов.

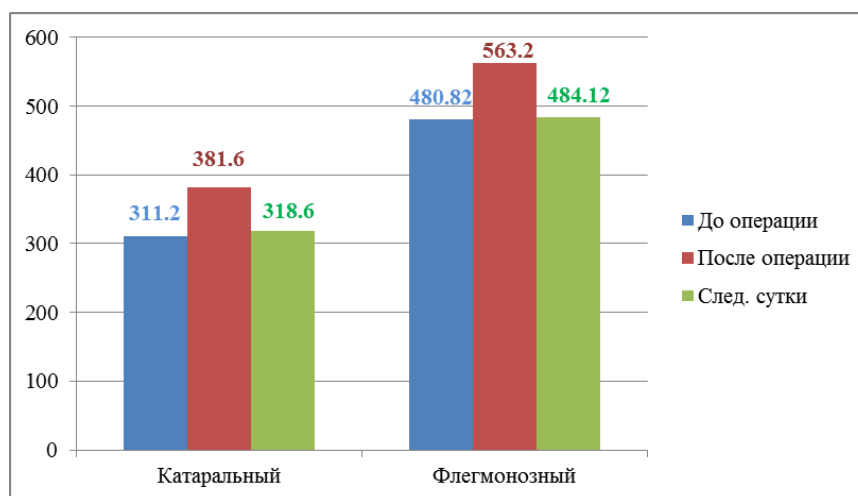


Рисунок 4 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови в основной группе в зависимости от формы

ОХ

Из полученных результатов видно, что дооперационные значения уровня кортизола в основной ($311,2 \pm 53,76$ нмоль/л) и контрольной ($309,5 \pm 18,85$ нмоль/л) группе при катаральной форме ОХ статистически не значимы ($p=0,9793$). Также нет значимых различий в основной ($480,82 \pm 37,26$ нмоль/л) и контрольной ($412,7 \pm 59,06$ нмоль/л) группах при флегмонозной форме ОХ ($p=0,3139$).

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

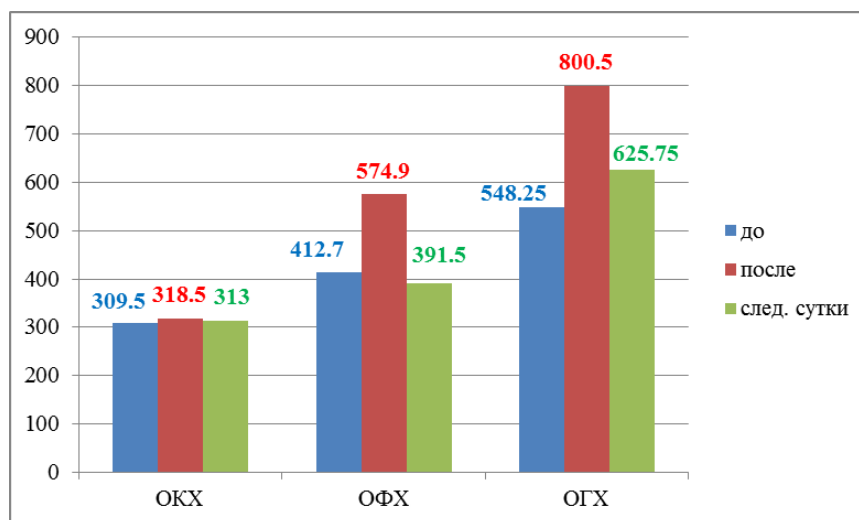


Рисунок 5 – Уровень кортизола (нмоль/л) в крови в контрольной группе в зависимости от формы ОХ

При оценке ИЛ-6 минимальный уровень в основной группе до операции был 0,05 пг/мл, максимальный – 119,4 пг/мл, среднее значение составило $31,80 \pm 8,51$ 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 графике на рисунке 6 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.

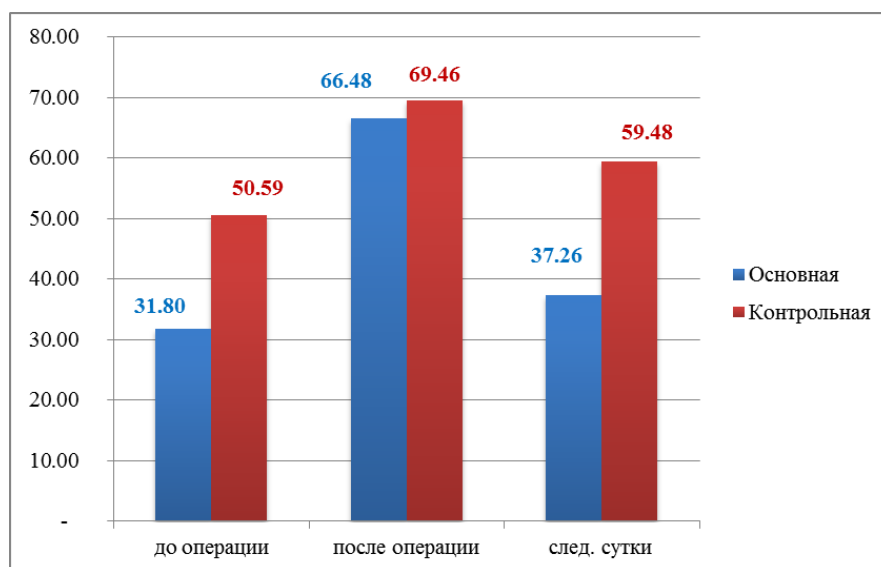


Рисунок 6 – Уровень ИЛ-6 (пг/мл) в крови

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 ($6,98 \pm 3,87$ пг/мл) и флегмонозной ($39,11 \pm 10,36$ пг/мл) форме до операции ($p=0,0090$). В контрольной группе различий между катаральной ($49,69 \pm 38,9$ пг/мл) и флегмонозной ($36,4 \pm 7,87$ пг/мл) [$p=0,7440$]; катаральной и гангренозной ($87 \pm 24,24$ пг/мл) [$p=0,4526$]; флегмонозной и гангренозной формами найдено не было ($p=0,0725$).

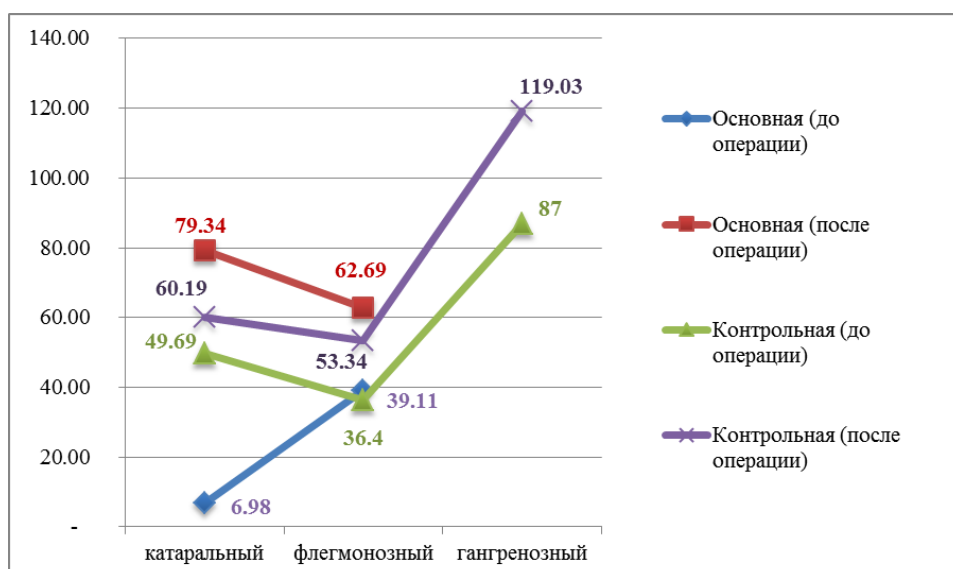


Рисунок 7 – Динамика уровня ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от формы ОХ

Таким образом, предложенный протокол ускоренного восстановления для ведения пациентов с острым холециститом, сформированный с позиции доказательной медицины, будет способствовать снижению хирургического стресс-ответа и улучшению качества реабилитации.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение роли внедрения компонентов ускоренного восстановления в ургентную хирургию.

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 скоромощном 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 определение уровня ИЛ-6.

5. ЛХЭ рекомендовано выполнять с использованием метода «Критический взгляд на безопасность».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Балакирев, Ю.С. Ускоренное выздоровление при остром холецистите: промежуточные результаты проспективного рандомизированного исследования / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, Ю.С. Балакирев // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – № 12. – С. 13-20.

2. Балакирев, Ю.С. Сравнительная оценка методов стандартной и ускоренной реабилитации больных с острым аппендицитом. Промежуточные результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, Ю.С. Балакирев // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – № 9. – С. 15-23.

3. Балакирев, Ю.С. Алгоритмы фаст-трек при остром холецистите — пилотные результаты рандомизированного многоцентрового исследования / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, Ю.С. Балакирев // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2018. -Т. 7.- № 1.- С. 92а-23.

4. Balakirev, Y.S. Fast-Track for Acute Cholecystitis / T.V. Nechay, A.V. Sazhin, Y.S. Balakirev // 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). – London. United Kingdom. – 2018. – P. 076.