

На правах рукописи

НЕЧАЙ ТАРАС ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**УСКОРЕННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ ПРИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЭКСТРЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

14.01.17 - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва – 2021

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

Научный консультант:

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Сажин Александр Вячеславович

Официальные оппоненты:

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Ромашенко Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника факультетской хирургии имени С.П. Федорова, начальник

Доктор медицинских наук, доцент

Лядов Владимир Константинович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого хирургического факультета, профессор

Доктор медицинских наук, профессор

Маскин Сергей Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2021 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 исследования. Острый аппендицит (ОА) и острый холецистит (ОХ) являются самыми распространёнными заболеваниями в ургентной абдоминальной хирургии. Ежегодно аппендэктомий (АЭ) и холецистэктомий (ХЭ) выполняется больше, чем всех остальных операций в неотложной хирургии вместе взятых (Бебуришвили А.Г. и соавт., 2015; Gorter R.R. et. al., 2016; Ревিশвили А.Ш. и соавт., 2018). Несмотря на накопление опыта сотен тысяч операций, прогресс хирургии и анестезиологии, развитие асептики и современных методов антисептики, частота неблагоприятных исходов после АЭ и ХЭ остаётся на высоком уровне, и не имеет тенденции к снижению (Terho P.M. et. al., 2016; Escolino M. et. al., 2018; Patel S.V. et. al., 2018).

Проблема хирургических осложнений в целом, и в отношении ОА и ОХ, в частности, изучается на протяжении века и не теряет своей актуальности (Allaix M.E. et. al., 2016; Allegranzi et. al., 2016; Ивахов Г.Б. и соавт., 2020). Тактические и практические вопросы улучшения результатов лечения должны основываться на актуальной статистике. Запросу получения достоверной информации в наибольшей степени соответствуют анализ медицинских реестров и проведение обезличенных опросов больших групп специалистов, участвующих в лечении пациентов (Ревিশвили А.Ш. и соавт., 2018).

В настоящее время отмечается увеличение доли «техногенных», то есть связанных с используемым оборудованием, осложнений (Sankaranarayanan G. et. al., 2013; Huang H.Y. et. al., 2014; Escolino M. et. al., 2018). Наибольшая частота таких неблагоприятных событий связана с электрохирургическим оборудованием, а среди различных его видов – с монополярной электрокоагуляцией (МЭК) как наиболее травматичным в плане термического повреждения (Емельянов С.И. и соавт. 2013; Jones E.L. et. al., 2013; Townsend N.T. et. al., 2016; Türkan A. et. al., 2019).

Для отдельных специфических осложнений, например, инфильтратов после АЭ (внутрибрюшной инфекции области хирургического вмешательства (ВБ ИОХВ)) не найдено ведущего механизма возникновения и надёжного метода профилактики (Pogorelić Z. et. al., 2017; Giesen L.J. et. al., 2017). Теория термической травмы купола слепой кишки вследствие применения МЭК (Абдулхакимов А.А. и соавт., 2011; Вторенко В.И. и соавт., 2015; Pogorelić Z. et. al., 2017) и теория продолженного воспаления мезоаппендикса вследствие бактериальной транслокации не нашли пока

клинического и экспериментального подтверждения (Frisch M. et. al., 2009; Swidsinski A. et. al., 2011).

Для ХЭ термическая травма также является причиной ранних (повреждение внепеченочных желчных протоков (ВЖП)) и поздних (формирование стриктур различных участков ВЖП) осложнений (Ромашенко П.Н. и соавт., 2019). Условия для их возникновения до настоящего времени окончательно не определены а данные о температурных процессах в желчных протоках во время ХЭ с использованием МЭК ограничены (Trondsen E. et al., 1998; Похабова Е.Ю. и соавт., 2012; Talasso M.C. et. al., 2015; Майстренко Н.А., и соавт. 2018).

Так как снижение тепловой травмы является неотъемлемым компонентом стратегии бережного воздействия на ткани (Pogorelić Z. et. al., 2017), актуальной задачей является разработка безопасного регламента применения МЭК, адаптированного для условий конкретной операции.

Помимо развивающихся осложнений, пациенты после неотложных АЭ и ХЭ часто испытывают диспепсию, выраженный болевой синдром, парез кишечника и френикус-симптом, которые удлиняют реабилитационный период и существенно снижают его качество (Bhattacharjee H.K. et. al., 2017; Hamill J.K. et. al., 2017; Маскин С.С., 2018; Ćustovic S. et. al., 2019; Do-Wyeld M. et. al., 2019).

В конце 20-го века Н. Kehlet объединил методики снижения травматичности операций и подходы к ограничению влияния факторов развития осложнений в программу ускоренной реабилитации (ПУР). Внедрение её в клиники позволило не только сократить количество неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций за счет снижения периоперационной стрессовой реакции (ПСР) но и повысить комфорт пациентов за счет уменьшения болевого синдрома и диспепсии. Действуя в совокупности, эти методики позволили существенно сократить период стационарного лечения после обширных хирургических вмешательств в плановой хирургии, а многие из них перевести в разряд амбулаторных или операций одного дня. Наряду с минимизацией доступа, ПУР наиболее полно отвечают современным требованиям снижения хирургической агрессии (Scott M. et. al., 2015; Mari G.M. et. al., 2016; Лядов В.К., 2016; Ljungqvist O. et. al., 2017; Ярцев П.А., 2019; Маскин С.С., 2019; Kim F.J. et. al., 2020).

По ряду причин эти технологии до настоящего времени не вошли в практику ургентной хирургии и не были изучены в исследованиях с высоким уровнем доказательности на неселектированных пациентах. Проведены немногочисленные исследования отдельных стандартных компонентов ПУР: использование минимально инвазивного доступа, лапароскопии низкого давления, профилактика диспепсии и методики дополнительной анестезии по отдельности продемонстрировали существенные улучшения качества лечения пациентов (Frazee R. et. al., 2017; Bernard E.T. et. al., 2018; Shafy S.Z. et. al., 2019).

Снижение травматичности АЭ и ХЭ и повышение качества послеоперационного периода за счет внедрения многокомпонентных ПУР может, теоретически, сопровождаться схожими с плановой хирургией преимуществами для пациентов. Однако к настоящему времени ПУР для экстренной хирургии не существует (Hamill D.K. et. al., 2017; Paduraru M. et. al., 2017; Лядов В.К., 2019).

Немаловажным прикладным вопросом, применительно к изучению ПУР, является разработка средств и методов объективного контроля ПСР. Имеющиеся в настоящее время подходы (представляющие собой опросники и шкалы), не являются достаточно объективными и информативными. Перспективные маркеры ПСР позволили бы определять степень её выраженности, служить цели диагностики осложненных форм ОА и ОХ до операции и развивающихся осложнений в раннем послеоперационном периоде (Barr J. et. al., 2015; Dunkman W.J. et. al., 2018; Boersema G.S. et. al., 2018; Ярцев П.А., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Важным вопросом при планировании проспективных исследований отдельных методик и алгоритмов является получение актуальной информации об уже применяемых подходах и методиках, а также статистики в отношении результатов такого лечения и количества и структуры осложнений.

В отечественной практике оценка результатов лечения заболеваний осложняется отсутствием хирургических регистров и всеобъемлющей и актуальной статистики работы хирургических стационаров (Ревিশвили А.Ш. и соавт., 2018). Учитывая тот факт, что отличия в лечебных подходах оказывают существенное влияние на результаты лечения (De Wijkerslooth E.M. et al, 2019; Köckerling F. et al, 2017) когортные исследования актуальной хирургической практики должны предшествовать

проспективным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ). Несмотря на то, что большинство вопросов абдоминальной хирургии стандартизировано в национальных клинических рекомендациях (НКТ) и международных рекомендациях различных хирургических сообществ, мы не располагаем информацией о соответствии лечебных подходов учреждений РФ этим клиническим рекомендациям. Вместе с тем, ряд вопросов хирургической практики в принципе не детализирован в рекомендациях, а частота применения отдельных методик ПУР не известна. В качестве одного из инструментов оценки реальной лечебной практики используются опросы врачебной аудитории (Jaffe T.A. et al, 2017; Bhatt N.R. et al, 2018; Spachmann P.J. et al, 2019; Unsal S.S. et al, 2019). В РФ анкетирований широкой аудитории хирургов при помощи электронных рассылок до настоящего времени не проводилось.

В последние годы профессиональные медицинские сообщества на основании изучения патофизиологии операционного стресса проводят ревизию и пересмотр практических подходов ведения пациентов в ургентной хирургии (Di Saverio S. et. al., 2016). Перспективы улучшения качества лечения пациентов в экстренной хирургии лежат в плоскости внедрения протоколов ускоренной реабилитации. Однако, их адаптация к условиям экстренной хирургии сложна, а механистический перенос из плановой невозможен. Количество исследований ПУР в неотложной хирургии в настоящее время не велико. На момент проведения исследования в литературе был представлен только один систематический обзор M. Paduraru, в котором релевантными условиям поиска оказались 5 исследований. В них изучались отдельные компоненты ПУР при неотложных резекциях толстой кишки и операциях по поводу перфоративной язвы. Статистический анализ проведенных исследований позволил M. Paduraru заключить, что в условиях неотложной хирургии ПУР применимы, безопасны и сопровождаются улучшением результатов лечения (Paduraru M. et al., 2017). Небольшое число последовавших за метаанализом исследований было, во многом, сконцентрировано на экономических преимуществах ПУР, достигаемых за счет снижения продолжительности госпитализации (Frazee R.A. et al., 2017; Bernard E.T. et. al., 2018; Hernandez M.C. et. al., 2018). Продолжением этих поисков стало изучение возможности амбулаторной лапароскопической аппендэктомии (ЛАЭ) при неосложненном и осложненном ОА (Bernard E.T. et. al., 2018; Patel S.V. et. al., 2018).

В отношении холецистэктомии, по данным М. Murphy, проанализировавшей более 1 млн 100 тыс операций, количество послеоперационных осложнений составляет около 6% и также не имеет тенденции к снижению (Murphy M. et. al. 2010). В ургентной хирургии желчнокаменной болезни преимущества и недостатки ПУР также изучаются лишь в единичных работах. Trevino при лечении ОХ с применением отдельных компонентов ускоренной реабилитации в качестве основного результата показал только двукратное снижение койко-дня и связанное с этим уменьшение стоимости лечения пациентов на 30% при равном количестве повторных госпитализаций и осложнений (Trevino C. et.al., 2016).

J. Hamill в поиске перспектив улучшения результатов лечения пациентов с ургентной патологией пришел к выводу, что исследований ПУР, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, и, как следствие, алгоритмов ускоренного восстановления для ургентной абдоминальной хирургии в настоящее время не опубликовано (Hamill J.K et. al. 2017).

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с острым холециститом и острым аппендицитом путём разработки и внедрения периоперационной программы ускоренной реабилитации.

Задачи исследования

1. При помощи анкетирования изучить актуальные подходы к диагностике и лечению острого аппендицита хирургами РФ для определения актуальности методик ускоренной реабилитации, структуры осложнений и потенциальных факторов их развития.

2. Изучить условия возникновения электрохирургических осложнений в эксперименте и разработать регламент безопасного применения монополярной электрокоагуляции для аппендэктомии и холецистэктомии как компонента минимально травматичного воздействия на ткани для использования в составе протокола ускоренной реабилитации.

3. На основании полученных данных разработать адаптированную программу ускоренной реабилитации для лапароскопической аппендэктомии и провести сравнительное проспективное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности, безопасности и применимости в условиях экстренной хирургии.

4. Сравнить в проспективном рандомизированном клиническом исследовании результаты применения протокола ускоренной реабилитации и стандартного протокола у пациентов с острым холециститом.

5. Разработать оптимальную программу ускоренной реабилитации пациентов после неотложных минимально инвазивных вмешательств на органах брюшной полости путём коррекции ранее разработанных и исследованных программ.

6. Изучить динамику маркеров периоперационной стрессовой реакции и их прогностическую и диагностическую ценность у пациентов с экстренной патологией органов брюшной полости при стандартном ведении и при применении программ ускоренной реабилитации.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике проведено анонимное анкетирование хирургов по актуальным вопросам диагностических и лечебных подходов к ОА, охватившее 690 специалистов. Изучена частота применения отдельных методик ускоренной реабилитации в хирургии ОА. Определены потенциальные факторы риска развития осложнений, частота развития инфекций области хирургического вмешательства, существенные отличия в технических подходах к выполнению аппендэктомии и низкая степень следования существующим рекомендациям.

В отличие от существующих методов (изучение гистологических срезов подвергшихся нагреву тканей), электрохирургическое воздействие (ЭХВ) при МЭК впервые исследовано *in vivo* на лабораторных животных в условиях сохраненного кровотока с использованием термографии высокого разрешения в реальном времени. Впервые были практически подтверждены ранее теоретически описанные механизмы альтернативного распространения тепла – эффекты «туннелирования», «ножки», «зажима», «перескока», изучены условия латерального распространения тепла. Вместе с тем, теория нагрева тканей в качестве потенциальной причины формирования внутрибрюшных послеоперационных инфильтратов (ВБ ИОХВ) не нашла экспериментального подтверждения.

Впервые новая методика, на основе специально разработанной исследовательской аппаратуры, позволила оценить температуру и на поверхности, и в просвете желчных протоков во время выполнения ХЭ в эксперименте. Были выявлены потенциально опасные режимы, определена нелинейность зависимости продолжительности внешнего

воздействия и степени нагрева просвета. Механизмы альтернативного распространения тока были соотнесены с вероятностью повреждения желчных протоков.

Впервые экспериментальной оценке подвергнута теория нагрева области большого дуоденального соска (БДС) токами МЭК в генезе формирования его доброкачественных отсроченных стриктур. Полученные данные были использованы для разработки безопасного регламента ЭХВ для ХЭ и АЭ.

Впервые на основании когортного и экспериментальных исследований была разработана ПУР для ОА и ОХ и апробирована в ургентной хирургической практике. Исследование безопасности и эффективности ПУР было проведено в форме РКИ. Выявлены факторы, препятствующие имплементации протокола, эффект влияния применения отдельных компонентов на качество и продолжительность реабилитации, детально оценены причины развития осложнений.

Впервые в формате РКИ в условиях экстренной хирургии исследован уровень периоперационной стрессовой реакции и маркеров воспаления у пациентов с ОА и ОХ, определена практическая значимость показателей в до- и послеоперационном периоде в сравнении групп стандартной и ускоренной реабилитации. Проведено изучение прогностической значимости маркеров в ранней диагностике развивающихся осложнений и предоперационной диагностике осложненных форм ОА и ОХ. Оценена корреляция уровня субъективного восприятия боли с плазменной концентрацией маркеров стресса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анкетирование хирургов подтвердило актуальность проводимых экспериментальных исследований с МЭК, как наиболее часто используемым в стационарах видом ЭХВ. Были определены условия развития осложнений, связанных с МЭК, и предложены меры их профилактики. Были определены направления совершенствования национальных клинических рекомендаций и необходимость повышения уровня следования им практикующими хирургами.

Разработанные и адаптированные для условий экстренной хирургии программы продемонстрировали высокий уровень внедрения в общехирургическом скорпомощном стационаре. Внедрение их в практику позволило значительно улучшить качество послеоперационного периода и существенно сократить его продолжительность у пациентов с ОА и ОХ. Эффективные и безопасные применяемые методики

продолжительной анестезии, профилактики диспепсии и френикус-симптома могут быть рекомендованы к внедрению в практику как в совокупности, так и по отдельности.

Работа определила перспективу для будущих исследований. Намечены пути дальнейшего изучения средств объективного контроля уровня хирургического стресса, исследования неблагоприятных эффектов при работе электрохирургического оборудования, разработки ПУР для других разделов экстренной абдоминальной хирургии.

Полученные выводы были представлены в форме практических рекомендаций для использования в практическом здравоохранении.

Методология и методы исследования

Выполнено когортное (опрос хирургов), экспериментальные (*in vitro* на органокомплексах и *in vivo* на лабораторных животных – кроликах) и проспективные рандомизированные клинические исследования, включившие 312 пациентов.

В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у животных и человека.

Положения, выносимые на защиту

1. Анкетирование хирургов продемонстрировало отсутствие стандартизации в лечебной и диагностической тактике и гетерогенность практических подходов к лечению ОА. Ведущая причина лежит в низкой осведомленности о действующих рекомендациях и недостаточном уровне следования им. Ряд практик не имеет доказанной клинической эффективности, а методики улучшенной реабилитации в РФ в условиях неотложной хирургии не применяются. Более половины хирургов сталкиваются с развитием ВБ ИОХВ с частотой 5% в своей практике.

2. Во время АЭ с применением МЭК дистанция латерального распространения тепла в наибольшей степени зависит от продолжительности воздействия, в меньшей от выбранного режима и мощности. В ходе исследования обнаружены термоэлектрические эффекты «зажима», «туннелирования», «ножки», которые могут иметь практическое значение в реальной хирургической практике, обуславливая альтернативное распространение тепла. Разработан регламент безопасного применения МЭК.

3. Разработанное помехозащищённое высокоточное оборудование и выбранная методика эксперимента позволяют проводить изучение температуры в просвете трубчатых структур во время электрохирургического воздействия.

Экспериментально установлено, что применение МЭК при ХЭ сопровождается не только нагревом поверхности структур в зоне операции, но и повышением внутрипросветной температуры в желчных протоках. Критическое значение для профилактики повреждения желчных протоков являются продолжительность воздействия и экспозиция повреждающей температуры.

4. Модифицированный ПУР может быть полностью реализован у большинства пациентов в общехирургическом скорпомощном стационаре. Ведущим фактором, затрудняющим реализацию отдельных компонентов, является ночное время операции. Применение ПУР сопровождается существенным повышением качества послеоперационного периода в виде снижения или полного отсутствия болевого синдрома, сокращения частоты и выраженности диспепсии и френикус-симптома. На этом фоне уменьшение продолжительности стационарного лечения не приводит к повышению частоты повторных госпитализаций.

5. Научная гипотеза о влиянии протокола на показатели ПСР или воспалительного ответа не нашла подтверждения. Хирургическая операция в условиях острого воспаления, в т.ч. на фоне применения методов улучшенной реабилитации и миниинвазивных технологий сопровождается значительным повышением маркеров стрессовой и воспалительной реакции. Определена прогностическая значимость ИЛ-6 и кортизола до операции для оценки тяжести воспаления в желчном пузыре.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов обеспечивается проработкой литературы по теме диссертации, обращением к широкому кругу официальных источников, содержащих значительный объём фактологического материала и представленным корректным теоретическим обоснованием. Разработанный методологический подход к исследованию учитывал специфику каждого компонента. Экспериментальные исследования проведены в строгом соответствии с разработанной моделью, подробно описаны и являются воспроизводимыми. Данные, на которых основан анализ экспериментальных и клинических исследований доступны и могут быть подвергнуты проверке. Проведена статистическая обработка с применением методов

параметрической и непараметрической статистики. Анализ нормальности проводился с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. Т-критерий Стьюдента для независимых выборок использовался для сравнения непрерывных переменных. U-критерий Манна-Уитни использовался для непараметрических количественных данных. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Это делает работу воспроизводимой и проверяемой.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на VI конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (Москва, 2015 г.); 23-м международном конгрессе EAES (Бухарест, Румыния, 2015 г.); XIX Съезде российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2016 г.); второй конференции междисциплинарного научного хирургического общества «ФАСТ ТРАК» (Москва, 2016 г.); Конгрессе студентов и молодых учёных в области медицины (Антверпен, Бельгия 2016 г.); Первом съезде хирургов Центрального федерального округа (Рязань, 2017 г.); Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017 г.); Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2018 г.); 26-м международном конгрессе EAES (Лондон, Великобритания, 2018 г.); Общероссийском хирургическом форуме 2018 совместно с 21 съездом эндоскопических хирургов России (Москва, 2018 г.); Первой общероссийской научно-практической конференции «Савельевские чтения» (Тамбов, 2019 г.); конференции «Междисциплинарный подход с позиций доказательной медицины: fast track и не только» (Москва, 2019 г.); Общероссийском хирургическом форуме 2019 совместно с 22 съездом эндоскопических хирургов России (Москва, 2019 г.); мастер-классе «Основы экстренной хирургии» (Москва, 2020 г.).

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников хирургических отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (протокол №4 от 26 ноября 2020 года).

Личный вклад автора

Вклад диссертанта заключается в непосредственном участии в работе на всех этапах исследования. Автором лично проведена работа по планированию, проведению и анализу когортного исследования, постановке цели и задач. Выполнены все вошедшие в работу эксперименты от этапа планирования до проведения и анализа результатов. Проведены рандомизированные исследования, для которых автор не только осуществлял планирование и регистрацию, но и участвовал в лечении не менее 75% пациентов, проводил сбор и систематизацию данных. Анализ литературы, предшествующий каждому этапу работы, полностью выполнен автором диссертации. Помимо набора клинического материала, автором проведен анализ клинико-инструментальных и лабораторных показателей, систематизация полученных результатов и статистическая обработка данных. Диссертант лично участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.17 – хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно, пунктам 1, 3 и 4 специальности «хирургия».

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГБУЗ ГKB им. Н.Э. Баумана ДЗМ, ГБУЗ ГKB им. В.М. Буянова ДЗМ. Материалы диссертации используются при обучении студентов, интернов, ординаторов, курсантов ФУВ на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 работ в изданиях, рецензируемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент на изобретение, 2 публикации в высокоимпактируемых международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 5 отдельных глав монографий, 1 монография.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 270 страницах печатного текста и состоит из введения, 6-ти глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя

литературы, включающего 34 отечественных и 418 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 41 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и представляет собой интегральное исследование, посвящённое разработке программы ускоренной реабилитации в ургентной хирургии, направленной на минимизацию осложнений, снижение травматичности вмешательств, улучшение качества и сокращение продолжительности послеоперационного периода. Исследование проведено в несколько этапов:

1 этап. Проведено анкетирование членов Российского общества хирургов (РОХ) при помощи информационной рассылки. Респонденты получили письмо на электронную почту с приглашением к участию в исследовании и ссылкой на онлайн-анкету, разработанную специально для исследования. Анкета содержала 22 вопроса, составленных в соответствии с требованиями представления результатов интернет опросов (Check-list of Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES)). Сбор данных проводился 2 месяца, за этот срок были сделаны 2 дополнительные рассылки. Активация ссылки была возможна однократно.

У респондентов выясняли тактические и диагностические подходы к лечению ОА, уровень информированности и следования отечественным и международным клиническим рекомендациям, частоту развития специфических осложнений. Отдельный вопрос был посвящен применению хирургами методик ускоренной реабилитации в клинической практике. В исследовании приняли участие 690 хирургов, чьи ответы были подвергнуты статистической обработке.

2 этап. Выполнен анализ результатов анкетирования. Подтверждены данные обзора литературы – более половины всех АЭ в РФ выполняется с использованием МЭК. Изучение условий термического повреждения с целью разработки регламента минимально травматичного и безопасного применения МЭК во время АЭ было проведено на 8 кроликах породы советская шиншилла в эксперименте *in vivo*. Животные были разделены на 2 равные группы по мощности электрохирургического воздействия – низкой (НМ – 30 Вт в режиме коагуляции и резания) и стандартной (СМ –

60 Вт). Использовался хирургический генератор Alsa EXCELL NHP 250/D ESU, оборудованный системами поддержания постоянной мощности, контроля стартового импульса и мониторинга высокочастотных утечек. Кролики были одинаковой массы, прошли акклиматизацию и содержались при стандартных условиях в соответствии с ГОСТами 33215-2014 и 33216-2014.

После введения в наркоз выполняли срединную лапаротомию. Проводилась АЭ по стандартной для монополярного инструмента методике с использованием эндоскопического диссектора для отсечения аппендикса от брыжеечки параллельно отростку вдоль его стенки от верхушки к основанию. Проводили интраоперационную термографию с помощью научной инфракрасной камеры экспертного уровня FLIR A655sc. Параллельно вели видеозапись операций.

Животных обеих групп выводили из эксперимента на 5-е сутки. На аутопсии оценивали макроскопические признаки термического повреждения, спаечного процесса и ВБ ИОХВ, а также осуществляли забор материала для гистологического исследования. Морфологически исследовали признаки воспаления и термического повреждения, а также осуществляли забор тканей для изучения маркера тканевого повреждения – миелопероксидазы. Образцы получали из двух прилежащих друг к другу областей купола слепой кишки вблизи культи аппендикса и референсного участка кишки, находящегося на отдалении от области операции. Анализировали продолжительность и количество ЭХВ.

3 этап. Экспериментальное исследование температурных процессов в желчных протоках при ХЭ проведено совместно с Институтом конструкторско-технологической информатики Российской академии наук (ИКИ РАН), в котором был разработан измерительный комплекс для внутрипросветной термографии. Для измерения температуры в желчных протоках использовали полый стент с фиксированными на нём 5 платиновыми термодатчиками Pt100. При проектировании стента его внешние размеры были заданы после анатомирования желчевыводящей системы свиней с использованием метода силиконовых слепков.

Эксперимент проводили на изолированных органокомплексах желудочно-кишечного тракта 6 свиней одинаковой массы, забой которых производился за 2 ч до эксперимента. После согревания органокомплекса в термостате проводили дуоденотомию и через область папиллы в общий желчный проток вводили и

фиксируют полый стент с термодатчиками, не препятствующий току желчи, находящейся в желчных протоках. Датчик №1 располагался в области протока левой медиальной доли, №2 – впадения пузырного протока, №3 на 0,5 см дистальнее, №4 на 1 см дистальнее от датчика 3, №5 в области БДС. Дуоденотомическое отверстие ушивали, над областью операции располагался тепловизор высокого разрешения для научных исследований Infratec Variocam HD head 880 и видеокамеру.

Проводили ХЭ с помощью эндодиссектора и эндокрючка, подсоединённых к электрохирургическому генератору Alsa EXCELL NHP 250/D ESU. Аналогично предыдущему исследованию, выполняли запись и оценку наружной температуры, скорости её распространения по повреждающей изотерме и времени остывания тканей в соотношении с локализацией и продолжительностью электрохирургического воздействия. Аналогичные параметры оценивали для внутрипросветной температуры после получения информации с термодатчиков.

4 этап. Разработка модифицированных программ улучшенной реабилитации в лечении пациентов с ОА и ОХ и изучение их безопасности, применимости и эффективности проведена в форме проспективных РКИ.

Основу программ составил ПУР, применяемый в плановой колоректальной хирургии, модифицированный в соответствии с условиями ургентной хирургии и дополненный данными, полученными в экспериментах по разработке безопасного и минимально травматичного регламента МЭК. В модифицированную программу вошли до-, интра- и послеоперационные компоненты, включающие:

- предоперационное информирование (с пациентами проводилась беседа касательно особенностей патологии, операции, требования к периоду реабилитации, обсуждалась возможность ранней выписки, выдавалась информационная брошюра)
- лапароскопию низкого давления (8-10 мм.рт.ст.)
- дополнительную пролонгированную местную анестезию Ропивакаином 0,25% (у пациентов с ОХ – инфильтрация троакарных ран, орошение поддиафрагмального пространства, аппликация салфетки с анестетиком в ложе желчного пузыря, у пациентов с ОА использовали модификацию ТАР-блока для анестезии нервов, иннервирующих подвздошную ямку).
- низкую мощность (30 Вт) и продолжительность электрохирургического воздействия

- профилактику послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) у пациентов групп риска
- раннюю активизацию (через 2 ч после операции), приём жидкости (через 2 ч после операции) и пищи (через 6 часов),
- ограничительную стратегию антибиотикотерапии и дренирования (только при аппендикулярном или перипузырном абсцессе и разлитом перитоните)
- рутинную мезоаппендискэктомию у пациентов с ОА.

Рандомизация пациентов проводилась при госпитализации после подтверждения диагноза (ОХ) или выставления показаний к лапароскопии (ОА) при помощи генератора случайных чисел (ОХ) или в соответствии с номерами историй болезни (ОА). Работа имела многоцентровой характер и проводилась в ГБУЗ ГKB №№ 1, 4, 12 и 29 ДЗМ г. Москвы. Основным критерием эффективности исследования был выбран послеоперационный койко-день, который является интегральным показателем качества реабилитации и неосложнённого послеоперационного периода. Дополнительными критериями эффективности были выбраны: количество осложнений, частота повторных госпитализаций, болевой синдром, наличие и выраженность диспепсии и френикус-симптома.

Критериями включения были пациенты с верифицированным диагнозом ОХ (Grade I и Grade II) или предположительным диагнозом ОА (любой тяжести): согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, тяжесть состояния по ASA класса I-II. Из исследования исключались пациенты с $ASA \geq III$, перенесшие конверсию доступа в лапаротомию, переведенные в ОРИТ, с языковым барьером, беременные, с перфорацией основания аппендикса, требовавшей погружения культи и пациенты с желчной гипертензией, выявленной на любом этапе.

Критерии выписки: отсутствие признаков осложнений, болевого синдрома выше 4 см по ВАШ, диспепсии, температура $<37,5^0$ и согласие пациента. На 2 и 30 день проводили телефонное анкетирование: выясняли эпизоды лихорадки и диспепсии, факты обращения за медицинской помощью и госпитализаций.

Исследования были зарегистрированы в базе данных ClinicalTrials.gov - Enhanced Recovery LAparoscopic Cholecystectomy - ERLAC (NCT03754751) и Modified Enhanced Recovery in Emergency Surgery - MERES (NCT03754777).

Для определения мощности проспективного РКИ проведено пилотное исследование, в котором основным критерием эффективности был выбран послеоперационный койко-день. Показатели снижения койко-дня после внедрения протокола позволили рассчитать размер выборки в 50 пациентов в каждой группе.

5 этап. Изучение ПСР. Выбор биомаркеров для клинического исследования осуществлён на основании анализа литературы, в ходе которого были случайным образом отобраны 36 работ и определён наиболее часто изучаемый релевантный биомаркер хирургического стресса – кортизол, и воспалительной реакции – провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6). Проведен анализ динамики концентрации биомаркеров до операции, через 12 и 24 часа послеоперационного периода. Концентрация интерлейкина-6 была изучена у 40 пациентов с ОХ, кортизола у 48 пациентов с ОХ и 32 пациентов с ОА не отличавшихся по демографическим показателям между группами. У пациентов с ОХ время забора анализов соответствовало циркадным ритмам гормонов (операции проводились в утренние часы в интервале 9-12 ч), в отношении ОА циркадные ритмы, ввиду разного времени суток операции, не соблюдались. Оценивали прогностическую значимость содержания биомаркеров до операции между пациентами с осложнёнными и неосложнёнными формами воспаления, динамику концентрации у пациентов с развившимися осложнениями, корреляцию уровня кортизола и ИЛ-6 с показателями уровня болевого синдрома и отличия между группами стандартного ведения и улучшенной реабилитации.

Концентрация кортизола определялась иммунохемилюминисцентным методом, ИЛ-6 – при помощи твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка.

Все расчёты проводили с использованием коммерческого пакета программного обеспечения Statistica 13.3 для Windows (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Результаты выражались в виде средних значений и стандартных отклонений для непрерывных переменных с нормальным распределением, в виде медианы (межквартильный диапазон) для непрерывных данных, с ненормальным распределением, в виде количеств и процентов для категориальных данных. Анализ нормальности проводился с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. Т-критерий Стьюдента для независимых выборок использовался для сравнения непрерывных переменных. U-критерий Манна-Уитни использовался для

непараметрических количественных данных. Категориальные данные и пропорции сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, с ненормальным распределением использовался непараметрический метод – расчёт коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Связь считалась слабой при $0,2 < r \leq 0,5$; средней при $0,5 < r \leq 0,7$; сильной при $0,7 < r \leq 0,9$ и очень сильной при $0,9 < r \leq 1$; где r – это коэффициент корреляции.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

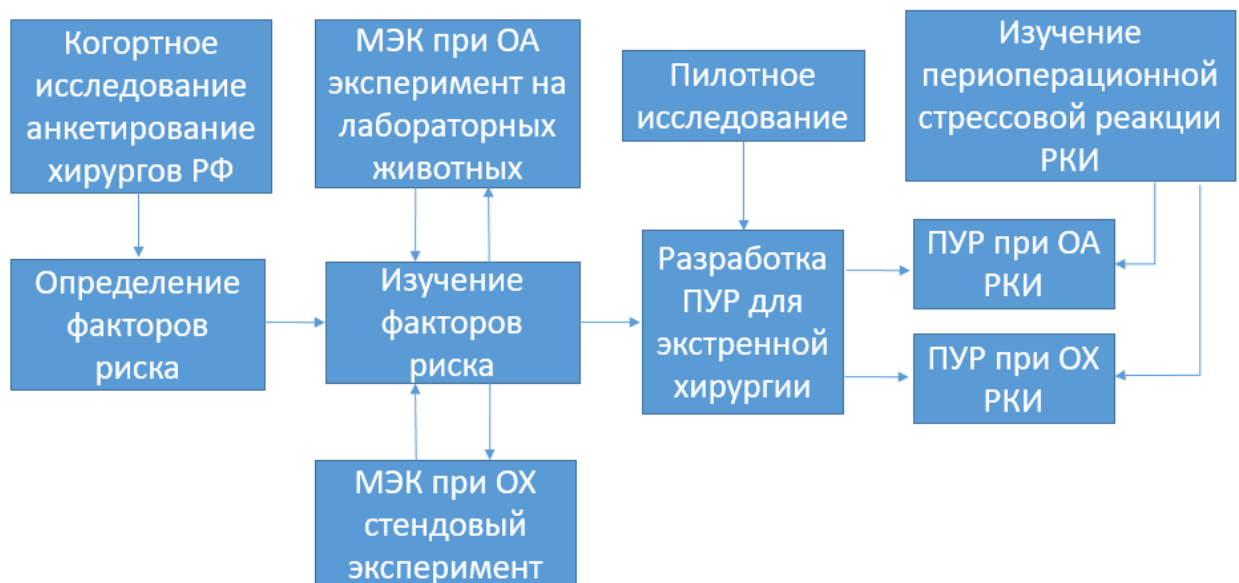


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение двух месяцев когортного исследования в нем приняли участие 690 специалистов, что составляет около 4% всех хирургов страны (всех специальностей) и 11,9% хирургов – действительных членов РОХ. Расчётные данные по медиане количества АЭ в год позволяют подсчитать, что респонденты, принявшие участие в

исследовании, выполняют около 46% всех ЛАЭ в РФ. В опросе приняли участие 182 (26,4%) сотрудника хирургических кафедр, 53 (7,7%) доктора и 202 (29,3%) кандидата медицинских наук. Учёное звание профессора было у 33 (4,8%) респондентов, доцента у 64 (9,3%).

При анализе показателей лапароскопического стажа, было установлено, что активное внедрение лапароскопических технологий в лечение ОА осуществлялось сотрудниками хирургических кафедр. Соотношение открытых и лапароскопических вмешательств составило 39% и 61%, доля ЛАЭ была закономерно наименьшей в районных больницах – 47% и максимальной на хирургических кафедрах – 75%.

При анализе диагностических и лечебных подходов в соотношении с действующими рекомендациями (НКТ по ОА и руководство WSES по ОА), наиболее низкий уровень следования рекомендациям был в вопросах применения прогностических шкал (их используют только 18% хирургов) и оценки тяжести перитонита при помощи Мангеймского индекса (применяют 31% хирургов). Высокие показатели комплаентности были выявлены для предоперационной антибиотикопрофилактики, её рутинно используют 74% респондентов, ещё 18% – «у части пациентов».

Наибольшее разнообразие тактических подходов было обнаружено в вопросах или не освещённых в рекомендациях, или описанных обтекаемыми формулировками – принципов расстановки троакаров, хирургических технологий, использующихся для обработки брыжеечки, показаний к её удалению, обработки культи и т.д. Так, мезоаппендискэктомию выполняют более половины (60%) хирургов, треть (35%) никогда не удаляют брыжеечку, а ещё 5% – делают это «в определённой ситуации». В отношении вида расстановки троакаров при выполнении ЛАЭ респонденты разделились следующим образом: 44% применяет принцип триангуляции, 32% секторизации и 24% «свой вариант», который подчас имел отдалённое отношение к эргономике в эндохирургии. Погружение культи при всех АЭ проводят 16% респондентов, 45% не делают это ни при каких обстоятельствах. Почти 90% опрошенных производят обработку культи тем или иным способом после отсечения отростка, из них 56% – электрокоагуляцией, 28% – йодом. Подавляющее большинство (70%) респондентов оставляет длину культи 3-5 мм, 24% менее 3 мм, и 2% более 5 мм, что нельзя считать

безопасным. Более трети (35%) респондентов завышают показания к дренированию (Рис.2).

Инструмент для ЛАЭ Санация брюшной полости Удаление аппендикса

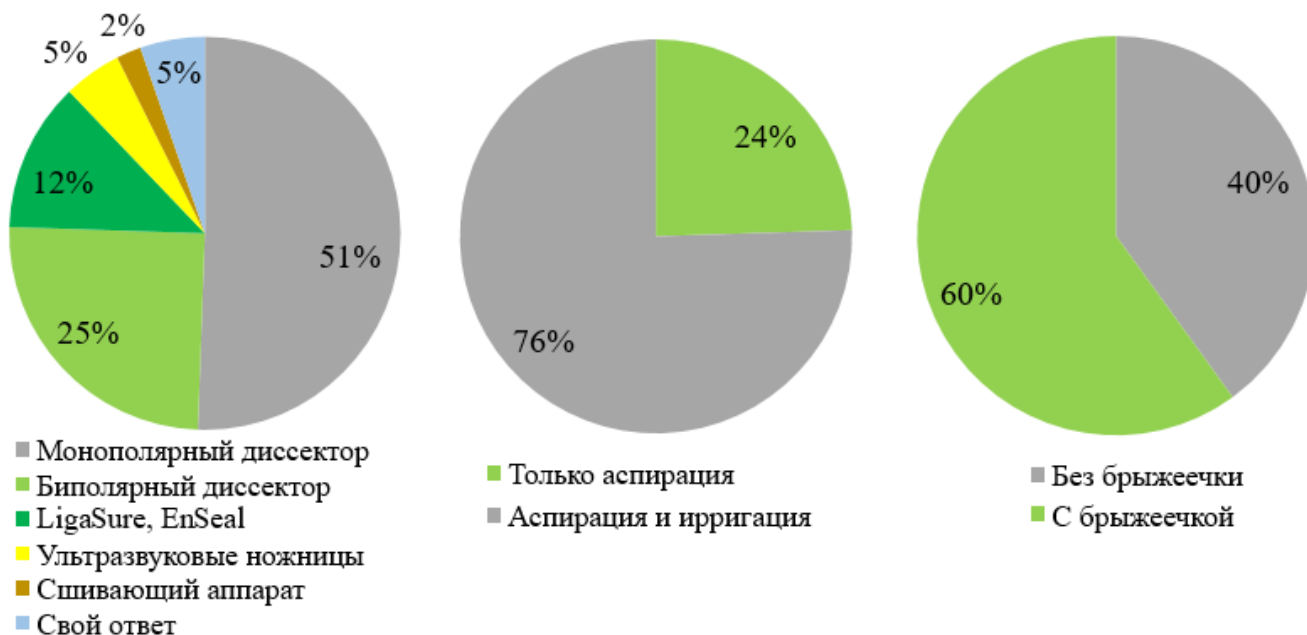


Рисунок 2 – Технические аспекты выполнения АЭ в РФ

Использование в практике методов с недоказанной или отсутствующей эффективностью и широкую вариабельность тактических и практических подходов к лечению можно объяснить с нескольких позиций:

1) Недостаточным уровнем осведомленности среди хирургов о существовании рекомендаций профессиональных хирургических сообществ (с отечественными НКР знакомы 87% и международными – 39% респондентов)

2) Низкой частотой следования существующим рекомендациям: 41% хирургов следуют отечественным НКР, 10% международным гайдлайнам.

3) Определенной степенью догматической инерционности, препятствующей освоению новых методов диагностики и лечения и следованию рекомендациям: несмотря на наличие предостережений относительно ирригации как метода санации брюшной полости в НКР, её используют 76% хирургов.

4) Отсутствием освещения в существующих рекомендациях отдельных тактических и практических вопросов.

5) В 1,8 раза большее количество АЭ на одного хирурга в районных центрах ($66,1 \pm 84,5$ АЭ в год) по сравнению с городскими специалистами ($37,0 \pm 53,8$ АЭ).

В работе было установлено, что ускоренная реабилитация как программа в больницах РФ при лечении ОА не применяется – только один хирург отметил, что в его клинике внедрён «протокол fast-track». Отдельные её компоненты в виде дополнительного обезболивания (в различных вариантах, подавляющее большинство которых – инфильтрация области установки портов) и лапароскопии низкого давления используют 3% и 21% респондентов соответственно.

Ввиду отсутствия официальной статистики осложнений, отдельным вопросом изучена частота развития ВБ ИОХВ. Это осложнение диагностируют более половины респондентов с частотой до 5%.

Проведенный обзор литературы показал, что уровень следования клиническим рекомендациям обратно пропорционален частоте неблагоприятных исходов и осложнений после операции, снижение которых является краеугольным компонентом программ ускоренной реабилитации. Таким образом, определена необходимость проведения исследований высокого уровня по вопросам, которые сейчас не отражены в рекомендациях.

Несмотря на некоторую тенденциозность выборки респондентов, обусловленную аудиторией рассылки, исследование можно считать репрезентативным не только в отношении членов РОХ, но и рассматривать как информативный срез подходов к диагностике ОА, выполнения ЛАЭ и применения методов ускоренной реабилитации в хирургии ОА в РФ.

Низкий уровень применения методик ускоренной реабилитации в лечении ОА в РФ, значительная частота инфекционных осложнений, отсутствие стандартизированного подхода послужили основанием к продолжению исследовательской работы.

По данным анкетирования, среди различных видов хирургической энергии для выполнения ЛАЭ в РФ наиболее часто применяется монополярная (рис. 2). Несмотря на экономическую эффективность и доступность, использование МЭК сопровождается наиболее высокой травматичностью по отношению к тканям и наибольшим среди всех видов электрохирургического оборудования количеством «техногенных» осложнений. Механизмы патологического распространения тока не были зарегистрированы в экспериментах и описаны только в теории. К ним относятся эффекты «туннелирования» (распространение тепла по тубулярным токопроводящим структурам), «ножки»

(концентрация тока в области впадения пузырного протока в ВЖП), «перескока» (появление нагрева отдаленной от места ЭХВ области, через «мостик холода»). С латеральным распространением тепла и термическим повреждением связывают «симптом 5-го дня», (ВБ ИОХВ).

Для выполнения ЛХЭ в неотложной хирургической практике МЭК является практически безальтернативной. При этом МЭК также рассматривается как вероятный фактор развития ранних (термотравма ВЖП с перфорацией и желчеистечением) и поздних (развитие стриктур ВЖП и БДС) осложнений.

На аутопсии были выявлены перфорации тонкой кишки в области операции у 3 животных (рис. 3В) и трансмуральный некроз без перфорации у 1 (рис. 3А, Б).

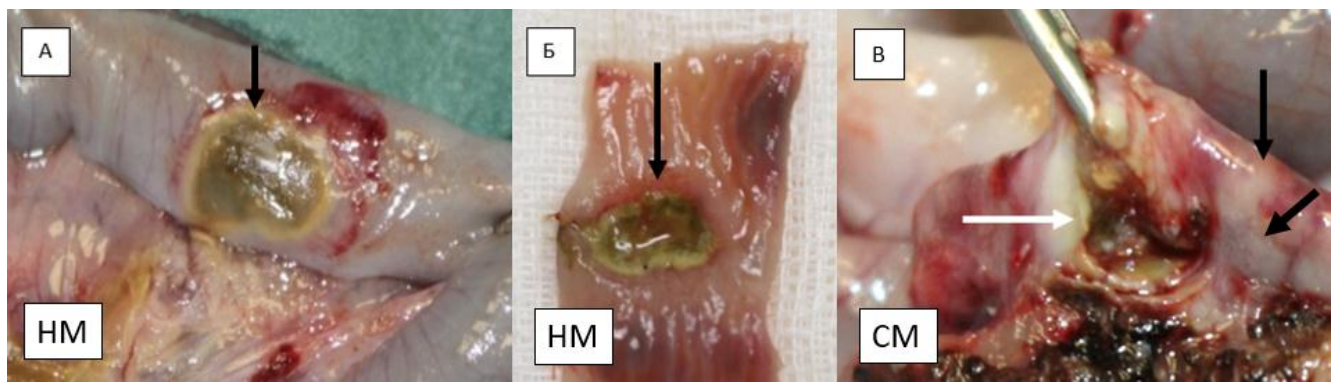


Рис. 3 – Термические повреждения тонкой кишки в эксперименте

При анализе термограмм 704 эпизодов ЭХВ во время 8 АЭ, были обнаружены причины электрохирургических осложнений. Зарегистрирован эффект «туннелирования», сопровождавшийся сверхбыстрым (на несколько см за десятые доли секунды) распространением тепла по сосудам брыжеечки (рис. 5А белые стрелки, 4Д красная стрелка) на петлю тонкой кишки (рис. 4Б ткань кишки под белой линией). Выявлена существенная дистанция латерального распространения тепла (рис. 4Б, Д, Е), сопровождающаяся термическим повреждением тканей.

Условия эксперимента *in vivo* позволили визуализировать охлаждение нагретых тканей током крови (рис. 4Д белая стрелка). В то же время, этот эффект был не существенным – циркуляция крови противостояла нагреву только собственно сосудов, но не оказала существенного влияния за их пределами, т.к. на окружающие ткани тепло распространялось не только по сосудам, но и по окружающим тканям за счёт латерального распространения (рис. 4Б, Д, Е). Другие эффекты – «ножки» (рис. 4В зеленый круг, красный круг – зона ЭХВ) и «зажима» (рис. 4Д пурпурная стрелка), феномен «перескока» (рис. 4Б белая стрелка) также были выявлены в эксперименте, а

обусловленный ими уровень нагрева тканей в ряде замеров превышал изотерму клеточного повреждения.

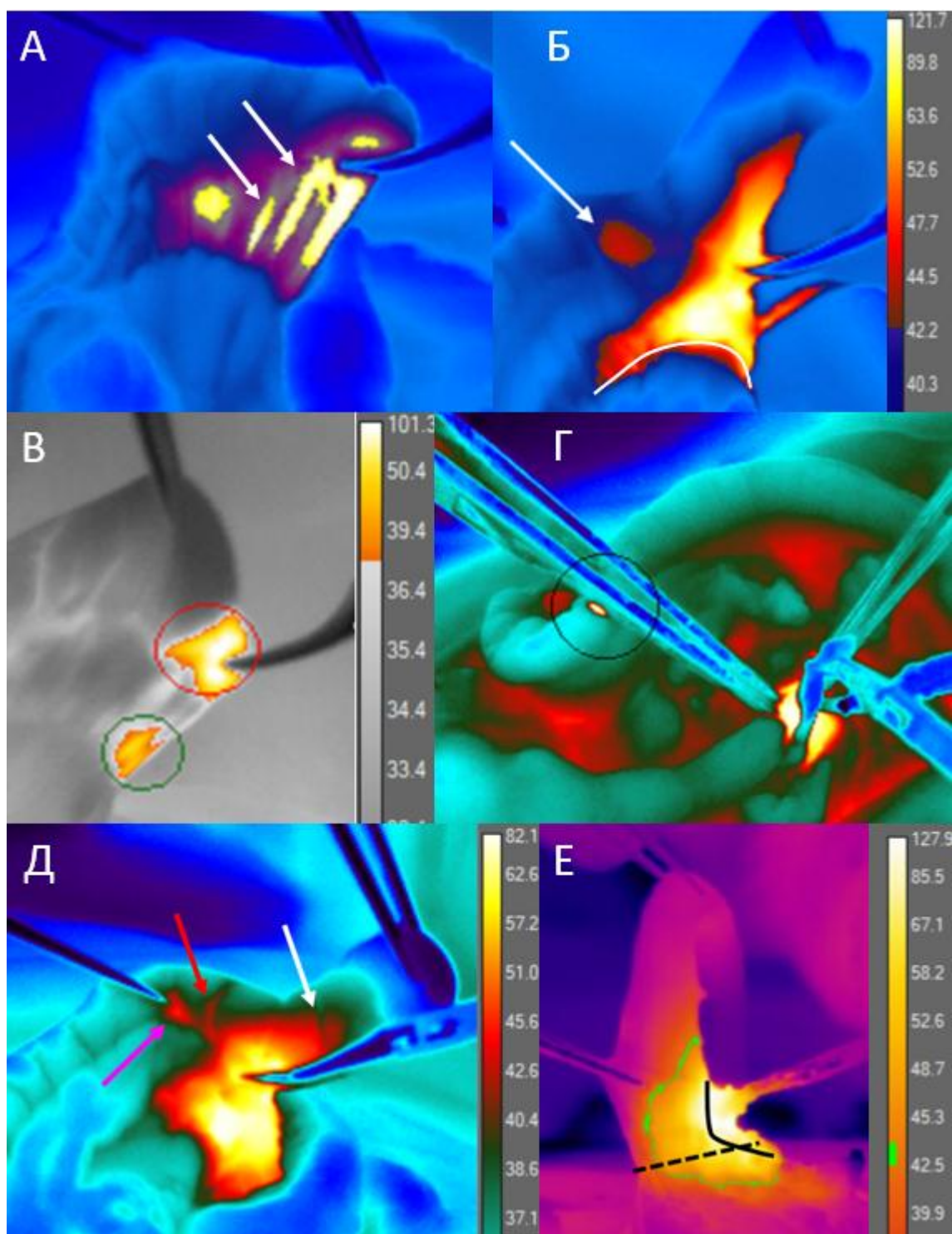


Рисунок 4 – Эффекты МЭК во время аппендэктомии

Теория термотравмы купола слепой кишки в генезе развития ВБ ИОХВ не нашла экспериментального подтверждения. Уровень нагрева тканей купола слепой кишки превысил изотерму клеточного повреждения и составил $61,3^{\circ}\text{C}$, время остывания до изотермы 42°C было 12-42 сек (рис. 4Е ткань купола ниже пунктирной линии, граница

аппендикса – сплошная черная линия). Также был выявлен альтернативный путь тока в одном эксперименте во время коагуляции через пинцет и непреднамеренном касании им петли кишки (рис. 4Г черный круг).

Несмотря на то, что гистологически были обнаружены признаки воспалительной реакции (от умеренной до средней степени тяжести – рис.5), её макроскопических или клинических проявлений не выявлено. Морфологических признаков термического повреждения также найдено не было. Анализ уровня тканевой миелопероксидазы не обнаружил признаков клеточного повреждения и различий между мощностью 30 и 60 Вт.

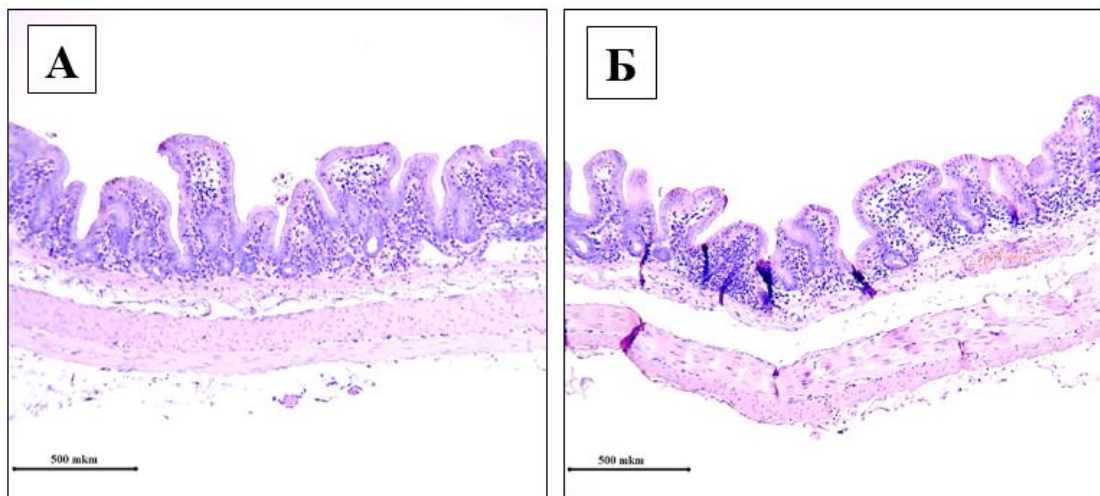


Рисунок 5 – Гистологическое исследование тканей купола слепой кишки (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$, шкала 500 нм, А – НМ, Б – СМ)

Все эпизоды нагрева купола развились при отделении брыжеечки или продолжительной коагуляции сосудов на расстоянии менее 1 см от него.

Сниженная мощность воздействия не позволила избежать осложнений, которые развились у 4 животных поровну в группах СМ и НМ. Возможное объяснение факту развития осложнений в группе НМ заключается в увеличении продолжительности однократного ЭХВ для достижения требуемого эффекта резания или коагуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению общего времени экспозиции высокой температуры на тканях в зоне операции. Так, при мощности 30 Вт продолжительность однократного воздействия составляла $2,05 \pm 0,53$ сек. а при 60 Вт – $1,34 \pm 0,22$ сек. ($p=0,112$), максимальная продолжительность была $9,1 \pm 1,04$ сек. и $5,03 \pm 1,55$ сек., соответственно ($p=0,05$).

Анализ результатов позволил определить травмоопасные режимы ЭХВ и сделать вывод о том, что ведущим фактором температурного повреждения является

продолжительность воздействия. Дистанция латерального распространения тепла нарастала пропорционально продолжительности воздействия и зависела от типа ткани – от 1,4 – 3,3 мм по серозе тонкой кишки до 18-33 мм по мезоаппендиксу.

Помимо нагрева тканей, были определены закономерности их остывания. Ткани, подвергшиеся нагреву до 100°C и выше, длительное время остывают даже в условиях сохранённого кровообращения, причём остывание происходит не линейно – от 10°C в секунду при остывании со 150°C до 60°C до 10°C за 10 сек при остывании с $60-70^{\circ}\text{C}$ до 42°C .

Эксперимент по МЭК при ХЭ преследовал цель оценки не только поверхностной температуры в зоне операции в зависимости от различных режимов и области приложения МЭК, но и соотнесение ее с тепловыми процессами внутри желчных протоков. Последнему вопросу посвящено большое количество исследований аблации метастазов в печени, но изучение температурных процессов в просвете желчных протоков при ХЭ встречается только в единичных работах.

Возможной причиной сохраняющихся пробелов в знаниях в этой области является сложность измерения внутрипросветной температуры одновременно в нескольких участках желчевыводящей системы в условиях выраженных электромагнитных помех от работающего МЭК. Разработанный ИКТИ РАН многокомпонентный высокоточный и помехозащищенный измерительный комплекс, и выбранная модель эксперимента позволили провести исследование температуры на поверхности и в просвете желчных протоков при воздействии МЭК во время ХЭ и оценить условия развития термотравмы.

Максимальная температура в зоне операции при продолжительном воздействии МЭК значительно превышала предел клеточного повреждения, достигая 282°C . Латеральное распространение тепла и скорость нагрева, как и в эксперименте *in vivo*, коррелировала с длительностью воздействия. Детальный анализ 150 ЭХВ продемонстрировал, что при продолжительности ЭХВ менее 1 сек в 94,5% латеральное распространение потенциально повреждающей температуры по поверхности не превышает 15 мм, а в 80,3% – 10 мм.

Внутрипросветная температура в 5 из 6 экспериментов достигла уровня ($\Delta t \geq 8^{\circ}\text{C}$) и экспозиции (от 54 до 560 сек) потенциального клеточного повреждения. Фактором превышения ею критического уровня было определено применение ЭХВ ближе 1 см от

ВЖП и средняя продолжительность ЭХВ более 0,5 секунд. Данные эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты эксперимента по внутрипросветной термометрии при ХЭ

Номер эксперимента	1	2	3	4	5	6
Анализ ЭХВ						
Средняя длит ЭХВ, с	0,753	0,745	0,938	0,473	0,439	0,587
Мин / макс длит ЭХВ, с	0,3 / 2,8	0,3 / 2,8	0,3 / 7,48	0,3 / 2,8	0,3 / 1,56	0,3 / 3,12
Общее количество ЭХВ, n	307	183	114	105	139	93
ЭХВ более 2 с, %	2,9%	3,3%	6,19%	1,9%	0%	1,07%
Продолжит ЭХВ в 1 см от ОЖП, с	25,369	58,120	60,458	29,910	25,609	24,521
Количество ЭХВ в 1 см от ОЖП, n	56	63	67	41	40	35
Средняя продолжит ЭХВ в 1 см от ОЖП, с	0,453	0,922	0,902	0,729	0,640	0,700
Внутрипросветная температура						
Исх. t по датчику 1, C°	26,48	31,52	32,34	30,78	31,86	31,08
Δt датчик 1, C°	5,28	3,49	8,99 (55)	14,2 (295)	12,2 (54)	15,49 (172)
Δt датчик 2, C°	3,11	6,15	21,2 (560)	13,9 (89)	1,69	14,12 (87)
Δt датчик 3, C°	1,73	8,35 (57)	19,7 (279)	2,97	1,72	4,37
Δt датчик 4, C°	0,78	4,001	16,68 (60)	0,92	1,87	0,88
Δt датчик 5, C°	0,27	3,55	2,07	1,09	1,63	1,17

В скобках – время остывания до исходной температуры. Красным – превышение изотермы $\Delta 8^{\circ}$

В 1 опыте ХЭ выполнена полностью, во 2 и последующем – до достижения CVS

Было выявлено, что распространение тепла зависит не только от продолжительности, но и исходной температуры. Средняя скорость распространения тепла по тканям, нагретым менее чем на 20°C от исходного уровня, составляла 22,3 мм/сек, свыше 20°C – 31,2 мм/сек, по не нагретым – 13,26 мм/сек. Не было отмечено значимых различий в скорости нагрева между разными типами тканей (серозная оболочка и жировая ткань). Время остывания до температуры ниже клеточного повреждения как и в эксперименте *in vivo* было не линейным: 1-2 сек с 200°C до 100°C , 4-20 сек со 100°C до 50°C , и 40-160 сек с 50°C до 30°C . Условием

повреждения крупных желчных протоков по данным эксперимента является только прямое продолжительное воздействие на его стенку – перфорация общего желчного протока (ОЖП) возникла в 1 эксперименте при длительном выделении пузырного протока вдоль ОЖП, экспозиция повреждающей температуры составила 460 сек., а максимальная температура – 262⁰ С.

Гипотеза «электрических каналов» (перенаправление тока с жировой ткани с низкой токопроводностью на ВЖП с высокой) не была подтверждена в эксперименте. В нашем исследовании, напротив, было обнаружено, что жировая ткань, окружающая ВЖП и долевыми протоки, является своеобразным «буфером» на пути распространения тепла, достаточно продолжительное время препятствуя нагреву внутренней поверхности протоков.

Был выявлен специфический для ЛХЭ эффект «туннелирования», заключающийся в быстром распространении тепла на ОЖП по пузырному протоку при его выделении (рис. 6А точка Р1). Его степень и экспозиция температуры в области ОЖП не достигли уровня клеточного повреждения. Описанный в литературе в качестве вероятной причины серии микроперфораций холедоха эффект «ножки» – концентрация тепла в области конfluence двух трубчатых структур разного диаметра (применительно к ЛХЭ – области впадения пузырного протока в ОЖП или его отхождения от желчного пузыря) также был обнаружен при анализе термограмм (рис. 6Б точка С2). Однако, его уровень был не высоким и сам эффект не оказывал существенное влияние на локальную температуру в области операции.

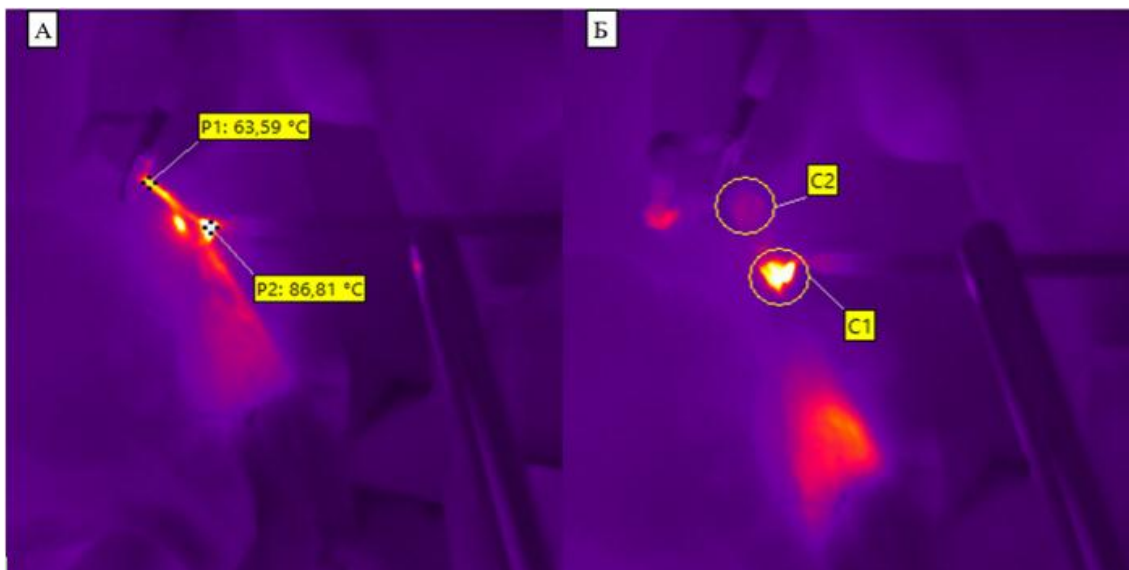


Рисунок 6 – Термоэлектрические эффекты при ЛХЭ с МЭК (7А – «туннелирования, 7Б – «ножки»)

Отдалённый нагрев структур, в частности области БДС, где располагался один из термодатчиков, возможен, однако, в серии замеров его максимальный уровень составил $3,5^{\circ}\text{C}$ (табл. 1) что не превышает уровень клеточного повреждения и, теоретически не может привести к формированию стриктуры.

Выводы этой части работы подтвердили исследование на лабораторных животных – наибольший вклад в величину термотравмы и развитие осложнений вносят продолжительность воздействия и эффекты альтернативного распространения тока. Проведенные эксперименты позволили разработать регламент безопасного и минимально травматичного применения МЭК для ЛХЭ и ЛАЭ, и изучить гипотезы специфических послеоперационных осложнений. Разработанным регламентом безопасного использования МЭК при ОА и ОХ пользовались в клинической части работы.

Разрабатывая ПУР для ургентной хирургии, было необходимо не просто выбрать наиболее эффективные из известных компонентов, но и создать программу, адаптированную к условиям экстренной хирургии, обладающую высокой воспроизводимостью. Ввиду отсутствия официальной программы, в апробированный протокол включили как стандартные, хорошо изученные в плановой хирургии компоненты ПУР так и методики, которые доказали свою эффективность в плане улучшения качества послеоперационного периода или снижения осложнений в отдельных экспериментальных и клинических исследованиях: лапароскопия низкого давления, мезоаппендискэктомия и разработанные регламенты минимально травматичного ЭХВ.

В исследование пациентов с ОА было рандомизировано 150 человек, 4 отказались после рандомизации, еще 22 были исключены на различных этапах. Исследовательскую группу составили 123 человека, рандомизированных следующим образом – 54 в группу ПУР и 69 в контрольную. Пациенты не отличались между собой по полу, возрасту, давности от начала заболевания, хирургическому анамнезу, тяжести сопутствующей патологии и количеству осложненных форм ОА (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов с ОА

Показатель	ПУР (n=54)	Контроль (n= 69)	p
Дооперационные параметры			
Мужской пол	31 (57,4%)	40 (58%)	1
Возраст	33,7 ± 11,2	34 ± 11,4	0,893
Время от нач. заболевания	20,4 ± 15,2	20,8 ± 19,4	0,905
Более 24 ч от начала заболевания	21 (38,9%)	20 (29%)	0,247
Время от приема пищи	12,7 ± 5,6	14,8 ± 12,4	0,832
Операция от поступления, ч	6,4 ± 5,5	5,2 ± 4,2	0,381
Сопутствующая патология	14 (25,9%)	10 (14,5%)	0,112
Операции на животе в анамнезе	7 (13%)	4 (5,8%)	0,209
Интраоперационные параметры			
ОФА	48 (88,9%)	57 (82,6%)	0,471
ОГА	3 (5,6%)	6 (8,7%)	0,729
ОГПА	2 (3,7%)	6 (8,7%)	0,303
Перитонит местный	28 (51,8%)	31 (44,9%)	0,446
Перитонит распространенный	10 (18,5%)	15 (21,7%)	0,823
Gomes 3A	0	3	0,255
Gomes 4A	2	0	0,191
Gomes 4B	18	16	0,212
Gomes 5	8	16	0,351
Всего осложненных	14 (25,9%)	19 (27,5%)	1
Дренировано	4 (7,4%)	24 (34,8%)	0,0004
Назначена антибиотикотерапия	4 (7,4%)	32 (46,4%)	<0,0001
Давление в брюшной полости	10,2 (1,3)	12,7 (1,2)	<0,0001
Длительность операции, мин	65,6 (23,5)	66 (24)	0,965

Из 207 рандомизированных пациентов с ОХ, 6 отказались от продолжения участия, еще 12 были исключены. Таким образом, в исследование вошли 189 пациентов (88 было рандомизировано в группу ПУР и 101 в контрольную группу). Пациенты также не отличались по демографическим показателям, продолжительности заболевания и тяжести воспаления (таблица 3).

Таблица 3 – характеристика пациентов с ОХ

Показатель		ПУР (n=88)	Контроль (n=101)	p
Дооперационные показатели				
Возраст		48,8 (15,3)	54,4 (14,6)	0,011
Возраст > 60 лет		24 (27,3%)	37 (36,6%)	0,217
Мужской пол		32 (36,4%)	42 (41,6%)	0,462
Сопутствующие заболевания		46 (52,3%)	56 (52,4%)	0,662
Абдоминальные операции в анамнезе		16 (18,2%)	23 (22,8%)	0,434
Давность заболевания, ч		41,8 ± 24,5	44,7 ± 40,7	0,582
Консервативный этап, ч		23,4 ± 18,7	22,8 ± 24,7	0,303
Интраоперационные показатели				
ОХ средней тяжести по TG 13		53 (60,2%)	51 (50,5%)	0,179
Острый холецистит	Катаральный	15 (17%)	17 (16,8%)	0,887
	Флегмонозный	65 (73,9%)	66 (65,4%)	0,205
	Гангренозный	8 (9,1%)	18 (17,8%)	0,126
Перитонит	Местный	21 (24,9%)	32 (31,7%)	0,233
	Диффузный	0	1 (1%)	1
Внутрибрюшное давление, mmHg		10,1 ± 0,7	12,1 ± 0,6	<0,0001
Продолжительность операции, мин		82,7 ± 25,5	91,8 ± 37,1	0,152
Дренаж установлен		15 (17%)	30 (29,7%)	0,041
Назначены антибиотики		7 (8%)	19 (18,8%)	0,031
Профилактика ПОТР		64 (72,7%)	5 (5%)	<0,0001

Модифицированный протокол, который был оценён в виде проспективного многоцентрового РКИ без ограничений по осложнённым формам, показал свою хорошую воспроизводимость в стационарах, участвовавших в исследовании. Уровень имплементации «технических» пред- и интраоперационных компонентов – информирования, дополнительной анестезии, профилактики ПОТР, отказа от дренирования и назначения антибиотиков составлял 93-100% как у пациентов с ОА так и с ОХ. В то же время для послеоперационных компонентов с «временными» критериями эффективности степень реализации компонентов была ниже. Для ранних приёма жидкости, энтерального питания и активизации этот показатель снижался до 42-56%. Средний показатель составил 74%. Основным препятствием к реализации «временных» интервалов послеоперационного восстановления стало выполнение

операции в вечернее или ночное время суток (в исследовании ОА) и последствия медикаментозной седации после наркоза (в исследовании ОХ). Проведение операции в условиях лапароскопии низкого давления удалось реализовать в 65% случаев. Причинами повышения давления в брюшной полости служили спаечный процесс, висцеральное ожирение и выполнение ИОХГ.

Несмотря на сокращённое по сравнению с ПУР в плановой хирургии количество компонентов, их совместное использование привело к существенному сокращению продолжительности госпитализации, который мы расценивали как интегральный показатель качества послеоперационного восстановления (основной критерий эффективности исследований). Более половины пациентов после ЛХЭ (54,5%) и треть после ЛАЭ (35,2%) были выписаны до истечения первых суток послеоперационного периода. В контрольной группе таких пациентов было 19,8% и 1,4% соответственно ($p < 0,0001$) – табл. 4.

Раннее начало энтерального питания не оказало влияния на скорость восстановления моторики ЖКТ. Время возобновления перистальтики и появления первого стула не отличалось между группами как у пациентов с ОА, так и с ОХ (табл. 4). Количество пациентов с послеоперационным парезом после ЛАЭ было одинаковым в группах, после ЛХЭ таких осложнений не было.

На фоне профилактики ПОТР отличий в частоте диспепсии между группами у пациентов с ОА не было, у пациентов с ОХ тошнота развивалась достоверно реже, однако, это не повлияло на развитие рвоты (табл. 4). Вероятно, такие результаты связаны с несущественным влиянием как самой патологии, так и минимально инвазивных операций на этот показатель послеоперационного восстановления.

Таблица 4 – Результаты применения ПУР у пациентов с ОА

Острый аппендицит			
Показатель	Группа		p
	ПУР n=54	Контрольная n=69	
Время активизации п/о, ч	4,2 ± 3,1	6,8 ± 3,8	<0,0001
Прием жидкости п/о, ч	4,3 ± 2,9	6,8 ± 3,6	<0,0001
Прием пищи п/о, ч	10,3 ± 8,4	12,7 ± 5,4	0,008
Появление перистальтики, ч п/о	9,9 ± 7,7	10,6 ± 6	0,171
Стул ч/з	27,8 ± 15,9	28,9 ± 16,9	0,955

Тошнота	9 (16,7%)	9 (13%)	0,764
Рвота	2 (3,7%)	4 (5,8%)	0,694
Выписан ч/з ч, п/о	38,6 ± 32,4	70,7 ± 58,4	<0,0001
Пребывание менее 24 ч п/о	19 (35,2%)	1 (1,4%)	<0,0001
Пребывание менее 12 ч п/о	13 (24%)	0	<0,0001
Осложнения	1 (%)	8	0,022
Из них ИОХВ	0	7	0,009
Повторные госпитализации	0	0	-
Острый холецистит			
	ПУР n=88	Контрольная n=101	p
Время активизации п/о, ч	4,4 ± 2,9	6,1 ± 3,9	<0,0001
Прием жидкости п/о, ч	3,3 ± 1,9	5,1 ± 4	<0,0001
Прием пищи п/о, ч	9,9 ± 6,6	13,5 ± 6,7	0,008
Появление перистальтики, ч п/о	7 ± 5,7	7,4 ± 4,4	0,108
Стул ч/з	25,3 ± 12,9	29 ± 14,3	0,126
Тошнота	11 (12,5%)	36 (35,6%)	0,0004
Рвота	3 (3,4%)	7 (6,9%)	0,342
Выписан ч/з ч, п/о	33,3 ± 19,46	53,5 ± 32,8	<0,0001
Пребывание менее 24 ч п/о	48 (54,5%)	20 (19,8%)	<0,0001
Осложнения	6	5	0,584
Повторные госпитализации	1 (1,1%)*	0	0,466

Примечание: * - амбулаторное лечение в другом ЛПУ

У пациентов после ЛАЭ частота развития френикус-симптома достоверно не отличалась между группами, но была в целом значительно выше, чем после холецистэктомии – 18 (33,3%) в основной и 32 (46,4%) в контрольной группе (p=0,144). В то же время, выраженность френикус-симптома была ниже в группе ПУР ($2,8 \pm 0,84$ и $5,0 \pm 1,91$ баллов по ВАШ, p=0,038) – табл. 5. Лапароскопия низкого давления при ЛХЭ сопровождалось более редкой частотой развития боли в плече и шее (13,6%) по сравнению с группой стандартного давления (34,7%) (p=0,0009) – табл. 6. Вероятно, отличия связаны с анатомическими особенностями патологии и разным положением пациента на операционном столе во время операций.

Разработанная в соответствии со спецификой вмешательства и анатомическими особенностями зоны операции методика дополнительной пролонгированной анестезии доказала свою эффективность. После ЛАЭ 28% пациентов не чувствовали боли после

операции (0-1 балл по ВАШ), ещё у 83,3% и 67,7% боль через 2 и 6 ч после операции была слабой (1-3 баллов по ВАШ). В контрольной группе пациентов с отсутствующей болью было 2,9% ($p<0,0001$), со слабой 42,5% ($p<0,0001$) и 50,7% ($p=0,076$) соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Болевой синдром у пациентов с ОА

Показатель	Основная n=54	Контроль n=69	ОШ	95% ДИ	p
ВАШ 0 (п/о)	2,3 ± 2,1	4,2 ± 1,97	-1,86	-2,68 – -1,04	<0,0001
ВАШ 2	2,2 ± 1,9	3,9 ± 1,8	-1,75	-2,49 – -1,01	<0,0001
ВАШ 6	2,3 ± (1,9)	3,6 ± 1,5	-1,42	-2,12 – -0,71	0,0003
ВАШ 12	2,1 ± (1,7)	3,2 ± 1,5	-1,45	-2,1 – -0,81	0,0009
ВАШ 24	1,5 ± (1,7)	2,4 ± 1,1	-1,2	-2,3 – -0,08	0,029
Слабая боль 2 ч	45 (83,3%)	30 (42,5%)			<0,0001
Слабая боль 6 ч	36 (66,7%)	35 (50,7%)			0,076
Отсутствие боли 0-6 ч	15 (27,8%)	2 (2,9%)			<0,0001
Обезболивание за 1 сут*	17,8 ± 23,7	36,6 ± 32,7			0,002
Френикус симптом, n (%)	18 ± 33,3	32 ± 46,4	0,49	0,22 – 1,07	0,144
Френикус симптом ВАШ, см	2,8 ± 0,84	5,0 ± 1,91	-2,2	-4,05 – -0,35	0,038

У пациентов с ОХ в основной группе полное отсутствие или слабую боль в контрольные точки 2 часа, 6 часов и 24 часа отметили 38,6%; 67% и 89,8% пациентов, в контрольной 5% ($p<0,001$); 6,9% ($p<0,001$) и 15,8% ($p=0,0003$), соответственно. Показатели послеоперационного болевого синдрома представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Болевой синдром у пациентов с ОХ

Показатель	ПУР n=88)	Контроль n=101	ОШ	95% ДИ	Р
ВАШ 0 ч п/о, см	3,7 ± 1,8	5,4 ± 1,3	-1,7	-2,1 – -1,2	<0,0001
ВАШ 2 ч, см	3,3 ± 1,7	4,9 ± 1,6	-1,6	-2,4 – -0,8	0,0006
ВАШ 6 ч, см	2,9 ± 1,5	4,2 ± 1,2	-1,3	-1,8 – -0,98	<0,0001
ВАШ 12 ч, см	2,7 ± 0,9	4,1 ± 1,2	-1,4	-1,9 – -0,8	0,0001
ВАШ 24 ч, см	2,1 ± 1,2	3 ± 1,2	-0,9	-1,3 – -0,6	<0,0001
Отсутствие / слабая боль 0-2 ч	34 (38,6%)	5 (5%)			<0,001
Отсутствие / слабая боль 6 ч	59 (67%)	7 (6,9%)			<0,001
Отсутствие / слабая боль 12-24 ч	79 (89,8%)	16 (15,8%)			0,0003
Кол-во инъекций обезболивающих	1,5 (0,9)	2,3 (0,9)	-0,8	-1,1 – -0,6	<0,0001
Френикус-синдром	12 (13,6%)	35 (34,7%)	0,29	0,14 – 0,62	0,0009

Независимым фактором послеоперационного болевого синдрома явилось наличие дренажа. Для исключения влияния методов дополнительного обезболивания и лапароскопии низкого давления анализ этого фактора был проведён в контрольной группе. Было установлено, что пациенты с установленным профилактическим дренажом испытывают более выраженным болевой синдром к 24-м часам после операции, что коррелирует у этой группы со временем возвращения к физической активности (табл. 7).

Таблица 7 – Влияние дренажа на болевой синдром

Показатель	Дренаж (n=28)	Без дренажа (n=95)	p
Обе группы			
ВАШ п/о	$4,1 \pm 2,2$	$3,1 \pm 2,2$	0,041
ВАШ 6 ч	$3,9 \pm 1,5$	$2,8 \pm 1,8$	0,008
ВАШ 12-24 ч	$3,9 \pm 1,5$	$2,3 \pm 1,5$	0,00002
Контрольная группа			
	Дренаж (n=24)	Без дренажа (n=45)	p
ВАШ п/о	$4,4 \pm 2$	$4,1 \pm 2$	0,542
ВАШ 6 ч	$4 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,5$	0,116
ВАШ 12-24 ч	$4 \pm 1,5$	$2,7 \pm 1,4$	0,0005

Предикторами досуточного пребывания, отдельно проанализированными при помощи множественной логистической регрессии у пациентов после ЛХЭ, оказались принадлежность к основной группе (ОШ 0,154 95% ДИ 0,0747 – 0,316 $p=0,000001$) и отсутствие морбидного ожирения (ОШ 4,157 95% ДИ 1,176 – 14,698 $p=0,027$). Среди пациентов основной группы частота досуточного пребывания была выше у пациентов без сопутствующей патологии (ОШ 2,6 95% ДИ 1,09-6,19 $p=0,029$) и с ОХ лёгкого течения (ОШ 0,38 95% ДИ 0,15-0,92 $p=0,031$) (простой регрессионный анализ).

Повторных госпитализаций после ЛАЭ и ЛХЭ не было. У пациентов с ОХ осложнения не отличались между группами ($p=0,757$) и представляли собой ограниченные жидкостные скопления в послеоперационных ранах или ложе желчного пузыря (6 пациентов в группе ПУР, 3 в контрольной) относящиеся к классу I-IIIa по Clavien-Dindo. Одна пациентка основной группы с развившейся лихорадкой, не смотря

на полученные четкие инструкции, обратилась за консультацией в стороннее ЛПУ. Был диагностирован подпечёчный абсцесс, выполнена однократная пункция под УЗ-наведением амбулаторно. У 1 пациента из контрольной группы в раннем послеоперационном периоде был диагностирован холедохолитиаз, осложнившийся механической желтухой (выполнены ЭРХПГ, ЭПСТ, литоэкстракция – Clavien-Dindo IIIb) и еще у 1 – ишемический инсульт (перевод в отделение неврологии, восстановление без неврологического дефицита – Clavien-Dindo IV).

После ЛАЭ в основной группе развилось 1 осложнение (послеоперационный парез), в контрольной – 8 осложнений (7 ВБ ИОХВ и 1 послеоперационный парез Clavien-Dindo I-II). По этому показателю пациенты достоверно отличались ($p=0,022$). В одном случае при ВБ ИОХВ потребовалась однократная пункция жидкостного скопления под УЗ-наведением. Анализ причин внутрибрюшных инфекций позволил установить, что фактором их развития является отсутствие мезоаппендискэктомии ($p=0,008$) у пациентов с осложненным ОА (ОШ 5,06 95% ДИ 1,14-22,48; $p=0,034$). Давность заболевания более 24-х часов не оказывала влияние на частоту ИОХВ ($p=0,436$). Как и традиционные подходы к профилактике осложнений в виде дренирования правой подвздошной ямки и применения антибиотиков после операции не позволили избежать их развития ($p=0,074$).

У пациентов с ОХ было проанализировано влияние применения ПУР в зависимости от тяжести заболевания, при этом были выявлены достоверные различия. При анализе ОШ между подгруппами было установлено, что во всех временных интервалах, кроме 24-х часов, величина эффекта от применения протокола на снижение болевого синдрома была выше в подгруппе пациентов с ОХ средней тяжести (TG2). В то же время на перистальтику и койко-день влияние применения протокола было более выраженным у пациентов подгруппы лёгкого течения (TG1). У пациентов с ОХ TG1 также отмечены достоверные различия по времени восстановления перистальтики и частоте развития тошноты между группами ускоренной реабилитации и стандартного ведения.

Пациенты, вошедшие в этот анализ маркеров послеоперационной стрессовой реакции не отличались между собой по демографическим показателям и тяжести основной и сопутствующей патологии.

Было установлено, что концентрация кортизола не коррелировала с оцениваемым пациентом уровнем боли. У пациентов после ЛАЭ со слабой болью (≤ 3 см по ВАШ на момент забора крови на анализ) концентрация кортизола составляла $207,5 \pm 164,9$ мкг/л, у пациентов с болью средней и высокой интенсивности (ВАШ > 3) – $247,4 \pm 154,8$ мкг/л ($p=0,715$). В случае ОХ была обнаружена средняя корреляция (коэффициент 0,57) уровня кортизола и уровнем субъективного восприятия боли только в одной контрольной точке и группе (ВАШ 2, контрольная). В других временных точках, когда по времени совпадало определение боли пациентом и концентрации кортизола, корреляционная связь или отсутствовала, или была слабой.

У пациентов с ОА прогностическая значимость динамики уровня кортизола после операции с позиций ранней диагностики развивающихся осложнений найдена не была. Также, полученные данные не позволяют считать определение концентрации кортизола информативным методом предоперационной верификации осложнённых форм, т.к. статистически значимых различий концентраций между двумя подгруппами найдено не было. Применение ПУР не оказало влияние на показатели стресс-гормона по сравнению с группой стандартного ведения. Вероятно, полученные данные связаны с небольшой выборкой и влиянием циркадных ритмов.

Для исключения их воздействия, у пациентов с ОХ кортизол и ИЛ-6 определялся в одинаковое время суток до и после операции. Несмотря на применение методов улучшенной реабилитации и минимально инвазивный доступ, было обнаружено, что операция приводит к значимым стресс-ассоциированным нарушениям гомеостаза. После вмешательства в обеих группах отмечено повышение уровня гормона и маркера воспаления с возвращением к дооперационному уровню к исходу первых суток послеоперационного периода. Наибольшее увеличение концентрации отмечено для ИЛ-6 у пациентов ОКатХ – на 173%, наименьшее для ОГХ – на 36% на следующие сутки.

При оценке прогностической ценности дооперационной концентрации биомаркеров у пациентов с ОХ корреляция содержания гормона и тяжести воспаления была обнаружена. Результат множественного сравнения (критерий Краскела-Уоллиса) выявил достоверные различия в предоперационной концентрации кортизола при попарном сравнении между всеми тремя формами ОХ, причём разница сохранялась в послеоперационном периоде (табл. 8).

Таблица 8 – Диагностическая ценность биомаркеров у пациентов с ОХ

	Острый холецистит			p Kruskal- Wallis	TG 1	TG 2	p
	ОКатХ n=11	ОФХ n=31	ОГХ n=6				
Кортизол, мкг/л							
До опер.	275,5 ± 110,8	455,6 ± 166,5 p=0,002*	548,3 ± 252	0,007	382,5 ± 156	459,2 ± 206,4	0,149
После опер.	326,2 ± 141,5	545,7 ± 205,6 p=0,001*	666,5 ± 390	0,007	505.9 ± 216,2	515 ± 272,7	0,992
След. сутки	286,5 ± 107	425,9 ± 148,1 p=0,007*	476,2 ± 327	0,039	377,5 ± 111,2	423 ± 228	0,893
ИЛ-6, пг/мл							
	ОКХ n=8	ОФХ n=24	ОГХ n=8	p Kruskal- Wallis	TG1	TG2	p
До опер.	25,9 ± 53,1	38,1 ± 36,6	87 ± 48,5 p=0,042**	0,038	33,6 ± 41,5	49,2 ± 46,6	0,412
После опер.	70,8 ± 111,1	59,2 ± 65,5	119 ± 73,4	0,187	59,7 ± 74,6	78,7 ± 84	0,682
След. сутки	31.2 ± 55,2	43,5 ± 42	108,6 ± 70,2	0,059	38,5 ± 42,8	59 ± 60,5	0,538

Примечание: * - в сравнении с ОКХ ** - в сравнении с ОФХ

При ОХ лёгкого (TG1) и средне-тяжелого течения (TG2) по TG содержанию кортизола в крови перед операцией также отличалась ($382,5 \pm 156$ и $459,2 \pm 206,4$ мкг/л, соответственно), однако разница не достигла статистической значимости.

У пациентов с перитонитом была обнаружена корреляция концентрации ИЛ-6 с фактом его наличия до операции ($p=0,0234$). Спустя 6 часов после операции его уровень у пациентов с перитонитом превышал исходный на 87%, у пациентов без перитонита – на 63% ($p=0,0097$). Разница в концентрации ИЛ-6 сохранялась и на следующие сутки после операции ($p=0,0084$). Концентрация кортизола у пациентов этой подгруппы не отличалась.

Анализ Спирмена обнаружил слабую и среднюю корреляционную связь показателей стрессовой реакции и воспалительных маркеров между собой и уровнем лейкоцитов и ИЛ-6.

Отдельно изученные факторы дренирование брюшной полости, приводя к

увеличению болевого синдрома и дополнительная пролонгированная анестезия, не смотря на его снижение, не влияет на показатели кортизола и ИЛ-6.

Таким образом, использование кортизола и ИЛ-6 для диагностики осложнённых форм патологии может быть информативно, в то время как в целях раннего выявления развивающихся осложнений и объективизации болевого синдрома показало разнонаправленные результаты, и наметило перспективу дальнейших исследований в условиях исключения влияния других факторов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Работа определила перспективу для будущих исследований в сфере изучения применимости протоколов при других ургентных заболеваниях органов брюшной полости, изучения температурных процессов в желчных протоках *in vivo* и дальнейших работ по исследованию методов объективизации ПСР и маркеров осложнений.

Выводы

1. Лечебная и диагностическая тактика хирургов в РФ по ряду вопросов не стандартизирована, а практические подходы отличаются гетерогенностью. В диагностике острого аппендицита прогностические шкалы применяют только 18% хирургов, для описания тяжести перитонита Мангеймский индекс используют 31% опрошенных. Отечественным клиническим рекомендациям по лечению острого аппендицита следуют 41% хирургов, зарубежным – 11%. Наибольшие расхождения отмечены в вопросах, не освещённых в клинических рекомендациях. Отдельные рутинно применяемые при аппендэктомии методики не имеют доказанной клинической эффективности. Практика применения программ ускоренной реабилитации при лечении пациентов с острым аппендицитом в РФ отсутствует.
2. При выполнении лапароскопической аппендэктомии 51% хирургов РФ применяют монополярный коагулятор. В ходе изучения монополярного электрохирургического воздействия, температура на поверхности тканей и в просвете трубчатых структур в зоне операции отличается вариабельностью и зависит от ряда факторов: продолжительности электрохирургического воздействия, расстояния от активного электрода и типа ткани. Дистанция латерального распространения тепла в наибольшей степени зависит от продолжительности электрохирургического воздействия. При условиях соблюдения регламента нагрева тканей купола слепой кишки токами монополярного электрокоагулятора не происходит, что позволяет

опровергнуть теорию посткоагуляционного генеза инфекций области хирургического вмешательства и безопасно применять этот метод электрохирургического воздействия в клинике.

3. Теоретически описанные эффекты «туннелирования», «ножки» и «зажима» встречаются в реальной клинической практике и могут приводить к послеоперационным осложнениям. Во время холецистэктомии, при продолжительном электрохирургическом воздействии на расстоянии менее 1 см от внепеченочных желчных протоков возникают условия для трансмурального температурного повреждения их стенки.
4. Эффективность и безопасность разработанной программы ускоренной реабилитации была подтверждена клинически. Применение лапароскопии низкого давления сопровождается снижением частоты развития френикус-симптома до 13,6% по сравнению с 34,7% в группе стандартного давления. Дополнительная мультифокальная местная анестезия позволяет значительно снизить послеоперационный болевой синдром в первые сутки после операции, а у 67% пациентов после холецистэктомии и 27,8% после аппендэктомии полностью его избежать. Раннее энтеральное питание безопасно для пациентов и не сопровождается увеличением частоты и выраженности диспепсии, но и не несёт преимуществ относительно времени восстановления функции желудочно-кишечного тракта. Применение разработанного протокола позволяет сократить продолжительность стационарного лечения, не приводя к увеличению повторных госпитализаций. У 32,5% пациентов с острым аппендицитом и 54,5% с острым холециститом продолжительность послеоперационного стационарного лечения не превышала 24 часа.
5. Разработанный протокол ускоренной реабилитации может быть реализован у большинства пациентов в общехирургическом стационаре: средний показатель реализации компонентов при аппендэктомии составил 74%, при холецистэктомии – 78%. Наибольшее влияние на реализацию компонентов протокола оказывает время суток, в которое выполняется операция.
6. Применение программы ускоренной реабилитации позволяет сократить количество осложнений при лапароскопической аппендэктомии и не приводит к увеличению осложнений и повторных госпитализаций после лапароскопической

холецистэктомии. Ограничительная стратегия дренирования брюшной полости и назначения антибиотиков после операции безопасна и не сопровождается увеличением частоты инфекционных осложнений. В отличие от дренирования, мезоаппендискэктомия представляется потенциальным методом профилактики внутрибрюшных инфекций области хирургического вмешательства.

7. В исследовании не установлено влияние протокола ускоренной реабилитации на концентрацию кортизола и ИЛ-6 при острой хирургической патологии в условиях активного воспалительного процесса. Дооперационная концентрация кортизола, а также изменение её в динамике, не является предиктором послеоперационных осложнений у пациентов с острым аппендицитом. Уровень ИЛ-6 и кортизола до операции коррелирует с тяжестью воспаления в желчном пузыре.
8. Хирургическая операция приводит к значимым повышением стресс-ассоциированных маркеров гомеостаза. Наибольший рост кортизола после операции отмечен для пациентов с острым флегмонозным холециститом, ИЛ-6 – для пациентов с катаральным холециститом. Концентрация ИЛ-6 у пациентов с перитонитом значительно выше, чем при неосложненном холецистите. Выявлена прямая корреляционная связь уровня стрессовой реакции и показателей воспалительной реакции. Корреляция концентрации кортизола с уровнем боли, определяемым пациентами, невысока или отсутствует.

Практические рекомендации

1. Необходима стандартизация диагностических и лечебных подходов к лечению острого аппендицита, приведение чётких рекомендаций в отношении мер профилактики послеоперационных осложнений (необходимости рутинной антибиотикопрофилактики, строгих показаний к дренированию) и описание отсутствующих в настоящее время технических вопросов (топография установки троакаров, показания к удалению брыжеечки отростка, использование хирургической энергии) в новой редакции национальных клинических рекомендаций. Профессиональным хирургическим сообществам необходимо проводить работу над повышением степени следования клиническим рекомендациям среди практикующих хирургов.
2. При аппендэктомии следует ограничить продолжительность однократного электрохирургического воздействия 2-мя секундами. Рекомендовано избегать

монополярного электрохирургического воздействия вблизи 1 см от трубчатых структур и манипуляциях с ними при помощи зажима или пинцета с целью предупреждения эффектов «туннелирования», «зажима» и «ножки». Следует избегать касания неактивным металлическим инструментом тканей при одновременной активации коагулятора в области кончика инструмента во избежание утечек тока. Не рекомендуется коагуляция слизистой культи аппендикса после его отсечения.

3. Во время холецистэктомии расстояние от активного электрода до внепеченочных желчных протоков должно превышать 1 см, паузы между электрохирургическими воздействиями при работе в области треугольника Кало должны превышать 4 секунды, а продолжительность однократного импульса не должна превышать 1 сек. Не рекомендуется проводить пересечение пузырного протока с использованием монополярной хирургической энергии.
4. С целью профилактики внутрибрюшной инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с острым аппендицитом следует выполнять мезоаппендэктомию при наличии внешних признаков инфицирования брыжеечки (отёк, инфильтрация, наложения фибрина, изменение цвета серозной оболочки).
С целью профилактики повреждений желчных протоков во время холецистэктомии, пересечение пузырного протока и артерии необходимо осуществлять после достижения критического взгляда на безопасность (critical view on safety).
5. Рекомендовано внедрение протокола ускоренной реабилитации в общехирургические стационары. С целью предупреждения послеоперационного болевого синдрома лапароскопическую аппенд- и холецистэктомию рекомендовано выполнять в условиях лапароскопии низкого давления с применением дополнительной анестезии препаратами пролонгированного действия.
6. У пациентов с неосложнённым острым аппендицитом и холециститом при условии использования протокола ускоренной реабилитации и отсутствии факторов риска операция может быть выполнена в условиях стационара одного дня. При оценке критериев досуточного пребывания рекомендовано ориентироваться на уровень болевого синдрома, лейкоцитоза и температуры тела.
7. Дренирование брюшной полости и назначение антибиотиков после операции рекомендовано у пациентов с гангренозно-перфоративным холециститом, осложнённым любым перитонитом, у пациентов с перипузырным абсцессом и

разлитым перитонитом, вне зависимости от формы воспаления, у пациентов с острым аппендицитом при наличии разлитого перитонита.

8. Исследование содержания кортизола в плазме может использоваться для определения уровня операционной травмы, но не является достаточно информативным методом объективной оценки уровня боли и периоперационной стрессовой реакции.
9. Изучение концентрации кортизола и ИЛ-6 до операции может быть использовано как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики форм острого холецистита и выявления осложнённых форм воспаления.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Нечай Т.В. Особенности общехирургических операций у пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами / А.Е. Тягунов, Т.В. Нечай, А.В. Сажин и др.// **Российский медицинский журнал.** – 2011. – №5. – С. 25-28.
2. Нечай Т.В. Тепловое воздействие на миокард в области контакта с электродом имплантированного ЭКС во время хирургических вмешательств с использованием электрокоагуляции / Н.М. Федотов, А.Е. Тягунов, Т.В. Нечай, А.В. Сажин // **Доклады Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники.** – 2012. – Т.2. – №26. – Часть 1. – С. 275-283.
3. Нечай Т.В. Аппендицит культи отростка, осложненный анаэробным перитонитом и забрюшинной флегмоной / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, А.Е. Тягунов и др.// **Эндоскопическая хирургия.** – 2015. – Т. 21. – № 6. – С. 69-71.
4. Нечай Т.В. Алгоритмы фаст-трек при остром холецистите - пилотные результаты рандомизированного многоцентрового исследования / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, Ю.С. Балакирев, А.Е. Тягунов // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 92-93.
5. Нечай Т.В. Сравнительная оценка методов стандартной и ускоренной реабилитации больных с острым аппендицитом. Промежуточные результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования / А. В. Сажин, Т. В. Нечай, С. М. Титкова и др.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – №9. – С. 15-23.
6. Нечай Т.В. Ускоренное выздоровление при остром холецистите: промежуточные результаты проспективного рандомизированного исследования / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, С.М. Титкова и др.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – №12. – С. 13-20.

7. Нечай Т.В. Источники тромбоэмболии легочных артерий по данным патологоанатомического и клинического исследований / А.В. Сажин, И.С. Лебедев, Т.В. Нечай и др.// **Флебология**. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 202-210.
8. Нечай Т.В. Методика аппендэктомии: смена парадигм или хорошо забытое старое? Роль мезоаппендиксэктомии в профилактике инфекционных интраабдоминальных осложнений (анонс РКИ) / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, С.М. Титкова и др.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2020. – № 10. – С. 49-59.
9. Нечай Т.В. Лапароскопическая хирургия распространенного аппендикулярного перитонита / Г.Б. Ивахов, А.В. Сажин, Т.В. Нечай и др.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2020. – № 5. – С. 20-26.
10. Нечай Т.В. Диагностические и лечебные подходы при остром аппендиците в практике хирургов Российской Федерации. Результаты общероссийского опроса / И.И. Затевахин, А.В. Сажин, Т.В. Нечай и др.// **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2020. – № 8. – С. 5-16.
11. Нечай Т.В. Выбор лапароскопического доступа и результаты лечения распространенного аппендикулярного перитонита / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, С.Т.В. Нечай и др.// **Эндоскопическая хирургия**. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 5-12.
12. Нечай Т.В. Способ профилактики внутрибрюшных послеоперационных осложнений лапароскопической аппендэктомии при остром аппендиците: **патент РФ RU 2 732 208 C1: МПК А61В 17/00** / А.В. Сажин, Т.В. Нечай, Г.Б. Ивахов и др.; заявитель и патентообладатель Е.А. Страдымов. // 2019135561, заявл. 06.11.2019 опубл. 14.09.2020.
13. Nechay T.V. Thermal effects of monopolar electrosurgery detected by real-time infrared thermography: an experimental appendectomy study / T.V. Nechay, S.M. Titkova. M.V. Anurov at all. // **BMC Surgery**. – 2020. – 20. – 116. **SCOPUS**
14. Nechay T.V. Evaluation of enhanced recovery after surgery program components implemented in laparoscopic appendectomy: prospective randomized clinical study / T.V. Nechay, A.V. Sazhin, S.M. Titkova at all. // **Nature Scientific Reports**. – 2020. – 10. - 740 **SCOPUS**