

На правах рукописи

ЗИТТА ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ В ПЛАНОВОЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
Субботин Вячеслав Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Терехина Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

Ильканич Андрей Яношевич, доктор медицинских наук, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет», кафедра хирургических болезней, доцент кафедры

Расулов Арсен Османович, доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель группы малоинвазивной, тазовой хирургии отдела общей и реконструктивной урологии

Тимербулатов Махмуд Вилевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2019 г в часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера” Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.psmu.ru Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера” Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Автореферат разослан « __ » _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Баландина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Операции на толстой кишке относятся к разряду сложных, травматичных вмешательств с высоким риском осложнений и летальности (Воробьев Г.И., Жученко А.П., Филон Ф.Ф., Ачкасов С.И., 2010; Котельникова Л.П., Порошина Н.А., 2011; Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. 2015.; Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Пучков А.Ф., 2016). Сроки лечения больных в стационаре после операции составляют 10 – 14 дней при отсутствии осложнений, а реабилитация растягивается до 2 – 3 месяцев. Тяжесть течения послеоперационного периода, большое количество осложнений, длительные сроки восстановления обусловлены в значительной степени операционным стрессом (Овечкин А.М., 2008; Любошевский П.А., Овечкин А.М., 2014). Одним из наиболее эффективных путей профилактики операционного стресса и его последствий считают использование структурированных многокомпонентных программ оптимизации периоперационного периода (Kehlet H., 2000, Bronder G. H. Van Aken, Hertle L., 2001; Veenhof A., Vlug M., Pas M., 2012).

В странах Европы и США в течение последних лет получили распространение программы оптимизации периоперационного ведения больных, которые в англоязычной литературе называют “fast track” или “enhanced recovery after surgery”. Результаты исследований свидетельствуют, что применение этих программ ускоряет восстановление больных после операции, позволяет существенно снизить частоту осложнений и сократить сроки стационарного лечения (Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Лукашевич И.В., 2015; Ачкасов С.И., Сушков О.И., Суровегин Е.С., Лукашевич И.В., 2017; Kehlet H., Harling H., 2012; Vona S., Molteni M., Rosati R., Elmore U., 2014;). Предложенные зарубежными авторами протоколы оптимизации зачастую плохо адаптируются за пределами западной Европы и США. Основными причинами этого являются: особенности медицинского страхования (в ряде стран отсутствует экономическая мотивация укорочения сроков стационарного лечения), традиции хирургической школы (иногда крайне сложно внедрять элементы лечения, противоречащие

сложившейся практике), организационные проблемы, сложность и дороговизна одномоментного внедрения всех элементов программы оптимизации, а также трудности обучения и подготовки персонала для работы в изменившихся условиях (Nygren J., Soop M., Thorell A., 2009; Shida D., Tagawa K., Inada K. et al., 2015). В связи с этим представляет интерес изучение роли отдельных компонентов протоколов «Fast track» и разработка модифицированных программ оптимизации, приспособленных к использованию в условиях конкретной клиники (Shida D., Tagawa K., Inada K. et al., 2017). Исследование влияния программ оптимизации на метаболические проявления операционного стресса также представляет большой теоретический и практический интерес (Ljungqvist O., 2012).

Степень разработанности проблемы

К настоящему времени предпринимались попытки разработать программы оптимизации, приспособленные для использования в условиях отечественного здравоохранения. В Российской Федерации в 2016 году были предложены клинические рекомендации по использованию «программы ускоренного выздоровления» больных после операций на ободочной кишке (Затевахин И.И. с соавт., 2016). Данные рекомендации относятся только к пациентам с патологией ободочной кишки. Большинство российских исследований по данной проблеме также имеют дело с этой категорией больных. Кроме того, «программа ускоренного выздоровления» во многом дублирует протокол «fast track», некоторые ее пункты прописаны нечетко и не адаптированы к местным условиям, в связи с чем их использование на практике может оказаться затруднительным и небезопасным.

Все еще не решен вопрос о комплексном обучении персонала хирургических клиник для обеспечения слаженной работы мультидисциплинарной бригады специалистов, что необходимо для полноценного внедрения программы оптимизации. Возможность лечения больных с использованием протокола оптимизации не прописана в медико-экономических стандартах.

До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ускоренному восстановлению больных с заболеваниями прямой кишки. Не изучался вопрос о возможности использования программы оптимизации у пациентов, подвергаемых реконструктивно-восстановительным операциям с закрытием одноствольной колостомы. Практически не исследовано влияние программ оптимизации и видеолапароскопических технологий на метаболические проявления операционного стресса. Нам не встретились работы, в которых рассматривалось воздействие превентивной колостомии на эффективность программы оптимизации у больных после низкой передней резекции прямой кишки.

Таким образом, актуальным является разработка и внедрение модифицированной программы оптимизации периоперационного ведения больных с заболеваниями толстой кишки и изучение возможности использования биохимических показателей для оценки ее эффективности, прогнозирования и ранней диагностики послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Улучшение непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с заболеваниями толстой кишки путем применения программы оптимизации периоперационного ведения.

Задачи исследования:

1. Разработать и внедрить в практическую работу модифицированную программу оптимизации периоперационного ведения пациентов с заболеваниями толстой кишки и изучить ее влияние на течение раннего послеоперационного периода и частоту осложнений.
2. Оценить эффективность и безопасность программы оптимизации в лечении больных старшей возрастной группы.
3. Оценить значение лапароскопических технологий в программе оптимизации.
4. Изучить влияние превентивной колостомии на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации.

5. Провести хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы крови больных колоректальным раком до операции и в раннем послеоперационном периоде для изучения воздействия программы оптимизации на процессы свободнорадикального окисления.
6. Исследовать влияние программы оптимизации на проницаемость эритроцитарных мембран, показатели минерального обмена и содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком, оценить возможность использования изученных биохимических показателей для прогнозирования осложнений раннего послеоперационного периода.

Научная новизна исследования

Разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная программа оптимизации периоперационного ведения плановых больных с заболеваниями ободочной и прямой кишки. Показана высокая эффективность и безопасность разработанной программы, в том числе у пациентов старшей возрастной группы. Доказано, что использование лапароскопических технологий в рамках программы оптимизации не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода и сроки стационарного лечения, но приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений. Продемонстрировано, что применение превентивной колостомии не снижает эффективность программы оптимизации.

Установлено, что программа оптимизации способствует нормализации показателей хемилюминесцентного анализа эритроцитов и плазмы крови, содержания железа и лактата в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде.

Научная новизна подтверждена 2 патентами на изобретение Российской Федерации. Разработан новый способ прогнозирования несостоятельности колоректального анастомоза при помощи хемилюминесцентного анализа эритроцитов периферической крови. Разработан новый способ диагностики метастазов колоректального рака в печень при помощи определения содержания меди в плазме крови больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработка и внедрение в практическую работу отделения колопроктологии модифицированной программы оптимизации периоперационного ведения пациентов с заболеваниями толстой кишки позволило существенно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений. Дана клиническая и биохимическая оценка эффективности программы оптимизации и лапароскопических технологий в сравнении с традиционным алгоритмом лечения, в том числе и у пациентов старше 70 лет. Изучено влияние программы оптимизации на метаболические проявления операционного стресса. Разработан и внедрен способ прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза при помощи хемилюминесцентного анализа крови. Разработан способ диагностики метастазов колоректального рака в печень по определению содержания меди в плазме крови больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения колопроктологии ГБУЗ «ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля», 1 хирургического отделения ГБУЗ «КМСЧ №1» г. Перми и используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии №1 с курсом урологии и кафедре биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в 2005-2018 годах на кафедре факультетской хирургии №1 с курсом урологии и кафедре биохимии в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В работе использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для достижения цели и решения поставленных задач использованы современные клинические, биохимические и статистические методы исследования. Объектами

биохимических исследований служили эритроциты и плазма крови больных злокачественными новообразованиями толстой кишки. Все лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании, использовался спектрофотометр PD-303(Япония).

Организация исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ имени ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №1 от 25.01.2017).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Модифицированная программа оптимизации эффективна и безопасна, позволяет ускорить восстановление больных, снизить частоту послеоперационных осложнений и сократить сроки стационарного лечения в том числе у пациентов старшей возрастной группы.

2. Сочетание видеолапароскопических технологий с программой оптимизации приводит к значительному снижению частоты послеоперационных осложнений.

3. Превентивная колостомия не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода и не снижает эффективность программы оптимизации.

4. Хемилюминесцентный анализ крови в раннем послеоперационном периоде может использоваться для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза.

5. Определение содержания меди в плазме крови может быть использовано для диагностики метастазов колоректального рака в печень.

Степень соответствия паспорту специальности

Диссертационная работа посвящена разработке и внедрению в практику технологии оптимизации хирургического лечения больных с заболеваниями толстой кишки, а также разработке способов ранней диагностики послеоперационных осложнений и соответствует: п.2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний) и п.4 (экспериментальная и клиническая разработка методов

лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику) паспорта специальности 14.01.17 - хирургия.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном объеме клинических и биохимических исследований, использовании современных методов исследований и корректном статистическом анализе данных. Полученные данные статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ методом вариационной статистики. Результаты исследования полностью соответствуют данным, имеющимся в первичной документации.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на: заседаниях научной сессии ГБОУ ВПО «ПГМА имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2013, 2014) и ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2015, 2016, 2018); заседаниях ассоциации врачей хирургического профиля Пермского края (Пермь, 2005, 2008, 2015); Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики» (Казань, 2013); Конгрессах Европейской ассоциации колопроктологов (Прага 2009, Вена 2012, Копенгаген 2013, Милан, 2016); Международных конференциях «Российская школа колоректальной хирургии» (Москва, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018); Российской конференции «Школа колопроктологов и эндоскопистов Дальневосточного округа» (Хабаровск, 2016 год); Международном конгрессе «Актуальные вопросы медицины 21 век» (Пермь, 2016).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, формулировка рабочей гипотезы, цели и задач, анализ и представление основных результатов работы в научных публикациях проводилось совместно с научными консультантами. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной

и зарубежной литературы по теме диссертации. Формирование групп пациентов, большая часть оперативных вмешательств, все клинические и биохимические исследования, статистическая обработка данных и интерпретация результатов, написание и оформление рукописи диссертации проведены лично соискателем. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликована 41 научная работа, из них 17 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для изложения основных научных результатов диссертаций, получены 2 патента на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 320 источников, из них – 57 отечественных и 263 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами, 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положена информация о результатах клинических и биохимических исследований, проведенных у 478 пациентов с заболеваниями толстой кишки, находившихся на лечении в отделении колопроктологии ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф.Х. Граля» г. Перми в период с 2005 по 2018 год.

Критериями включения больных в исследование были:

- наличие хирургического заболевания толстой кишки при условии поступления в отделение колопроктологии в плановом порядке для резекции толстой кишки,
- согласие больного на участие в исследовании.

Критериями не включения были:

- отказ пациента от участия в исследовании или от лечения,
- наличие осложнений, требующих экстренной операции,
- у больных с злокачественными новообразованиями толстой кишки нерезектабельность опухоли или предоперационная лучевая, химиотерапия.

Дизайн исследования – проспективное, одноцентровое, рандомизированное, сравнительное, контролируемое исследование (рисунок 1).

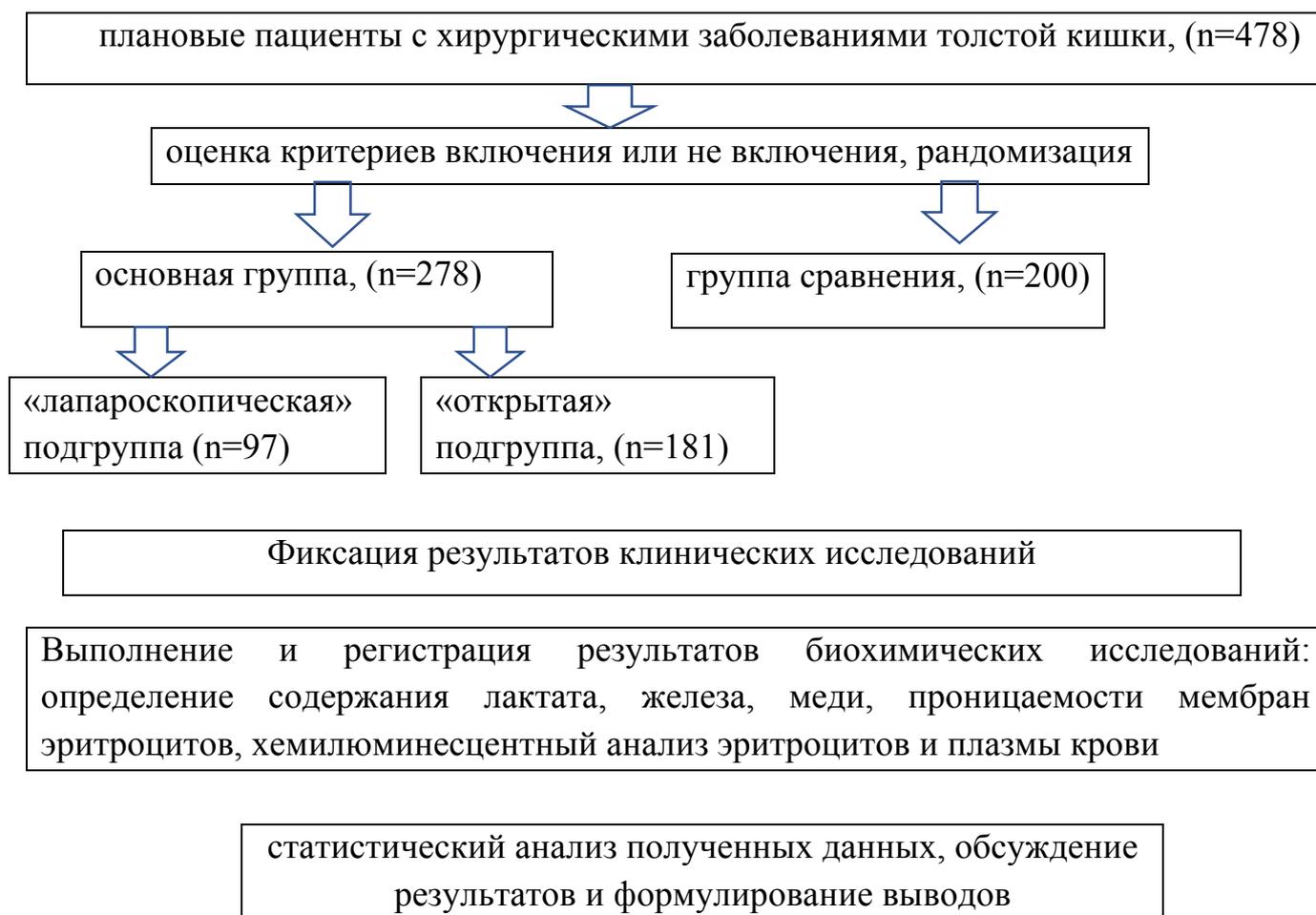


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Показанием к операции в 3 случаях послужил семейный аденоматоз толстой кишки, в 26 – одноствольная колостома, в 6 – болезнь Крона, в 9 – дивертикулярная болезнь, в 11 случаях – ворсинчатые опухоли толстой кишки без малигнизации. Преобладающей нозологией были злокачественные

новообразования толстой кишки – 423 пациента. Распределение больных по характеру патологии представлено на рисунке 2.

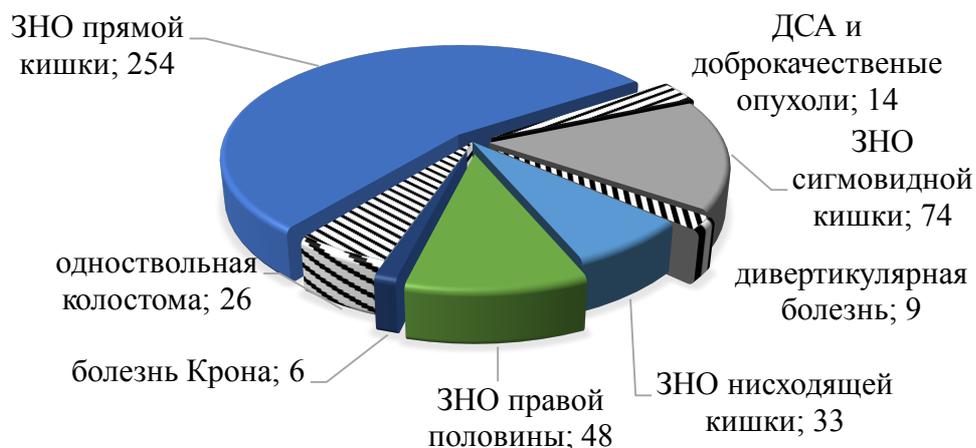


Рисунок 2 – Распределение больных по характеру патологии

При поступлении в отделение больные разделялись на две группы. 200 пациентов группы сравнения получали традиционную периоперационную терапию. В лечении 278 больных основной группы использовалась разработанная нами модифицированная программа оптимизации, в которую вошли следующие мероприятия:

- Представление больным детальной информации об особенностях подготовки к операции и раннего послеоперационного периода (беседа и печатное пособие);
- сокращение периода голодания перед операцией;
- гепаринотерапия – первое введение эноксипарина за 12 ч до операции или гепарина за 3 ч до начала операции. После операции антикоагулянты вводились по стандартной схеме со дня операции;
- отказ от традиционной предоперационной подготовки кишечника. Выбор способа подготовки проводился индивидуально в соответствии с разработанным алгоритмом, который представлен в таблице 1;
- ограничение применения наркотических анальгетиков после операции;
- использование по возможности лапароскопического доступа;
- минимизация кровопотери;

- зашивание лапаротомных ран только внутрикожным швом;
- раннее удаление желудочного зонда;
- избирательный подход к антибиотикотерапии;
- назначение симбиотиков после операции;
- удаление катетера из мочевого пузыря не позднее 24 ч после операции;
- по возможности отказ от дренирования брюшной полости и удаление дренажей в течение 24 часов после операции;
- ограничение объема и сроков инфузионной терапии после операции;
- раннее энтеральное питание и ранняя активизация больных.

Таблица 1 – Алгоритм выбора способа подготовки кишечника к операции

планируемая операция	способ подготовки
правосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечно-ободочной кишки	не требуется подготовка кишечника
левосторонняя гемиколэктомия, сигмоидэктомия, передняя резекция прямой кишки	очистительная клизма 1 раз вечером накануне, 1 раз утром за 3 часа до операции
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	не требуется подготовка кишечника
реконструктивно-восстановительная операция	стандартная подготовка с использованием слабительных
колэктомия, колпроктэктомия	не требуется подготовка
пациенты с тяжелой сопутствующей патологией	подготовка противопоказана

С целью оценки клинической эффективности программы оптимизации анализировались следующие показатели: возраст и пол больных, локализация и стадия опухоли; наличие сопутствующих заболеваний; объем и продолжительность операции, вид доступа и анестезии; кровопотеря; объем операционной инфузионной терапии; общий и почасовой диурез за время операции; использование наркотических анальгетиков после операции; объем инфузионной терапии за день 0 (день операции – после завершения операции до 8

ч утра следующего дня), день 1 и день 2 после операции; диурез и почасовой диурез за день 0; сроки активизации больных – оценивались по моменту первого вставания после операции; частота использования и сроки удаления дренажей из брюшной полости, катетера из мочевого пузыря и желудочного зонда; сроки начала приема жидкости и энтерального питания; сроки восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта оценивались по сроку первого отхождения газов и первой дефекации после операции. Кроме того, фиксировались летальность и частота осложнений, а именно раневой инфекции, несостоятельности анастомоза, перитонита, абсцессов малого таза и брюшной полости, некроза низведенной кишки или колостомы, панкреатита, эвентрации, стрессовых гастродуоденальных язв, пареза кишечника, спаечной тонкокишечной непроходимости, антибиотико-ассоциированного колита. Рассчитывались сроки достижения готовности к выписке на амбулаторное лечение в соответствии с разработанными критериями: отсутствие жалоб и потребности в парентеральном введении анальгетиков; способность к самообслуживанию, в том числе уходу за стомой; хорошая переносимость энтерального питания; самостоятельное мочеиспускание и дефекация (нормальное функционирование стомы); нормализация температуры тела и общего анализа крови; согласие больного на выписку.

Для оценки эффективности и безопасности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы результаты лечения пациентов старше 70 лет были проанализированы отдельно. С целью изучения роли лапароскопических технологий в программе оптимизации основная группа была разделена на две подгруппы («лапароскопическая» – лапароскопический доступ и «открытая» – открытые операции). Результаты в подгруппах рассчитаны отдельно.

Изучено влияние превентивной стомы на эффективность программы оптимизации для чего выбранные показатели отдельно рассчитаны у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки. Все такие пациенты в обеих группах были разделены на три подгруппы – с незащищенным анастомозом, с превентивной стомой, с одноствольной стомой.

Проведена оценка эффективности программы оптимизации с использованием биохимических исследований, объектом для которых послужила кровь больных колоректальным раком. Исследования выполнялись до начала лечения, а также в 1, 4 и 8 сутки после операции. Для оценки процессов свободнорадикального окисления был проведен хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы крови с использованием биохемилюминометра “БХЛ-07” по методу, описанному в литературе (Кузьмина Е.И. и соавт., 1983). Определение содержания лактата в плазме крови выполнялось лактатоксидазным способом, железа и меди по методам Landers J. и Zak B. (Landers J., Zak B., 1958). Кроме того, изучалась проницаемость мембран эритроцитов по методу (Колмаков В.Н., Радченко В.Г., 1982). Всего было проведено 1202 биохимических исследования у 194 больных и 45 здоровых людей.

Статистические методы. Количественные параметры оценивались с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Проверка нормальности распределения проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Определение достоверности различий средних величин осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения частоты встречаемости признака в разных группах применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона. Рассчитывали относительный риск (RR) и отношение шансов (OR). Достоверными считались различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$). Кроме того, рассчитывались чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость. Статистический анализ проводился с помощью программ *Microsoft Office Excel 2016* и *IBM SPSS Statistic*.

Результаты исследования

В группе сравнения средний возраст больных составил $65,48 \pm 8,4$ лет, в основной – $65,36 \pm 9,4$ лет ($p = 0,99$). Значимых различий между группами больных по характеру патологии, локализации и стадии опухоли не было. Сопутствующие заболевания были выявлены у 62% больных, в большинстве случаев сочетанного характера. Артериальная гипертензия у 190 человек, ИБС у 110, в том числе

постинфарктный кардиосклероз у 25, сахарный диабет у 52, бронхиальная астма у 8, эпилепсия у 2 больных. 20 больных страдали ожирением 3 степени, у 78 была выявлена хроническая анемия средней или тяжелой степени. В 68 случаях был обнаружен эрозивный гастрит, а в 4 – обострение язвенной болезни. Значимых различий между группами по распространенности сопутствующих заболеваний не было. Распределение больных по объему операций представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Объем оперативных вмешательств в группах больных

объем операции	основная группа(n=278)	группа сравнения (n=200)	p*
правосторонняя гемиколэктомия	38	16	0,054
резекция поперечно-ободочной кишки	1	1	0,8
левосторонняя гемиколэктомия	19	12	0,72
сигмоидэктомия	35	31	0,45
передняя резекция прямой кишки	110	81	0,8
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	27	22	0,65
брюшно-анальная резекция прямой кишки	12	12	0,4
колэктомия	2	6	0,056
реконструктивно-восстановительные операции	11	15	0,09
комбинированные операции	23	4	0,004

*-расчет значения p производился при помощи критерия χ^2
p – достоверность различий группы сравнения и основной группы

Продолжительность операций существенно не отличалась – $3,3 \pm 0,72$ часа в основной и $3,07 \pm 0,67$ в группе сравнения ($p=0,24$). В основной группе кровопотеря составила $258,9 \pm 115,6$ мл, в группе сравнения – 437 ± 193 мл ($p=0,8$). Объем инфузионной терапии за время операции в основной группе составил

3081,3±556,8 мл, в группе сравнения 3330±637 мл ($p=0,3$); день операции – 2114±334 и 2098±316 мл соответственно ($p=0,9$). При этом почасовой диурез за время операции был несколько выше у пациентов основной группы – 107±64 мл/час, в группе сравнения 88,3±67 мл/час ($p=0,8$). В течение вторых суток послеоперационного периода объем инфузии был существенно меньше в основной группе. Одним из наиболее важных, но при этом и самых простых в реализации элементов программы оптимизации является ранняя активизация, восстановление нормальной двигательной активности и способности к самообслуживанию. Пациенты основной группы активизировались достоверно раньше, чем больные группы сравнения – 1,03±0,05 и 2,67±0,53 суток ($p=0,002$).

Подавляющее большинство больных основной группы – 272 (97,8%) хорошо переносили раннее начало энтерального питания. Срок начала приема жидкости после операции в основной группе был 1,11±0,21 суток, в группе сравнения – 1,99±0,36 суток ($p=0,033$). Срок начала энтерального питания 2,19±0,3 и 3,3±0,47 суток соответственно ($p=0,047$). Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта происходило значительно раньше в основной группе. Первое отхождение газов происходило достоверно раньше в основной группе – 2,3±0,5 суток, в группе сравнения 3,8±0,5 суток ($p=0,034$), как и первая дефекация соответственно 3,7±0,6 суток и 5,3±0,5 суток ($p=0,04$).

Определение содержания лактата является информативным тестом для оценки состояния больных и раннего распознавания гипоксии. До операции содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком в обеих группах не отличалось значений у здоровых лиц. В основной группе содержание молочной кислоты в плазме крови существенно не менялось ни в первые, ни в четвертые сутки после операции. В группе сравнения в 1-е сутки после операции наблюдалось статистически значимое повышение концентрации лактата – 3,47±0,48 ммоль/л по сравнению со здоровыми донорами – 2,22±0,39 ммоль/л ($p=0,049$). На 4-е сутки после операции содержание лактата в плазме крови больных группы сравнения имело тенденцию к снижению, но оставалось достоверно выше, чем у больных основной группы.

Применение программы оптимизации не привело к статистически значимым изменениям проницаемости мембран эритроцитов больных колоректальным раком после операции.

Содержание железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком до операции не отличалось от содержания этих элементов в крови здоровых доноров. Содержание железа в плазме крови пациентов основной группы после операции существенно не изменялся. В то же время у больных группы сравнения наблюдалось достоверное снижение данного показателя в 1-е и 4-е сутки после операции. Содержание меди в плазме крови больных обеих групп в первые сутки послеоперационного периода значимо не менялось, но достоверно возрастало в группе сравнения к 4-ым суткам после операции (рисунок 3).

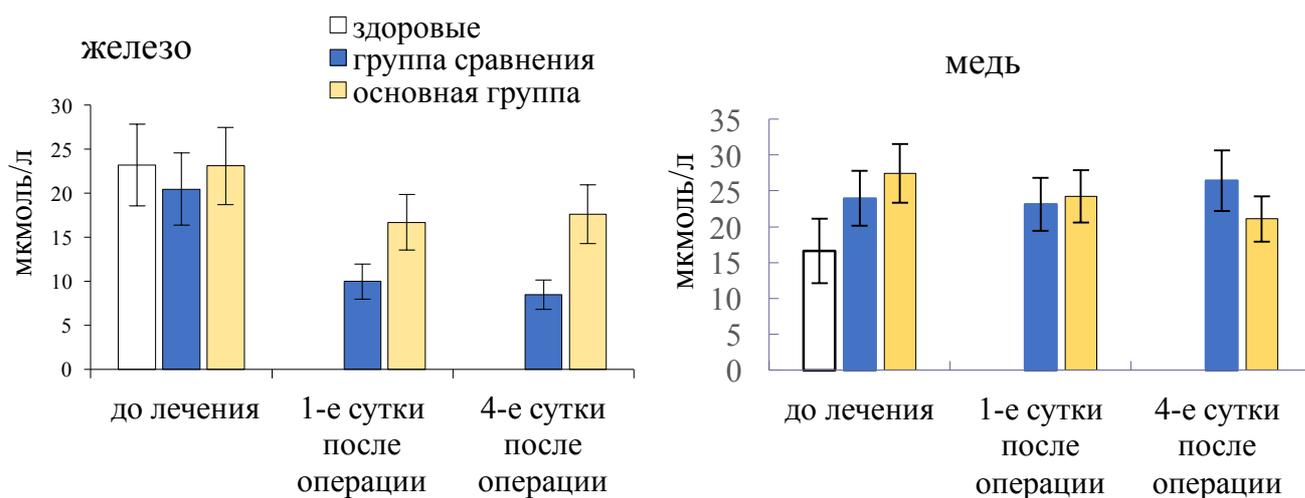


Рисунок 3 – Содержание железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком

Хемилюминесцентный анализ крови является чувствительным методом исследования, характеризующим свободнорадикальное окисление и состояние антиоксидантной защиты (Терехина Н.А., Ненашева О.Ю., 2004). В нашем исследовании наиболее информативными из изученных показателей хемилюминесценции оказались максимальная интенсивность вспышки и светосумма (I_{\max} и S), которые отражают потенциальную способность субстрата к

свободнорадикальному окислению, а также показатель $tg2$, значение которого прямо пропорционально активности антиоксидантной системы.

До начала лечения у пациентов с колоректальным раком было обнаружено статистически значимое повышение максимальной интенсивности вспышки (I_{max}) и светосуммы (S) и снижение показателя $tg2$ в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми. Максимальная интенсивность вспышки в плазме крови больных обеих групп возрастала в 1-е сутки после операции. В основной группе к 4-ым суткам значение данного показателя нормализовалось, но оставалось повышенным в группе сравнения (рисунок 4 и 5).

В эритроцитах больных обеих групп максимальная интенсивность вспышки в первые сутки после операции умеренно возрастала. При этом в эритроцитах больных основной группы в течение периода наблюдения интенсивность вспышки не отличалась от значения показателя у здоровых доноров. В эритроцитах больных группы сравнения максимальная интенсивность вспышки оставалась достоверно повышенной в 1-е, 4-е и 8-е сутки после операции (рисунок 4).

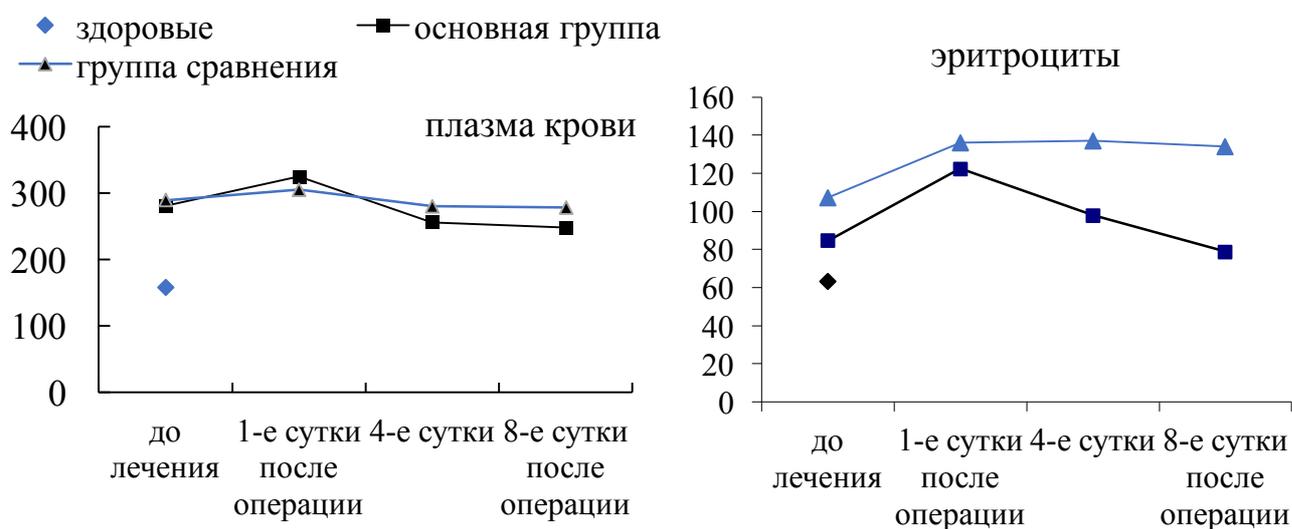


Рисунок 4 – Максимальная интенсивность вспышки хемилюминесценции (I_{max}) в эритроцитах и плазме крови больных колоректальным раком (мВ)

Светосумма в эритроцитах больных группы сравнения возрастала в первые и четвертые сутки после операции. В основной группе в течение послеоперационного периода светосумма в эритроцитах достоверно не отличалась от значения показателя у здоровых лиц (рисунок 5). Значение показателя $tg2$ в эритроцитах больных основной группы к 4-ым суткам послеоперационного периода нормализовалось, а в группе сравнения оставалось сниженным в 4-е и 8-е сутки.

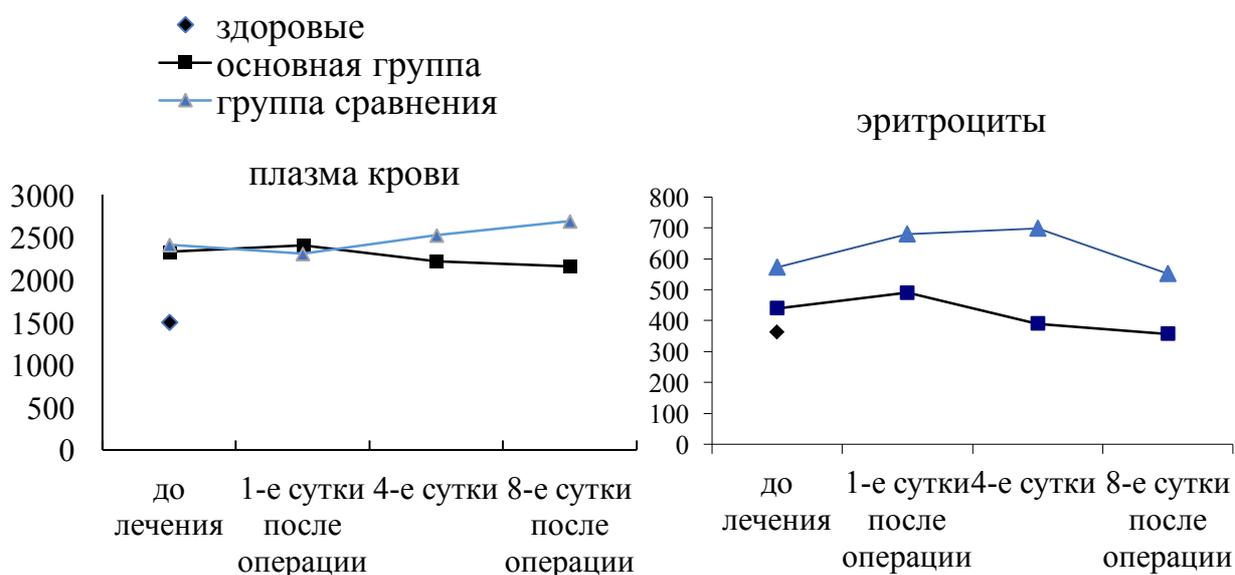


Рисунок 5 – Светосумма (S) в эритроцитах и плазме крови больных колоректальным раком (мВ*сек)

В группе сравнения было зафиксировано 2 летальных исхода, в основной группе погибла одна больная ($p=0,38$). Количество больных с осложненным течением послеоперационного периода и общее количество осложнений было значительно выше в группе сравнения. Структура послеоперационных осложнений представлена на рисунке 6. Распределение осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo представлено в таблице 3.

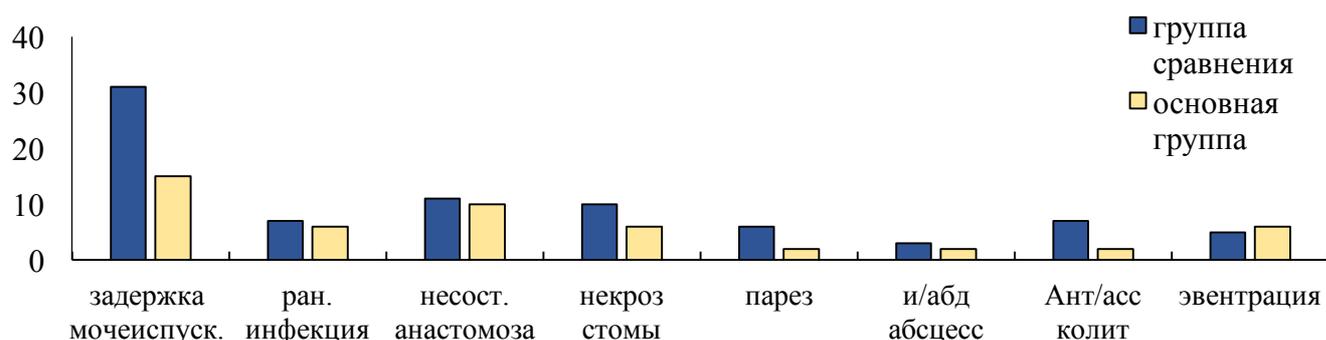


Рисунок 6 – Структура послеоперационных осложнений

Таблица 3 – Послеоперационные осложнения в основной группе и группе сравнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo

осложнения, степень по Clavien-Dindo	группа сравнения n=200	основная группа n=278	p*
степень 1	7	6	0,38
степень 2	57	30	<0,001
степень 3a	13	7	0,032
степень 3b	21	17	0,11
степень 4a	7	7	0,5

*-расчет значения p производился при помощи критерия χ^2

p – достоверность различий между группой сравнения и основной группой.

К осложнениям первой степени было отнесено нагноение операционных ран – 7 и 6 случаев, $p=0,38$. К второй степени причислили осложнения, не потребовавшие оперативного вмешательства: задержка мочеиспускания – 28 и 15 ($p<0,01$), паралитическая кишечная непроходимость – 7 и 2 ($p=0,028$) и спаечная непроходимость – 4 и 6 ($p=0,9$), острый панкреатит – 6 и 2 ($p=0,05$), краевой

некроз колостомы – 2 и 1 ($p=0,63$), стрессовые язвы, осложнившиеся кровотечением – 4 и 0 ($p=0,018$), а также антибиотико-ассоциированный колит 7 и 2 ($p=0,03$). К 3а степени были отнесены случаи задержки мочеиспускания, ставшие поводом для операции под СМА – 3 и 0 ($p=0,14$), а также несостоятельности анастомоза – 5 и 3 ($p=0,4$) и некроза низведенной кишки или колостомы – 5 и 4 ($p=0,6$), не требовавшие релапаротомии. К 3б степени осложнения, потребовавшие релапаротомии: несостоятельность анастомоза – 1 и 1 ($p=0,6$), некроз низведенной кишки или колостомы – 5 и 3 ($p=0,4$), спаечная непроходимость – 7 и 5 ($p=0,38$), абсцессы брюшной полости и таза – 3 и 2 ($p=0,7$), эвентрация – 5 и 6 ($p=0,95$). К 4а степени были отнесены случаи тяжелого перитонита, в том числе вызванные несостоятельностью анастомоза – 5 и 6 ($p=0,95$), рецидивной эвентрации – 2 и 1 ($p=0,63$), потребовавшие лечения в условиях отделения реанимации. Пациенты основной группы достигали готовности к выписке значительно раньше. Разница оказалась недостоверной только для больных, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки и левостороннюю гемиколэктомию.

Таким образом, применение программы оптимизации приводило к снижению потребности в инфузионной терапии после операции, ускоряло активизацию больных, обеспечивало хорошую переносимость раннего энтерального питания и быстрое восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника. Использование программы оптимизации способствовало сохранению нормального содержания лактата, железа и меди в плазме крови больных после операции. Результаты хемилюминесцентного анализа крови показали, что программа оптимизации способствовала достоверно более ранней нормализации процессов свободнорадикального окисления после операции. Применение программы оптимизации привело к значимому снижению частоты послеоперационных осложнений, в основном за счет осложнений 2 и 3а степени тяжести и позволило существенно сократить сроки достижения готовности к выписке из стационара.

Пациенты пожилого и старческого возраста составляют значительную часть среди больных с заболеваниями толстой кишки. Снижение функциональных резервов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и нарушений питания, высокие риски послеоперационных осложнений и летальности характерны для этой категории больных (Turrentine F.E., Wang H., Simpson V., Jones R., 2006). Для оценки безопасности и эффективности модифицированной программы оптимизации результаты лечения пациентов старше 70 лет были проанализированы отдельно. Всего таких больных было 181. В группе сравнения 71 пациент (средний возраст $75,4 \pm 3,34$ лет), 110 в основной группе (средний возраст $76,3 \pm 3,35$ лет). По объему выполненных операций группы не отличались. Продолжительность операций в группе сравнения составила 174 ± 48 мин, в основной – 186 ± 42 мин ($p=0,85$). Кровопотеря в группе сравнения составила $433,1 \pm 258$ мл, в основной – $239,4 \pm 109$ мл ($p=0,49$). Не было существенных отличий объема инфузии за время операции, дня операции и первых послеоперационных суток. В течение вторых суток после операции объем инфузионной терапии был значительно меньше в основной группе – 990 ± 334 мл, чем в группе сравнения 1906 ± 315 мл ($p=0,047$). Почасовой диурез за время операции и в течение дня после достоверно не отличались. Сроки начала приема жидкости и энтерального питания были достоверно меньше в основной группе, чем в группе сравнения: $1,3 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,4$ суток ($p=0,047$), $2,1 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,4$ суток ($p=0,04$). Активизация больных происходила раньше в основной группе – $1,2 \pm 0,3$ и $2,2 \pm 0,3$ сутки ($p=0,02$). Восстановление моторной функции кишечника фиксировалось раньше у больных основной группы, но различия оказались статистически не значимыми. Возраст не оказал существенного влияния на фактические сроки выписки из стационара. Расчетный срок достижения готовности к выписке в группе сравнения составил $9,4 \pm 1,2$ суток, в основной существенно меньше – $5,8 \pm 1,3$ суток ($p=0,04$).

Среди больных старческого возраста осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 18 пациентов основной группы и 27 группы сравнения ($p=0,003$). Распределение осложнений в соответствии с

классификацией Clavien-Dindo представлено в таблице 4. Осложнения 2 степени встречались достоверно реже в основной группе.

Таблица 4 – Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo у больных старшей возрастной группы

осложнения, степень по Clavien-Dindo	группа сравнения n=71	основная группа n=110	p*
степень 1	3	2	0,42
степень 2	24	11	<0,001
степень 3а	4	2	0,22
степень 3б	8	9	0,69
степень 4а	4	2	0,22

*-расчет значения p производился при помощи критерия χ^2 ,

p—достоверность различий между группой сравнения и основной группой

Таким образом, программа оптимизации у пациентов старше 70 лет оказалась безопасной и эффективной, позволила существенно снизить частоту послеоперационных осложнений и сократить сроки достижения готовности к выписке.

97 пациентов основной группы были оперированы с использованием видеолапароскопических технологий и составили «лапароскопическую» подгруппу. 181 пациент основной группы были оперированы открыто и вошли в «открытую» подгруппу. По возрасту, полу, характеру патологии, объему операций сравниваемые группы больных существенно не отличались, за исключением количества комбинированных операций (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика больных основной группы и группы сравнения

данные пациентов	основная группа		группа сравнения, n=200
	«лапароскопическая» подгруппа, n=97	«открытая» подгруппа, n=181	
возраст, лет	66,8±7,25	64,8±9,7	65,48±8,4
пол, м/ж	34/63	69/112	101/99
правосторонняя гемиколэктомия	18	20	16
резекция поперечно-ободочной кишки	0	1	1
левосторонняя гемиколэктомия	6	13	12
сигмоидэктомия	13	22	30
передняя резекция прямой кишки	45	65	82
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	8	19	22
брюшно-анальная резекция прямой кишки		12	12
РВО	6	5	15
колэктомия	0	2	6
комбинированные операции	1	22	4
количество анастомозов	65	113	122

Средняя продолжительность операции в «лапароскопической» подгруппе составила 3,26±0,66 часа и не отличалась от «открытой» – 3,21±0,72 часа (p=0,95). Кровопотеря в «лапароскопической» подгруппе составила 146,8±59,8 мл и была достоверно ниже, чем в группе сравнения – 437,2±133 мл (p=0,047). Объем инфузии и диурез за время операции и 1-х суток после не отличались. В течение второго дня после операции объем инфузии в «лапароскопической» подгруппе был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Сроки активизации больных в

обеих подгруппах основной группы не отличались – $1,0 \pm 0,0$ и $1,03 \pm 0,1$ суток ($p_1=0,76$) и были меньше, чем в группе сравнения – $2,67 \pm 0,53$ суток ($p_2=0,002$, $p_3=0,003$). Дренирование брюшной полости выполнялось у 62 больных «лапароскопической» подгруппы, достоверно реже, чем в «открытой» подгруппе ($p_1 < 0,001$) и группе сравнения ($p_2 < 0,001$). Удаление дренажей из брюшной полости у больных «лапароскопической» подгруппы происходило достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2=0,02$). Срок удаления катетера из мочевого пузыря в «лапароскопической» подгруппе был достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p_2=0,02$). Больные обеих подгрупп основной группы достоверно раньше начинали прием жидкости ($p_2=0,012$ и $p_3=0,04$) и энтерального питания после операции ($p_2=0,007$ и $p_3=0,008$). Сроки первого отхождения газов и первой дефекации в подгруппах основной группы не отличались – $2,13 \pm 0,6$ и $2,74 \pm 0,81$ суток после операции ($p_1=0,54$) и $3,21 \pm 0,8$ и $4,29 \pm 1,2$ суток ($p_1=0,45$). У больных «лапароскопической» подгруппы первое отхождение газов и первая дефекация происходили достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2=0,03$ и $p_2=0,027$).

Был зафиксирован 1 летальный исход в «лапароскопической» подгруппе, причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии. Летальность в сравниваемых группах не отличалась ($p_1=0,17$, $p_2=0,98$, $p_3=0,18$). Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 12 больных «лапароскопической» подгруппы, что достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p_2 < 0,001$). В «открытой» подгруппе осложнения зафиксированы у 33 больных, что также значительно меньше, чем в группе сравнения ($p_3 < 0,001$). Разница между подгруппами основной группы по количеству осложнений была несущественной ($p_1=0,2$). Частота раневой инфекции в подгруппах существенно не отличалась – 1 и 5 случаев ($p_1=0,34$), в группе сравнения 7 ($p_2=0,22$ и $p_3=0,68$). Несостоятельность анастомоза возникла у 2 больных «лапароскопической» подгруппы и у 8 пациентов «открытой» ($p_1=0,32$). Частота несостоятельности анастомоза в группе сравнения – 11, достоверно не отличалась ни от «лапароскопической» подгруппы ($p_2=0,18$), ни от «открытой» ($p_3=0,6$). Послеоперационный перитонит развился у 2 больных «лапароскопической»

подгруппы. Частота послеоперационного перитонита в «открытой» подгруппе и группе сравнения достоверно не отличалась от «лапароскопической» подгруппы ($p_2=0,76$ и $p_3=0,9$). Интраабдоминальные абсцессы, послеоперационный панкреатит, эвентрация встречались с одинаковой частотой в изучаемых группах.

Ранняя спаечная кишечная непроходимость развилась у 11 больных из «открытой» подгруппы и 11 пациентов группы сравнения, в «лапароскопической» подгруппе не было зафиксировано ни одного случая данного осложнения ($p_1=0,04$ и $p_2=0,036$). Частота паралитической послеоперационной кишечной непроходимости в подгруппах основной группы не отличалась—по одному случаю ($p_1=0,48$). В группе сравнения частота данного осложнения была выше, чем в «открытой» подгруппе ($p_3=0,046$). Осложненных стрессовых язв желудка в основной группе больных не было выявлено. Кровотечение из низкого колоректального анастомоза возникало одинаково часто—в «лапароскопической» подгруппе у 3 больных, в «открытой» у 2 и в группе сравнения у 4 пациентов ($p_1=0,24$, $p_2=0,48$, $p_3=0,5$). Тяжелый антибиотико-ассоциированный колит развился у 2 пациентов «открытой» подгруппы и 7 пациентов группы сравнения. Структура послеоперационных осложнений представлена на рисунке 7. Распределение осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo представлено в таблице 6.

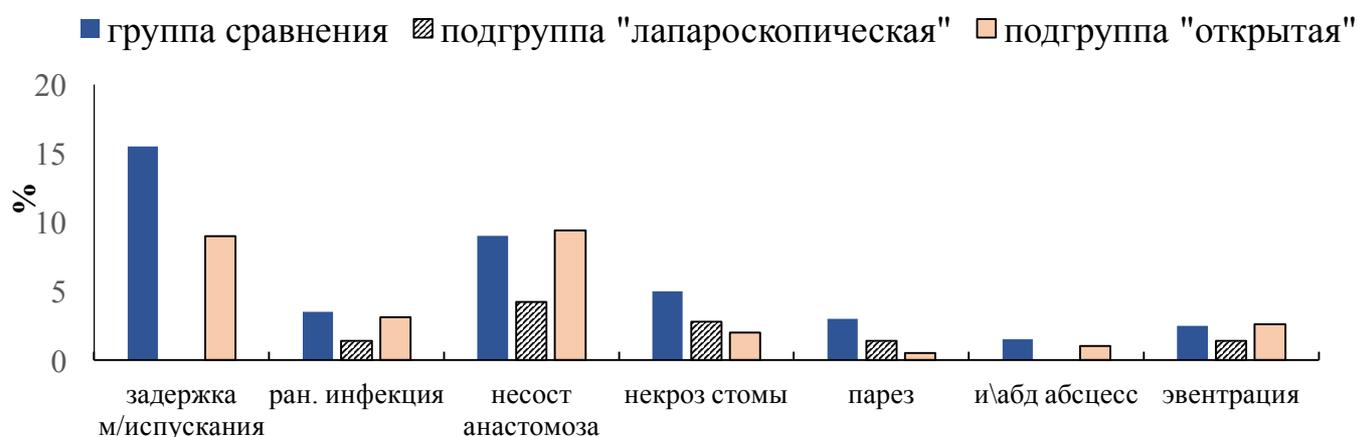


Рисунок 7 – Структура послеоперационных осложнений у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки

Таблица 6 – Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo

осложнения, степень по классификации Clavien-Dindo	группа сравнения n=200	основная группа		p*
		«лапароскопическая» подгруппа (n=97)	«открытая» подгруппа (n=181)	
степень 1	7	1	5	p ₁ =0,34
				p ₂ =0,22
				p ₃ =0,68
степень 2	57	2	28	p₁<0,001
				p₂<0,001
				p₃=0,02
степень 3a	13	2	5	p ₁ =0,7
				p ₂ =0,1
				p ₃ =0,86
степень 3b	21	5	11	p ₁ =0,75
				p ₂ =0,13
				p ₃ =0,12
степень 4a	7	1	6	p ₁ =0,25
				p ₂ =0,2
				p ₃ =0,9

*-расчет значения p производился при помощи критерия χ^2

p₁ – достоверность различия между подгруппами основной группы, p₂- достоверность различия между «лапароскопической» подгруппой и группой сравнения, p₃- достоверность различия между «открытой» подгруппой и группой сравнения

Средний срок достижения готовности к выписке в «лапароскопической» подгруппе составил 4,8±0,8 дня, в «открытой» подгруппе – 6,4±1,3 дней (p₁=0,3), тогда как в группе сравнения – 9,4±1,1 дней (p₂=0,0008 и p₃=0,08).

Таким образом, включение лапароскопических технологий положительно сказалось на изученных показателях течения послеоперационного периода и сроках достижения готовности к выписке, привело к снижению частоты послеоперационных осложнений в основном за счет осложнений 2 степени по классификации Clavien-Dindo.

Использование лапароскопического доступа и связанных с ним длительного пневмоперитонеума и пребывания в положении Тренделенбурга не привели к

повышению содержания лактата в плазме крови больных в раннем послеоперационном периоде (рисунок 8). Использование лапароскопических технологий не оказало влияния на проницаемость мембран эритроцитов, содержание меди и железа в плазме крови больных колоректальным раком после операции.

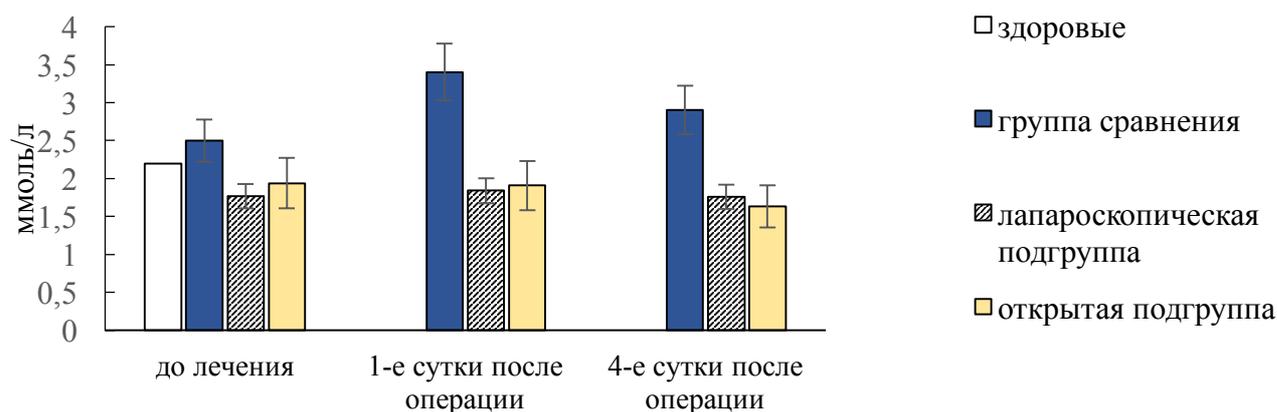


Рисунок 8 - Содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком до операции и в раннем послеоперационном периоде

Превентивная колостомия использовалась в основном для защиты низких колоректальных анастомозов, почти исключительно у больных, которым выполнялась передняя резекция прямой кишки. Для оценки влияния превентивной колостомии на течение послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации результаты лечения пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, были проанализированы отдельно. В каждой группе эти больные были разделены на три подгруппы: с незащищенным анастомозом, с превентивной колостомой и одноствольной колостомой. Всего передняя резекция прямой кишки была выполнена 191 больному, 81 в группе сравнения, 110 в основной группе. По возрасту, полу, локализации опухоли и наличию сопутствующих заболеваний сравниваемые группы больных существенно не отличались. Данные о пациентах, перенесших переднюю резекцию прямой кишки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Больные, перенесшие переднюю резекцию прямой кишки

данные о пациентах	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз без стомы	превент стома	одноств. стома	анастомоз без стомы	превент. стома	одноств. стома
количество больных	35	47	28	18	34	29
*р				0,14	0,9	0,12
средний возраст	63,4±7,6	62,4±9,5	68,1±7	59,9±4,3	65,4±8,5	70,3±7,9
р ₁				0,7	0,8	0,8
количество женщин	20	38	12	10	25	11
р				0,9	0,4	0,7
ЗНО в/ампул. Отдела	27	2	6	18	14	11
ЗНО с/ампул. Отдела	8	40	18		20	18
ЗНО н/ампул. Отдела		5	4			

* р – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения рассчитана при помощи критерия χ^2 ,

р₁ – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения рассчитана при помощи t-теста Стьюдента.

Сахарный диабет считается относительным противопоказанием к формированию анастомоза, однако количество пациентов с этим заболеванием в подгруппах было одинаковым. Стадия опухоли не оказала существенного влияния на выбор типа операции. Локализация опухоли и вид доступа оказали значимое влияние на выбор типа операции в обеих группах. При расположении опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки достоверно чаще формировался незащищенный анастомоз по сравнению с среднеампулярным ($p < 0,001$) и нижнеампулярными отделами ($p < 0,001$). Превентивная стома достоверно чаще формировалась при локализации опухоли в среднеампулярном отделе, чем в верхнеампулярном ($p < 0,001$) и нижнеампулярном ($p < 0,001$). Одноствольная стома достоверно чаще выполнялась при локализации в среднеампулярном отделе по сравнению с верхнеампулярным ($p < 0,001$). В основной группе

лапароскопические операции значительно чаще завершались формированием незащищенного анастомоза по сравнению с открытыми. Активизация и начало энтерального питания больных основной группы происходили в соответствии с программой оптимизации, значимо раньше, чем в группе сравнения (таблица 8).

Таблица 8 – Основные показатели течения раннего послеоперационного периода у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки

изученные показатели	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз	превент стома	одноств. стома	анастомоз	превент. стома	одноств. стома
объем инфузии за п\о день 1, мл	1745,6±249	1575±238	1644±335	1916,7±212	2027,9±183	1922,2±255
*p ₁	0,6	0,4	0,5			
объем инфузии за п\о день 2, мл	1189,7±241	1053±317	1096±249	1872,2±233	1862,1±253	1808±251
p ₁	0,046	0,049	0,049			
первое отхождение газов, сут	2,58±0,94	2,23±0,6	2,52±0,57	2,9±0,4	3,2±0,7	3,1±0,55
p ₁	0,75	0,3	0,47			
первая дефекация, сут	3,96±1	3,77±1,2	4,13±1,13	5,4±1,01	4,97±0,98	4,4±1,3
p ₁	0,3	0,44	0,88			
сроки удаления дренажей, сут	1,0±0,12	1,09±0,24	1±0,2	1,5±0,67	2,0±0,37	2,3±0,61
p ₁	0,46	0,04	0,047			
первый прием жидкости после операции, сут	1,1±0,18	1,0±0,0	1,17±0,35	1,8±0,3	1,9±0,4	1,9±0,5
p ₁	0,05	0,03	0,2			
срок активизации	1,0	1,0±0,0	1,07±0,2	1,94±0,44	1,9±0,4	2,1±0,5
p ₁	0,038	0,03	0,034			

* p₁ – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения рассчитана при помощи t-теста Стьюдента

В основной группе больным с анастомозом дренирование малого таза было выполнено в 81% случаев, с превентивной стомой – в 100%, с одноствольной стомой в 62% случаев. Удаление дренажей происходило существенно раньше в основной группе, наличие стомы не оказало влияния на сроки удаления дренажей. Уретральный катетер удалялся достоверно раньше у пациентов основной группы. Наличие стомы не влияло на сроки восстановления моторной функции кишечника. В группах больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, летальных исходов не было зафиксировано. Количество больных с осложненным течением послеоперационного периода было значимо больше в группе сравнения, чем в основной – 25 и 17 ($p=0,012$). В основной группе меньше всего осложнений было зафиксировано в подгруппе с одноствольной колостомой – у 2 пациентов развился краевой некроз колостомы. В подгруппе с анастомозом осложнения развились у 5 больных: несостоятельность анастомоза у одного (потребовалась релапаротомия, разобщение анастомоза), раневая инфекция в 1 случае, спаечная кишечная непроходимость у 2 больных. В подгруппе с превентивной колостомой несостоятельность анастомоза развилась у 5 пациентов. В 2 случаях развился перитонит, у 3 больных несостоятельность протекала практически бессимптомно и выявлялась активно при ревизии прямой кишки во время перевязки (таблица 9). В группе сравнения в подгруппе с анастомозом зафиксировано 2 случая несостоятельности анастомоза. В обоих случаях развился перитонит, потребовалась релапаротомия и разобщение анастомоза. В подгруппе с превентивной колостомой несостоятельность анастомоза выявлена у 6 больных, в одном случае она привела к развитию перитонита. В обеих группах достоверной разницы в частоте развития несостоятельности между подгруппами с незащищенным анастомозом и превентивной колостомой не было выявлено. В группе сравнения относительный риск развития перитонита у больных с несостоятельностью анастомоза был достоверно выше в подгруппе с незащищенным анастомозом по сравнению с больными с превентивной колостомой (относительный риск (RR) 6,0, нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала выше 1, $p<0,05$).

Таблица 9 – Структура послеоперационных осложнений

послеоперационные осложнения	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз	превент стома	одноств стома	анастом оз	превент стома	одноств стома
количество больных с осложнениями	5	10	2	3	13	9
p ₁	0,8	0,09	0,02			
p ₂		0,4	0,37		0,1	0,27
задержка мочеиспускания	1	3	2	5	8	5
p ₁	0,007	0,027	0,25			
p ₂		0,45	0,43	0,7		0,4
нагноение раны	1	1		2	1	
p ₁	0,2	0,9				
p ₂		0,8	0,37			
несостоятельность анастомоза	1	5		2	6	
p ₁	0,22	0,36				
p ₂		0,23			0,54	
спаечная кишечная непроходимость	2	2		1	3	1
p ₁	0,98	0,4	0,32			
p ₂		0,7	0,2		0,67	0,7
некроз колостомы или низведенной кишки			2			3
p ₁			0,67			
парез кишечника					1	1
p ₁					0,2	0,3
абсцесс брюшной полости		2		1	2	
p ₁	0,16	0,7				
перитонит	1	2		2	1	
p ₁	0,5	0,75				
p ₂		0,7			0,3	
эвентрация		2			2	2
p ₁		0,7	0,16			

примечание: * расчет значения p производился при помощи критерия χ^2

p₁ – достоверность разницы между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения, p₂ – достоверность разницы между подгруппой с незащищенным анастомозом и остальными подгруппами той же группы.

В основной группе относительный риск развития перитонита в подгруппе с незащищенным анастомозом достоверно не отличался от подгруппы с превентивной колостомой (относительный риск (RR) 2,5, границы 95% доверительного интервала включают 1, $p > 0,05$). Отношение шансов развития перитонита в случае несостоятельности анастомоза в основной группе существенно не отличалось от группы сравнения ($p > 0,05$).

Результаты исследования показали, что превентивная колостомия не оказывала отрицательного влияния на эффективность программы оптимизации и течение раннего послеоперационного периода. Превентивная стома не снижала частоту развития несостоятельности анастомоза, но достоверно уменьшала риск возникновения перитонита.

Для изучения возможности использования хемилюминесцентного анализа крови для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза все 78 больных, которым проводилось данное исследование, были ретроспективно разделены на 2 группы. Пациенты, у которых развилась несостоятельность анастомоза были выделены в группу «с несостоятельностью» (5 больных), остальные вошли в группу «без осложнений» (73 пациента). В эритроцитах больных обеих групп после операции происходило повышение показателей I_{\max} и светосуммы. В группе с несостоятельностью анастомоза в 1-е, 4-е сутки и 8 сутки после операции интенсивность вспышки и светосумма были достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением послеоперационного периода. К 8 суткам послеоперационного периода у больных с неосложненным течением послеоперационного периода происходила нормализация изученных показателей, тогда как в группе больных с несостоятельностью анастомоза они оставались значительно повышенными (рисунок 9). Частота развития несостоятельности анастомоза среди с больных с значением I_{\max} в эритроцитах в первые сутки после операции больше 160 мВ и светосуммы(S) больше 700 мВ*сек была достоверно выше по сравнению с больными с более низким значением данных показателей (точный критерий Фишера 0,00042, $p < 0,05$).

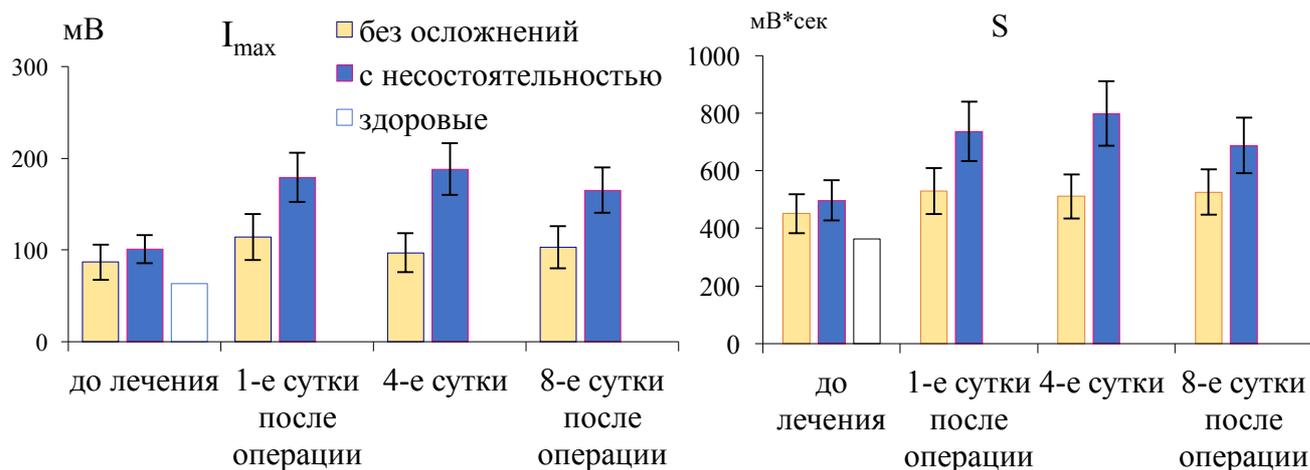


Рисунок 9 - Интенсивность вспышки (I_{max}) и светосумма (S) эритроцитов больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

Был разработан способ прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза, основанный на том, что возрастание в эритроцитах интенсивности вспышки (I_{max}) в 1 сутки после операции выше 160 мВ и светосуммы (S) выше 700 мВ*сек свидетельствует о высокой вероятности развития несостоятельности анастомоза. Специфичность способа составила 94,4%, точность 93,5%, чувствительность 83,3%. Положительная прогностическая значимость теста 55,5%, отрицательная прогностическая значимость – 98,5%.

Нами была изучена возможность использования определения содержания меди в плазме крови для диагностики метастазов колоректального рака в печень. Всего среди 46 больных колоректальным раком, у которых изучалось содержание меди в плазме крови, в 6 случаях выявлены метастазы в печени. У этих пациентов было обнаружено достоверное повышение уровня меди в плазме крови — среднее значение $40,8 \pm 3,8$ мкмоль/л, (min 36,38 мкмоль/л), в то время как у больных без метастазов рака в печени содержание меди было достоверно ниже и не отличалось от значений у здоровых лиц – $23,83 \pm 4,54$ мкмоль/л (рисунок 10).

Для изучения зависимости частоты выявления метастазов в печени от содержания меди в плазме крови был рассчитан точный критерий Фишера для

групп пациентов с содержанием меди в плазме крови 30-35 мкмоль/л и больше 35 мкмоль/л по сравнению с больными, у которых содержание меди в плазме крови было меньше 30 мкмоль/л. Достоверной разницы в частоте выявления метастазов между группами больных с уровнем меди в плазме крови до 30 мкмоль/л и 30-35 мкмоль/л не было ($p>0,05$). В группе больных с содержанием меди свыше 35 мкмоль/л метастазы в печени выявлялись достоверно чаще, чем у больных с содержанием меди до 30 мкмоль/л ($p<0,05$).

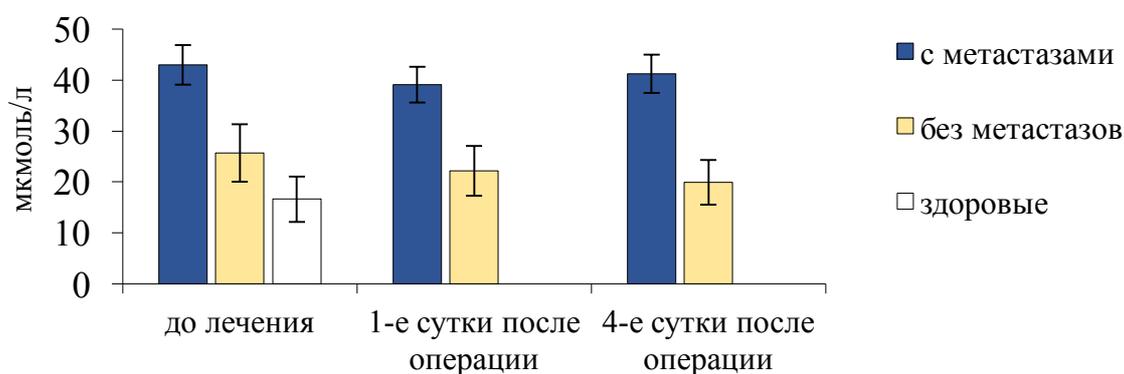


Рисунок 10 - Содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком в послеоперационном периоде

Был предложен способ диагностики метастазов колоректального рака в печени, заключающийся в определении уровня меди в плазме периферической крови у больных с злокачественными новообразованиями толстой кишки до лечения. Содержание меди в плазме крови свыше 35 мкмоль/л свидетельствует о высокой вероятности наличия метастазов колоректального рака в печени. Чувствительность способа составила 100%, специфичность 97,5%, точность 97%. Положительная прогностическая значимость теста 85,7%, отрицательная прогностическая значимость 100%.

Таким образом, анализ клинических результатов исследования показал, что программа оптимизации эффективна и безопасна у больных с заболеваниями толстой кишки. Использование программы позволило существенно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения, привело к значительному

снижению количества послеоперационных осложнений и сокращению сроков достижения готовности к выписке. Применение программы оптимизации оказало положительное влияние на изученные биохимические показатели: предотвращало повышение содержания лактата и способствовало сохранению нормальной концентрации железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком после операции, приводило к достоверно более ранней нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Применение программы оптимизации позволило улучшить результаты лечения больных старше 70 лет. Использование лапароскопических технологий не оказало выраженного влияния на изученные показатели течения раннего послеоперационного периода и биохимические тесты, но привело к значительному уменьшению кровопотери, снижению частоты осложнений и сокращению расчетных сроков стационарного лечения. Формирование превентивной колостомы не оказало значимого влияния на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации, позволило предотвратить развитие тяжелых последствий несостоятельности анастомоза. Несостоятельность межкишечного анастомоза у больных колоректальным раком сопровождалась значимыми изменениями показателей хемилюминесцентного анализа эритроцитов. Развитие метастазов колоректального рака в печени сопровождается достоверным повышением содержания меди в плазме крови больных.

ВЫВОДЫ

1. Применение программы оптимизации периоперационного ведения больных приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений (в группе сравнения они были зафиксированы у 81 пациента, в основной группе – у 45 больных, $p < 0,001$), ускорению восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника (первое отхождение газов в основной группе было на $2,3 \pm 0,5$ сутки, в группе сравнения – на $3,8 \pm 0,5$ сутки, $p = 0,034$), а также сокращению сроков достижения готовности к выписке (в группе сравнения $9,4 \pm 1,1$ суток, в основной группе $6,1 \pm 1,1$ суток, $p = 0,03$).
2. Использование программы оптимизации у больных старшей возрастной группы эффективно и безопасно, позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений (в группе сравнения осложнения были зафиксированы у 27 больных, в основной группе у 18 пациентов, $p = 0,003$).
3. Сочетание программы оптимизации с лапароскопическими технологиями способствует значимому уменьшению операционной кровопотери (в «лапароскопической» подгруппе $146,8 \pm 59,8$ мл, в группе сравнения $437,2 \pm 133$ мл, $p = 0,047$) и снижению частоты послеоперационных осложнений (в «лапароскопической» подгруппе они отмечены у 12 пациентов, тогда как в «открытой» подгруппе у 33 ($p < 0,001$), а в группе сравнения у 81 больного, $p < 0,001$).
4. Превентивная стома не оказывает значительного влияния на течение послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации, не снижает риск возникновения несостоятельности колоректального анастомоза, но достоверно уменьшает частоту тяжелых последствий в виде перитонита (у больных с незащищенным анастомозом перитонит развился в 100% случаев несостоятельности анастомоза, при наличии превентивной стомы – в 27%, $p < 0,05$).
5. Применение программы оптимизации приводит к более ранней нормализации процессов свободнорадикального окисления, что подтверждается статистически значимым снижением показателей хемилюминесцентного анализа плазмы крови с

4 суток, а эритроцитов с 1 суток послеоперационного периода у больных основной группы. Повышение в первые сутки после операции в эритроцитах больных интенсивности вспышки хемилюминесценции выше 160 мВ и светосуммы более 700 мВ*сек сопровождается достоверным повышением частоты развития несостоятельности межкишечного анастомоза. Нормальное значение показателей хемилюминесценции эритроцитов больных колоректальным раком после операции говорит о низкой вероятности возникновения этого осложнения (отрицательная прогностическая значимость теста составляет 98,5%).

6. Применение программы оптимизации предотвращает изменения содержания лактата, железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком после операции. При повышении содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком свыше 35 мкмоль/л отмечается достоверное увеличение частоты выявления метастазов в печени по сравнению с пациентами с уровнем меди до 30 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. Программа оптимизации рекомендуется для внедрения в работу хирургических стационаров, где выполняются плановые операции на толстой кишке, как эффективный способ лечения, позволяющий существенно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных, снизить частоту послеоперационных осложнений.
2. Целесообразно использовать программу оптимизации в группе больных старческого возраста, так как ее применение позволяет добиться существенного снижения частоты послеоперационных осложнений.
3. Программа оптимизации в сочетании с видеолапароскопическими технологиями является наиболее эффективным способом лечения, позволяющим уменьшить операционную кровопотерю и минимизировать риски развития послеоперационных осложнений.

4. Превентивная колостомия должна использоваться по показаниям вне зависимости от способа периоперационного ведения больных.
5. Хемилюминесцентный анализ эритроцитов больных в 1-е и 4-е сутки после операции может быть использован для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза.
6. Определение содержания меди в плазме крови рекомендуется как способ диагностики метастазов колоректального рака в печень.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Терехина, Н.А. Прогнозирование послеоперационных гастродуоденальных язв / Н.А. Терехина, В.М. Субботин, Д.В. Зитта // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №9. – С. 64-65.
2. Субботин, В.М. Профилактика острых послеоперационных гастродуоденальных язв у больных колоректальным раком / В.М. Субботин, Д.В. Зитта, Н.А. Терехина // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 4-6.
3. Субботин, В.М. Превентивная колостомия в предупреждении несостоятельности колоанального анастомоза / В.М. Субботин, Д.В. Зитта // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 123.

4. Субботин, В.М. Значение предоперационной механической подготовки кишечника в плановой колоректальной хирургии / В.М. Субботин, Д.В. Зитта // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 3. – С. 38-41.
5. Субботин, В.М. Необходима ли предоперационная механическая предоперационная подготовка кишечника в плановой колоректальной хирургии? / В.М. Субботин, Д.В. Зитта // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010 – № 2 – С. 35-38.
6. Зитта, Д.В. Влияние механической предоперационной подготовки кишечника на показатели свободнорадикального окисления в раннем послеоперационном периоде/ Д.В. Зитта, В.М. Субботин, Н.А. Терехина// Колопроктология. – 2010. – № 3. – С. 14-19.
7. Зитта, Д.В. Оптимизация периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии/ Д.В. Зитта, В.М. Субботин// Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 2. – С. 20-24.
8. Зитта, Д.В. Применение программы оптимизации периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии/ Д.В. Зитта, В.М. Субботин// Колопроктология. – 2013. – № 1. – С. 15-18.
9. Зитта, Д.В. Клинико-биохимическая оценка эффективности программы оптимизации периоперационного ведения больных в плановой колоректальной хирургии / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Колопроктология. – 2015. – № 2. – С. 18-24.
10. Терехина, Н.А. Возможности хемилюминесцентного анализа крови в прогнозировании осложнений раннего послеоперационного периода у больных колоректальным раком / Н.А. Терехина, Д.В. Зитта, В.М. Субботин// Колопроктология. – 2015. – № 51. – С. 86-86а.
11. Фельдблюм, И.В. Эпидемиологическая оценка факторов риска развития колоректального рака, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в пермском крае/ И.В. Фельдблюм, М.Х. Алыева, Д.В. Зитта // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Том 14, № 5(84). – С. 44-50.

12. Зитта, Д.В. Влияние превентивной колостомии на отдаленные результаты низкой передней резекции прямой кишки/ Д.В. Зитта, В.М. Субботин, В.В. Баклашова // Колопроктология. – 2016. – № 2. – С. 59.
13. Зитта, Д.В. Использование протокола “FAST TRACK” у больных колоректальным раком старческого возраста / Д.В. Зитта, В.М. Субботин, Ю.Б. Бусырев // Колопроктология. – 2016. – №1. – С 26-30.
14. Зитта, Д.В. Роль лапароскопических технологий в программе оптимизации периоперационного ведения больных колоректальным раком/ Д.В. Зитта, В.М. Субботин// Колопроктология. – 2017. – № 2. – С 23-29.
15. Зитта, Д.В. Прогнозирование несостоятельности колоректального анастомоза / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 31-36.
16. Зитта, Д.В. Влияние превентивной колостомии на непосредственные результаты хирургического лечения больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Колопроктология. – 2017. – №3. – С. 34-40.
17. Зитта, Д.В. Прогностическое значение определения содержания железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2018. – №1. – С. 32-34.

Работы, опубликованные в других научных изданиях

18. Субботин В.М., Терехина Н.А., Зитта Д.В. Прогнозирование и профилактика острых эрозивно-язвенных поражений желудка в раннем послеоперационном периоде. Пермь. – 2009. – 86 с.
19. Зитта, Д.В. Острые гастродуоденальные язвы у больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Актуальные проблемы колопроктологии”. – М., 2005. – С. 227-228.

20. Terekhina, N.A. The prognosis of postoperative stress ulcer in patients with colorectal cancer/ N.A. Terekhina, D. Zitta // *Proktologia*. – 2006. – № 1. – P. 102.
21. Зитта, Д.В. Факторы риска параколостомических осложнений / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // *Материалы научной сессии ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера 2007 года*. – Пермь, 2007. – С. 35-36.
22. Subbotin, V.M. The value of defunctioning colostomy in prevention of complications of coloanal anastomosis / V. Subbotin, D. Zitta, A. Faynsteyn // *Proktologia*. – 2008. – № 1. – P. 98.
23. Subbotin, V. Defunctioning stoma in prevention of anastomotic leakage after ultralow anterior resection for rectal cancer / V. Subbotin, D. Zitta, A. Fainstein // *Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 11., P. 40.
24. Зитта, Д.В. Применение протокола Fast Track в плановой колоректальной хирургии / Д.В. Зитта, Ю.Б. Бусырев // *Материалы конференции “4-я Российская школа колоректальной хирургии”*. – 2010. – С. 87.
25. Зитта, Д.В. Влияние тотальной мезоректумэктомии на риск ранних послеоперационных осложнений / Д.В. Зитта, Ю.Б. Бусырев // *Материалы конференции “5-я Российская школа колоректальной хирургии”*. – 2011. – С. 56.
26. Zitta, D. The influence of ERAS protocol on the risk of complications after elective colorectal surgery / D. Zitta, Y. Busyrev, V. Subbotin // *Colorectal Disease*. - 2011. – Vol.11, P. 62.
27. Zitta, D. Early oral feeding and avoidance of mechanical bowel preparation in elective major colorectal surgery / D. Zitta, Y. Busirev, V. Subbotin // *Colorectal disease*. – 2012. – Vol 14. – P. 19.
28. Зитта, Д.В. Предоперационная подготовка кишечника в плановой колоректальной хирургии / Д.В. Зитта, В.М. Субботин, Ю.Б. Бусырев // *Материалы конференции “6-я Российская школа колоректальной хирургии”*. – 2012. – С. 160.
29. Зитта, Д.В. Биохимические показатели в прогнозировании осложнений раннего послеоперационного периода в плановой колоректальной хирургии / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // *Российская научно-практ. конф.* с

международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики», посвященная памяти академика АН РТ, профессора Д.М. Зубаирова. Сборник научных статей. – Казань. – 2013. – С. 90-95.

30. Зитта, Д.В. Показатели свободнорадикального окисления эритроцитов крови больных колоректальным раком/ Д.В. Зитта, Н.А. Терехина // Материалы научной сессии ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера 2013 года. – Пермь. – 2013. – С. 37- 40.

31. Зитта, Д.В. Влияние программы «FAST TRACK» на показатели свободнорадикального окисления в крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Материалы конференции “8-я Российская школа колоректальной хирургии” – 2014. – С. 31.

32. Зитта Д.В. Использование хемилюминесцентного анализа крови для оценки эффективности программы оптимизации периоперационного ведения больных / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // Сборник: Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. - 2015. - С. 43-45.

33. Зитта, Д.В. Биохимическая оценка эффективности программы оптимизации периоперационного ведения больных колоректальным раком/ Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // «Актуальные вопросы медицины – 21 век»: Материалы международного научного конгресса, посвященного 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени Е.А. Вагнера. - 2016. – Т.2 - С 51-54.

34. Zitta, D. Fast track protocol for elderly patients with colorectal cancer/D. Zitta, V. Subbotin, Y. Busirev // Colorectal disease. - 2016. - Vol.18., P. 122.

35. Зитта, Д.В. Влияние превентивной колостомии на течение раннего послеоперационного периода у больных колоректальным раком / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Материалы конференции “10-я Российская школа колоректальной хирургии” – 2017. – С. 31.

36. Зитта, Д.В. Содержание микроэлементов в плазме крови больных колоректальным раком / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина, В.М. Субботин // «Актуальные вопросы медицины»: Материалы всероссийской научной конференции с международным участием 2018. – 2018. – Т 2., С. 18-20.
37. Зитта, Д.В. Оценка эффективности программы оптимизации периоперационной терапии в колоректальной хирургии / Д.В. Зитта, В.М. Субботин, Н.А. Терехина // Актуальные вопросы медицины. Инновационные технологии в хирургии 2018. – 2018. – С. 38-41.
38. Зитта, Д.В. Influence of defunctioning colostomy on early postoperative period after low anterior resection for rectal cancer / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Материалы конференции “11-я Российская школа колоректальной хирургии” – 2018. – С. 9-10.
39. Зитта, Д.В. Open abdomen and vacuum-assisted abdominal closure for severe postoperative peritonitis in colorectal surgery / Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Материалы конференции “11-я Российская школа колоректальной хирургии” – 2018. – С. 10.

Патенты на изобретения

- 40. Патент 2625746 RU. Способ прогнозирования несостоятельности колоректального анастомоза / Д.В. Зитта, В.М. Субботин, Н.А. Терехина // Изобретения. Полезные модели. - № 2016135724; Заявл. 02.09.2016; Оpubл. 18.07.2017; Бюл. № 20. – 5 с.**
- 41. Патент 2642247 RU. Способ диагностики метастазов колоректального рака в печень / Д.В. Зитта, Н.А. Терехина // Изобретения. Полезные модели. - № 2016152651; Заявл. 29.12.2016; Оpubл. 24.01.2018; Бюл. № 3. - 5 с.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КРР – колоректальный рак

ПУВ – программа ускоренного выздоровления

РВО – реконструктивно-восстановительная операция

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СПТР – синдром послеоперационной тошноты и рвоты

СРО – свободнорадикальное окисление

ХЛ – хемилюминесценция

ЗНО – злокачественные новообразования

СМА – спинальная анестезия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Подписано в печать 28,08,2019. Формат 60*84/16. Усл. печ. Л. 2,0

Тираж 100 экз. Заказ № 90.

Типография