

на правах рукописи

МУРАДЯН АНДРАНИК АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Персонализированный подход к ускоренной реабилитации
в хирургии неосложненного острого калькулезного
холецистита**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Благовестнов Дмитрий Алексеевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
профессор РАН, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

- д.м.н., профессор **Шаповальянц Сергей Георгиевич**, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета;

- д.м.н., профессор **Праздников Эрик Нариманович**, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии.

Ведущая организация:

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» марта 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте РМАНПО <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным всемирного общества экстренной хирургии (WSES) в развитых странах от 10 до 15 % взрослого населения страдают желчекаменной болезнью (ЖКБ), при этом самое частое осложнение ЖКБ - острый холецистит возникает в 20%, в различной степени тяжести [Ansaloni L., et. al. 2016]. Общая летальность среди пациентов с острым холециститом за 2016 год по Москве составляет 0,26%, а послеоперационная 0,4% [Шабунин А. В., и соавт. 2017]. В последние годы заболеваемость острым холециститом в России возросла в 5 раз [Бебуришвили А.Г., и соавт. 2015]. За период 1993-2013 гг. в хирургических стационарах Москвы находилось на лечении 247309 пациентов с диагнозом «острый холецистит». При этом общая летальность за этот период составила 1,1%, а послеоперационная – 1,7%. [Иванов П.А., и соавт. 2015] По данным отчета Департамента здравоохранения Москвы за 2016 г., в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый холецистит занимает второе место опережая острый аппендицит и уступая острому панкреатиту [Шабунин А. В., и соавт. 2017]. За 2016 год численность пациентов с острым холециститом в Москве составила 12706 – 24,4% от всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, за 2015 г. - 11829 [Шабунин А. В., и соавт. 2017].

В плановой хирургии методы снижения периоперационного стресса изучаются два десятилетия, их применение позволило снизить уровень послеоперационных осложнений, длительности нахождения пациента в стационаре, стоимости лечения, летальности. Благодаря применению этих алгоритмов ряд операций перешел в разряд амбулаторных. В то же время в неотложной хирургии вопросам внедрения протоколов ускоренной реабилитации (ПУР/ERAS) посвящено незначительное количество исследований [Сажин А.В., и соавт. 2016; Trevino С.М., et al. 2016; Frazee R., et al. 2017;].

Помимо одного из ключевых факторов протоколов ERAS - минимизации оперативного доступа, одним из ключевых компонентов так же является адекватный контроль боли в послеоперационном периоде, как важнейший фактор влияющий на раннюю реабилитацию и длительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре [Мазитова М.И., и соавт. 2012; Пасечник И.Н., и соавт. 2015; Frazee R., et al. 2017;]. Несмотря на то, что выраженный болевой синдром является важнейшим фактором, влияющим на послеоперационное

восстановление, отсутствуют рациональные схемы послеоперационного обезболивания. В тоже время рациональное послеоперационное обезболивание способствует ранней двигательной активности пациента, лучшему восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта, как следствие раннему началу энтерального питания, при этом не вызывает послеоперационных осложнений, связанных с анальгезией (адинамия, парез кишечника, тошнота и рвота) [Dolin S.J., et al. 2002; Veenhof A. A., et al. 2012; Wu C.L., et al. 2011].

В последние годы активно изучаются вопросы о влиянии генетических особенностей организма на эффективность обезболивающей терапии. Доказано, что индивидуальная анальгетическая эффективность и профиль побочных эффектов значительно зависят от генетических изменений [Ladak S.J., et al. 2007]. Генетические особенности пациента могут оказывать значительную роль в определении нежелательных лекарственных ответов на проводимое лечение, таких как неэффективность терапии, нежелательные реакции от терапии. Аллельные варианты генов, в той или иной степени влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [Кукес В.Г., и соавт. 2007]. В связи с тем, что в нашей стране на сегодняшний день отсутствуют схемы ускоренной реабилитации пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, а также отсутствуют рациональные схемы послеоперационного обезболивания с применением фармакогенетического подхода, которое является одним из ключевых компонентов ПУР, эта проблема является весьма актуальной и требует разрешения.

Степень разработанности темы

За последние несколько лет появились Национальные и Международные клинические рекомендации, а также протоколы ведения пациентов с острым холециститом. В России – это Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов (РОХ) по лечению острого холецистита [Бебуришвили А.Г., и соавт. 2015]. За рубежом - Рекомендации представлены в Токийском соглашении в 2007 г.(TG07), а позже дополнены в 2013 г.(TG13).

На протяжении последнего 10-летия широко внедряются ПУР в различных областях абдоминальной хирургии: в первую очередь в колоректальной [Хрыков Г.Н., и соавт. 2015; Senturk J. C., et al. 2017]. В данных работах проводили оценку длительности общего койко-дня, частоты осложнений а так же сравнивали необходимость в назначении

наркотических анальгетиков в качестве послеоперационного обезболивания между основной и контрольной группами. В работе Majumder A., et al. 2016 оценивали длительность общего койко-дня до и после применения ПУР для пациентов с вентральной грыжей [Majumder A., et al. 2016]. В работе Jensen K. помимо общего койко-дня так же сравнивали частоту и характер послеоперационных осложнений среди пациентов с вентральными грыжами. В экстренной абдоминальной хирургии, хотя и в меньшей степени, но все же применение ERAS, также демонстрирует свою эффективность в отношении снижения послеоперационного койко-дня и частоты послеоперационных осложнений у пациентов после колоректальной резекции [Shida D., et al. 2017]. В работе по оценке частоты осложнений после аппендэктомии так же показано снижение данного показателя у пациентов основной группы, проходящих лечение с применением ПУР. [Лаврешин П.М. и соавт. 2017]. Следует отметить, что большинство исследований по применению ПУР представлено зарубежными работами [Gustafsson U.O., et al. 2019, Varreca M., et al. 2016; Shida D., et al. 2017; Wisely J., et al. 2016]. В то же время ни за рубежом, ни у нас в стране нет крупных исследований, посвященных использованию ускоренной реабилитации при остром холецистите.

Вместе с тем, внедрение ПУР выявило ряд недостатков, связанных с вариабельностью ответа на лекарственные препараты, применяемые в течение всего периоперационного периода [Lyon A., et al. 2012]. Ряд исследований свидетельствуют о том, что у пациентов могут наблюдаться различные ответы на введение стандартных лекарств в стандартной дозе, следовательно, во многих случаях необходим индивидуальный подбор препаратов и дозировок [Wilkinson G.R., et al. 2005; Trescot A.M., et al. 2014]. Различные гены могут влиять на метаболизм наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, с участием ферментов семейства цитохрома (CYP) или COMT / ABCB1 / OPRM1) [Ko T.M., et al. 2016]. Из-за трудоемкого и ресурсоемкого характера полногеномного секвенирования, современное фармакогенетическое тестирование часто использует «ген-кандидатный» подход определяющий влияние конкретного генотипа на биотрансформацию конкретного препарата у пациента [Crews K.R., et al. 2012]. Для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) геном-кандидатом является CYP2C9 [Tomalik-Scharte D., et al. 2008]. Для трамадола таким геном-кандидатом является CYP2D6 [Tomalik-Scharte D., et al. 2008].

В настоящий момент, нет исследований, посвященных изучению влияния полиморфизмов в генах *CYP 2C9* и *CYP 2D6* на клиническую эффективность и безопасность использования Трамадола и Кеторолака, как основных препаратов, использующихся для послеоперационного обезболивания после видеолапароскопической холецистэктомии (ВЛХ). Кроме того, нет исследований, в которых оценивается эффективность послеоперационного обезболивания, в рамках ПУР для острого холецистита, с учетом фармакогенетических факторов.

С учетом актуальности темы и практической потребности в ее решении, нами определены цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность предложенного персонализированного подхода к ускоренной реабилитации пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ частоты и характера ранних послеоперационных осложнений при лечении больных неосложненным острым калькулезным холециститом до и после внедрения ПУР.

2. Сравнить длительность госпитализации, послеоперационного койко-дня у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом до и после внедрения ПУР.

3. Оценить интенсивность болевого синдрома и длительность послеоперационного койко-дня у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия дренирования брюшной полости.

4. Изучить возможную ассоциацию полиморфизмов генов *CYP2D6* и *CYP2C9* с клинической эффективностью и безопасностью применения трамадола и кеторолака в отношении купирования послеоперационной боли и нежелательных реакций.

Объект и предмет исследования

Объектом диссертационного исследования явилось 209 пациентов с неосложненным острым холециститом, оперированных на базе кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО в ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ с 2015 по 2019 годы.

Предмет исследования – проблема эффективности и безопасности использования ПУР при ВЛХ у больных неосложненным острым калькулезным холециститом в условиях стационара неотложной хирургической помощи. Возможная ассоциация полиморфизмов генов *CYP2D6* и *CYP2C9* с клинической эффективностью и безопасностью

применения трамадола и кеторолака в отношении купирования послеоперационной боли и нежелательных реакций.

Научная новизна

Полученные нами результаты по применению ПУР у пациентов с абдоминальной хирургической патологией сопоставимы с трудами зарубежных и отечественных авторов в отношении снижения койко-дня без увеличения частоты и характера послеоперационных осложнений [Хрыков Г.Н., и соавт. 2015; Senturk J. C., et al. 2017, Majumder A., et al. 2016, Shida D., et al. 2017]. Но научной новизной характеризуются следующие результаты полученные соискателем:

Выявлено, что носительство того или иного генотипа, ответственного за метаболизм обезболивающих препаратов, позволяет повысить эффективность обезболивания и снизить риск развития нежелательных реакций в послеоперационном периоде;

Установлена эффективность и безопасность применения ПУР после операции при хирургическом лечении пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом.

Доказано, что применение ПУР сопровождается сокращением, как общего, так и послеоперационного койко-дня, без увеличения частоты интра - и послеоперационных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработана научная концепция персонализированного подхода к послеоперационному обезболиванию пациентов, перенесших ВЛХ и проходящих по ПУР. Применение фармакогенетического подхода позволит подобрать оптимальную дозировку для каждого конкретного пациента с учетом генетических особенностей организма пациента.

Проведенное исследование позволило определить маркеры эффективности послеоперационного обезбоживания трамадолом и кеторолаком на основании фармакогенетического тестирования по полиморфным маркерам генов (для трамадола – носительство неактивного аллеля CYP2D6*4 цитохрома P450, который участвует в превращении трамадола в его активный метаболит – дезоксиметилтрамадол, приводит к меньшей эффективности препарата, что требует повышения дозировки трамадола и для кеторолака – носительство неактивных медленных метаболитаторов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 цитохрома P450 – приводит к снижению клиренса препарата, что повышает эффективность препарата, однако приводит к

увеличению риска развития нежелательных лекарственных реакций, что требует снижения дозы кеторолака.

Доказано, что внедрение адаптированного ПУР при хирургическом лечении больных неосложненным острым калькулезным холециститом не увеличивает частоту интра - и послеоперационных осложнений. В тоже время, позволяет сократить длительность общего и послеоперационного пребывания пациента в стационаре.

Результаты исследования внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей-хирургов ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (акт внедрения от 08 июня 2019 г), а также внедрены в процесс обучения врачей хирургов на кафедре Неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы научного исследования

Методология исследования включала комплексный подход с проведением клинической, лабораторной и инструментальной диагностики больных с неосложненным острым калькулезным холециститом, генотипирование пациентов проспективной группы по CYP2D6 и CYP2C9, применение компонентов ПУР для пациентов основной группы. Использование для клинической оценки болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) и болевого опросника Мак-Гилла.

Работа выполнена на кафедре неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Клиническое исследование проводили на базе хирургического отделения №1 и №2 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Фармакогенетическое исследование проведено сотрудниками отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Научной базой исследования являлись труды отечественных и зарубежных авторов, посвященные проблемам диагностики и методам лечения пациентов с острым калькулезным холециститом, проблемам внедрения и применения ПУР у хирургических больных, а также изучения возможности использования фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию хирургических больных.

В исследование вошло 209 пациентов, находившихся на лечении по поводу неосложненного острого калькулезного холецистита в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с 2015 по 2019 годы,

отобранных в соответствии разработанных критериев включения, не включения и исключения пациентов из исследования:

1. Критерии включения: 1) Пациенты с неосложненным острым калькулезным холециститом; 2) Пациенты со сроком заболевания не более 72-х часов; 3) Наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании; 4) ASA<III; 5) Возраст пациентов от 18 до 85 лет.

2. Критерии не включения: 1) Пациенты с суб- и декомпенсированной сопутствующей соматической патологией; 2) Пациенты со сроком заболевания более 72 часов; 3) Осложненный острый калькулезный холецистит (околопузырный инфильтрат, околопузырный абсцесс, перфорация желчного пузыря, перитонит, механическая желтуха, холангит, острый панкреатит, наружный или внутренний желчный свищ); 4) Наличие ранее перенесенных множественных операций на верхнем этаже брюшной полости; 5) Беременность; 6) Индекс массы тела (ИМТ)>40; 7) Наличие аллергии на применяемые лекарственные средства; 8) ASA>III.

3. Критерии исключения: 1) Конверсия в открытую операцию; 2) Отказ от проведения исследования на любом этапе исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что применение оптимизированного ПУР для пациентов с неосложненным острым холециститом позволяет сократить длительность общего (на 1.3 койко-дня) и послеоперационного (на 0.8 койко-день) пребывания в стационаре, без увеличения частоты послеоперационных осложнений, что повышает эффективность лечения, ускоряет восстановление и снижает затраты на лечение таких пациентов.

2. Определено, что наличие у пациента полиморфизма CYP2D6*4 ассоциировано с меньшей эффективностью послеоперационного обезболивания трамадолом. В данном случае необходимо увеличить дозировку трамадола. Наличие полиморфизма CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциировано с большей эффективностью обезболивания кеторолаком и большим риском развития нежелательных реакций. В данном случае необходимо уменьшить дозировку кеторолака. Применение фармакогенетического подхода позволит назначать оптимальную дозу для достижения максимального клинического эффекта и минимизации риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Персонализированный подход к ускоренной реабилитации в хирургии неосложненного острого калькулезного холецистита» соответствует Паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки) и областям исследования: 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».

Степень достоверности и апробация исследования

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава РФ (протокол № 14 от 12 декабря 2017 года).

Апробация диссертации состоялась 03 июля 2020 г. на совместном заседании кафедры неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ и ППК по неотложной хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (протокол № 7)

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и всероссийских научно-практических конференциях: на Всероссийском конгрессе с международным участием «Междисциплинарный подход к актуальным проблемам плановой и экстренной абдоминальной хирургии» (Москва, 2019); III Российской Зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва 2019 г.); ежегодной научно-практической конференции молодых ученых - медиков «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2020 г.); 3-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы: «Актуальные вопросы неотложной медицины» (Москва 2020 г.). О достоверности полученных данных свидетельствуют комплексный методологический подход к решению поставленной цели, применение современной теоретической базы исследования, достаточное количество обследованных пациентов (209 пациентов с диагнозом неосложненный острый калькулезный холецистит); адекватный статистический анализ числовых данных. Результаты получены на сертифицированном современном высокоинформативном оборудовании: рентгенологическое исследование проводилось на аппаратах с использованием рентгеновской системы с дистанционным

управлением Raffine «Тошиба МедикалСистемзКорпорейшн», Япония. Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах LOGIQ P6 «ДжиИУльтрасаунд Корея, Лтд.» с применением трансабдоминального конвексного датчика с частотным диапазоном 5,5 МГц. Эзофагогастродуоденоскопию выполняли при помощи эндоскопа «GIF-N180J N 2272956». Динамическая радиоизотопная гепатобилиосцинтиграфия выполнялась аппаратом «INFINIA» с применением радиофармпрепарата $^{99\text{сТс}}$ -бромезида. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в режиме MRSP выполнялась на МР-томографе ExelartVantageAtlas-X 1.5T. КТ выполнялась с использованием томографа рентгеновского компьютерного AquilionPrime «Тошиба МедикалСистемзКорпорейшн», Япония.

Определены дальнейшие перспективы использования адаптированных ПУР полученных при хирургическом лечении больных неосложненным острым холециститом и персонализированного подхода к послеоперационному обезболиванию этой группы больных.

Личный вклад автора

Автором подготовлен и проанализирован обзор отечественной и зарубежной литературы, по теме исследования. Самостоятельно разработан дизайн исследования, сформулированы цели и задачи диссертационного исследования, проведен статистический анализ, интерпретация и изложение полученных результатов, выводов и практических рекомендаций и внедрение их в образовательную и лечебную практику медицинских вузов и стационаров. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения диссертационной работы: проводил обследование пациентов, формулировал клинический диагноз, проводил лечение самостоятельно, либо совместно с лечащим врачом. Принимал участие во всех операциях в качестве оперирующего хирурга либо ассистента. Самостоятельно проводил анкетирование пациентов в раннем послеоперационном периоде по оценочным шкалам боли. Подготовил основные публикации по выполненной работе.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя. Работа иллюстрирована

29 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель представлен 243 источниками, из них 216 – иностранные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика групп и дизайн исследования

Все пациенты, были разделены на 2 группы:

1) Группа А включала 102 пациента, лечение которым проводилось в период с 2015 - 2017 гг., согласно традиционным стандартам лечения. Это ретроспективная группа – группа сравнения.

2) Группа В включала 107 пациентов лечение, которым проводилось в период с 2017 - 2019 гг., согласно оптимизированному ПУР. Результаты диагностики и лечения в этой группе изучены проспективно. Эта группа использована, как основная. В зависимости от наличия/отсутствия дренирования брюшной полости пациенты основной группы были распределены на подгруппы: подгруппа В-1 – 30 (28%) – пациенты, которым дренирование не осуществлялось. Подгруппа В-2 – 77 (72%) – пациенты, которым проводилось интраоперационное дренирование брюшной полости.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, в обеих группах преобладали женщины (72,7%) и пациенты трудоспособного возраста (73,7%), что еще раз подчеркивает социально-экономическую значимость этого заболевания (Таблица №1).

Таблица 1.

Распределение пациентов в группах по полу и возрасту (ВОЗ)

Возраст	Группы								Всего			
	Группа А (сравнения)				Группа В (основная)							
	Муж.		Жен.		Муж.		Жен.		Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<25	1	1	1	1	3	2,8	2	1,9	4	1,9	3	1,4
25-44	12	11,8	19	18,6	9	8,4	31	29	21	10,1	50	23,9
45-59	17	16,7	22	21,6	6	5,6	31	29	23	11	53	25,4
60-74	4	3,9	23	22,5	4	3,7	17	15,9	8	3,8	40	19,1
75-90	0	0	3	2,9	1	0,9	3	2,8	1	0,5	6	2,9

По срокам от начала заболевания до госпитализации (P=0.0035), срокам от начала заболевания до момента оперативного

вмешательства ($P=0.1044$), по классификации американского общества анестезиологов (ASA), по сопутствующей патологии обе группы были сопоставимы.

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе всем пациентам обеих групп помимо клинического осмотра, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Лабораторное обследование включало: общий анализ крови и мочи, стандартный биохимический анализ крови, коагулограмму крови. Комплексное динамическое лабораторное обследование выполняли в лаборатории НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ принятыми в г. Москве и утвержденными стандартными методами.

Методы исследования

Обязательное инструментальное обследование включало: ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости. При необходимости, для уточнения диагноза выполняли дополнительные методы обследования: ЭГДС, МРТ, МРХПГ, КТ.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в предоперационном периоде особое внимание уделяли состоянию печени, желчного пузыря, наружных желчных протоков, сканировали анатомические структуры гепатодуоденальной связки и прилегающие органы. Диагноз острого калькулезного холецистита устанавливали при наличии следующих ультразвуковых признаков: увеличения продольного (>8 см) или поперечного (>4 см) размеров желчного пузыря; утолщения стенки более 3 мм с признаками ее отека и нарушением эхоструктуры (слоистость и неоднородность, «двойной контур»), блокирующего конкремента в шейке желчного пузыря, перивезикального жидкостного скопления.

Рентгенологическое исследование производили на аппаратах с использованием рентгеновской системы с дистанционным управлением Raffine «Тошиба МедикалСистемзКорпорейшн», Япония. Обзорный снимок груди выполняли в обязательном порядке всем больным для исключения патологии со стороны органов грудной клетки.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась для исключения патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследование проводилось при помощи эндоскопа «GIF-N180J N 2272956»

Динамическая радиоизотопная гепатобилиосцинтиграфия выполнялась аппаратом «INFINIA» с применением радиофармпрепарата $^{99\text{c}}\text{Tc}$ -бромезида, при необходимости для уточнения диагноза, для оценки желчевыделительной и желчепоглотительной функции печени, оценки накопительной и сократительной функции желчного пузыря, исключения холедохолитиаза.

Магниторезонансная томография в режиме MRSP выполнялась на МР-томографе ExelartVantageAtlas-X 1.5T, с целью исключения холедохолитиаза.

Методы исследования, дополнительно использованные у пациентов основной группы (группы В).

Фармакогенетическое исследование

Помимо вышеперечисленных методов клиничко-лабораторного и инструментального исследования, пациентам основной группы осуществляли забор крови для проведения ПЦР в режиме реального времени - забор цельной крови (с последующим выделением ДНК из лейкоцитов), с целью генотипирования и определения соответствующих генотипов по CYP2D6, CYP2C9. Фармакогенетическое тестирование проводилось в НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО Минздрава России. Изучение именно данных генов (CYP2D6 и CYP2C9) и соответствующих полиморфных маркеров, связано с имеющимися в мировой литературе данными о роли их влияния на метаболизм трамадола и кеторолака соответственно. ДНК из образцов крови выделяли с помощью набора реагентов s-Corb (ЗАО Синтол, Москва) следуя инструкциям производителя. ДНК элюировали 100 мкл буфера. Все раунды выделения ДНК сопровождалась обязательным контролем: пробиркой, в которую в качестве образца было внесено 100 мклmQ воды. Определение единичных замен G1846A (rs3892097) в гене CYP2D6, C430T (rs1799853) и A1075C (rs1057910) в гене CYP2C9 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Клиническая оценка боли

Для клинической оценки боли использовалась визуальная аналоговая шкала и болевой опросник Маг-Гилла.

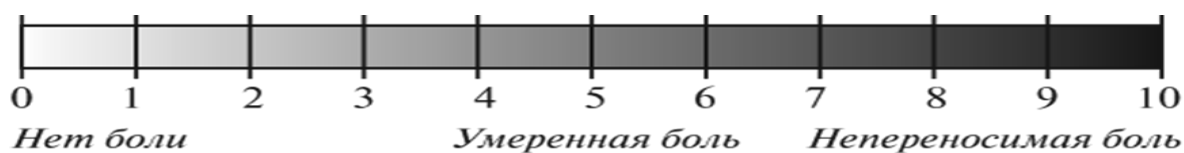


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала. [Huskisson E. C., 1974]

С целью оценки не только интенсивности болевого синдрома, но и ее сенсорного и эмоционального компонентов, мы использовали так же болевой опросник Мак-Гилла, состоящий из 3-х основных классов: сенсорной шкалы, аффективной шкалы и эвалюативной (оценочной) шкалы.

Методы лечения

Всем госпитализированным пациентам проводилось консервативное лечение согласно медицинским стандартам (приказ ДЗМ №83 от 13.02.17) в течение 12-24 часов, далее независимо от наличия или отсутствия эффекта от консервативного лечения, если срок заболевания не превышал 72 часа выполняли ВЛХ.

Методы лечения использованные в группе сравнения (группа А)

Согласно принятым стандартам лечения всем пациентам группы сравнения (группа А) осуществляли:

На предоперационном этапе: 1) За 2 часа до операции инфузионную терапию в объеме до 1500 мл, после осмотра анестезиологом; 2) Премедикация - sol. Promedoli 2% 1,0; sol. Atrophini 0,1% - 1,0; sol. Dimedroli 1%-1,0;

На интраоперационном этапе: 1) Анестезию проводили по единой методике с использованием дипривана (при индукции анестезии), седуксена, фентанила, антидеполяризующих миорелаксантов, закиси азота. Экстубировали при самостоятельном адекватном дыхании пациента; 2) ВЛХ выполняли с помощью эндоскопических инструментов стандартного диаметра 5 мм, лапароскопа 10 мм из 4-х доступов: 2x10 мм и 2x5мм, «KarlStorz», по принятой в клинике методике. 3) Дренирование брюшной полости осуществляли всем пациентам.

На послеоперационном этапе: 1) Активизацию пациентов осуществляли на 1-2 сутки; 2) Энтеральное питание пациентов начиналось на 2-3 сутки; 3) Обезболивание осуществляли препаратами различных групп, на усмотрение лечащего врача/дежурного хирурга – применялись спазмолитики, ацетаминофен, НПВП, трамадол, промедол, с различной частотой и

в разной дозировке; 4) Дренаж из брюшной полости удаляли через 1-3 суток.

Методы лечения, использованные в основной группе (группа В)

Согласно оптимизированному ПУР всем пациентам основной группы (группа В) в периоперационном периоде выполняли:

На предоперационном этапе объем инфузионной подготовки снижен в 2 раза (600-800 мл). Премедикация не выполнялась.

На интраоперационном этапе дренирование брюшной полости выполняли не рутинно – только при наличии сомнений в удовлетворительном гемостазе и желчеистечении, при технических трудностях во время операции.

На послеоперационном этапе проводилась ранняя активизация - в первые сутки пациенты не менее 2-х часов находились вне постели, во вторые – не менее 6-ти часов. Раннее энтеральное питание - прием жидкой пищи осуществлялся через 3 часа после операции, прием твердой пищи на следующие сутки. Послеоперационное обезболивание - было строго регламентированным, мультимодальным, с применением препаратов 2-х групп и осуществлялось по схеме - с применением трамадола 5% 2,0 в/м через 6 часов после операции и НПВС (кеторолака) 2,0 – в/м х 4 раза в день, в первые 2-3 дня после операции, далее при необходимости перорально - до купирования болевого синдрома. При дренировании брюшной полости, последний удаляли на первые сутки после операции.

Статистическая обработка данных

Полученные данные подвергались вариационно-статистической обработке в соответствии с общепринятыми методами [Гублер Е.В., 1978], а также с использованием пакета программ SPSS Statistics 17.0, разработанных для персонального компьютера типа IBM Core I5 с Windowsseven (64 bit).

Критерий Шапиро-Уилка использовали для проверки на нормальность распределений (оценка возможности использования параметрических или непараметрических критериев с целью сравнения рассматриваемых групп). Выбор данного критерия для проверки на нормальность связан с его наибольшей мощностью; Сравнительный анализ переменных с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (по результатам предшествующей проверки

на нормальность; выбор данного критерия обусловлен его наибольшей мощностью у рассматриваемых групп);

Использовали следующие статистические показатели:

M – средняя арифметическая; СКО (σ) – среднее квадратичное отклонение; m – средняя ошибка средней арифметической; p – показатель достоверности; Полученные результаты выражали в единицах СИ.

Результаты использования ПУР при хирургическом лечении больных острым холециститом

Эффективность и безопасность использования ПУР в лечении больных неосложненным острым калькулезным холециститом изучена в основной группе пациентов (проспективная группа). Результаты сравнивали с группой сравнения (ретроспективная группа), где ПУР не использовались. При сравнении ранних послеоперационных осложнений у пациентов до и после внедрения ПУР выявлено 2 осложнения: 1 - жидкостное скопление в области эпигастральной троакарной раны, 2 - отграниченное жидкостное скопление в ложе удаленного желчного пузыря. При этом у основной группы было на одно раневое жидкостное скопление меньше ($P=0,5353$), и на одно жидкостное скопление больше чем в группе сравнения ($P=0,6919$). Таким образом, установлено, что применение ПУР не увеличивает частоту и характер ранних послеоперационных осложнений.

При сравнении общего койко-дня у пациентов до и после внедрения ПУР отмечено снижение длительности койко-дня у пациентов в основной группе 0.81 койко-день ($P=0,0014$). Таким образом, применение ПУР сокращает длительность общего койко-дня. При сравнении величины послеоперационного койко-дня у пациентов до и после внедрения ПУР выявлено снижение длительности послеоперационного койко-дня, более чем на одни сутки у пациентов основной группы, проходящих лечение согласно ПУР ($P=0.0001$). Длительность операции в среднем на 9 минут была больше в группе сравнения ($P=0,0253$). Различия являются статистически значимыми и вероятнее всего связаны с тем, что у 30 пациентов основной группы не осуществлялось дренирование брюшной полости, которое удлиняло время операции. При сравнении длительности общего и послеоперационного койко-дня в стационаре у пациентов основной группы в зависимости от наличия/отсутствия дренирования брюшной полости выявлено, что

дренирование удлиняло длительность общего койко-дня на 1,18 день ($P=0,0002$), а послеоперационного пребывания на 0,8 дней ($P=0.0005$). При сравнении интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от наличия/отсутствия дренажа в брюшной полости выявлено, что дренирование незначительно увеличивало интенсивность болевого синдрома по данным ВАШ - через 12, 36, 48 часов и по данным Мак-Гилла, при этом различия не являлись статистически значимыми, следовательно интраоперационное дренирование не влияло на интенсивность болевого синдрома в основной группе больных.

Эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания (фармакогенетическое тестирование)

Таблица № 2

Распределение генотипов в основной группе

Аллель		Количество n (%)
<i>CYP2C9*2 (430C>T)</i> <i>rs1799853</i>	Дикий тип CC	85 (79.4%)
	Мутантный аллель CT+TT	22 (20.6%)
<i>CYP2C9*3 (1075A>C)</i> <i>rs1057910</i>	Дикий тип AA	88 (82.2%)
	Мутантный аллель AC+CC	19 (17.8%)
<i>CYP2D6*4 (1846G>A)</i> <i>rs3892097</i>	Дикий тип GG	84 (78.5%)
	Мутантный аллель GA+AA	23 (21.5%)

Полученные данные по генотипированию показали следующие результаты: все пациенты по полиморфному маркеру *CYP2C9*2* были гомозиготными по аллелю дикого типа в 79,4 %; гетерозиготами или гомозиготами по мутантному аллелю в 20,6 %. По полиморфному маркеру *CYP2C9*3*, также было больше пациентов гомозигот по дикому типу (82,2%), а гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю (17,8%). По полиморфизму *CYP2D6*4* распределение пациентов было следующим: гомозиготы по дикому типу в 78,5%; гомозиготы и гетерозиготы по мутантному аллелю в 21,5% (Таблица №2).

Влияние полиморфизма гена *CYP2D6*4* на эффективность и безопасность обезболивания трамаadolом

При оценке влияния полиморфизма гена *CYP2D6*4* на эффективность обезболивания трамаadolом выявлено, что у носителей полиморфизма большая сумма баллов по данным ВАШ (Рис. 2) во всех исследуемых временных промежутках, а также по данным опросника Мак-Гилла (Рис. 3). При этом через 24 часа по данным ВАШ и по данным шкалы Мак-Гилла различия являются

статистически значимыми ($P=0,035$). Учитывая, что первое послеоперационное введение трамадола было через 6 часов после операции, полученные результаты представляют значительный интерес.

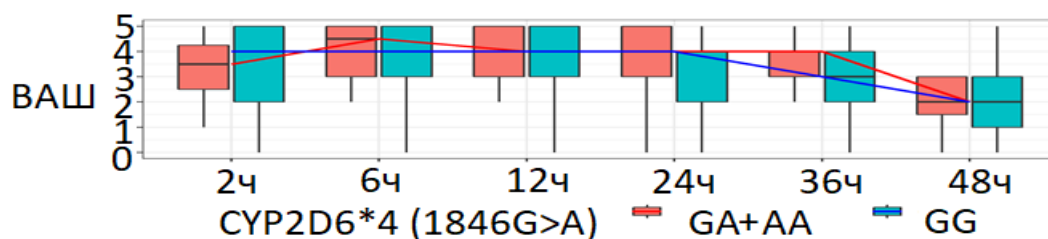


Рис. 2. Интенсивность послеоперационной боли на фоне введения трамадола в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера CYP2D6*4 в основной группе больных (по данным ВАШ).

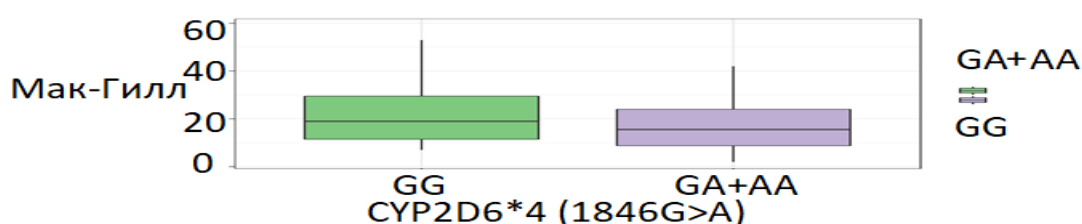


Рис. 3. Интенсивность послеоперационной боли на фоне введения трамадола в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера CYP2D6*4 в основной группе больных (по данным опросника Мак-Гилла).

Влияние полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на эффективность и безопасность обезболивания кеторолаком

При оценке влияния полиморфизма CYP2C9*2 на эффективность обезболивания кеторолаком выявлено, что у носителей - интенсивность болевого синдрома по данным ВАШ (Рис. 4) была ниже, при этом различия были статистически значимыми через 12 ч. ($P=0,002$), 24 ч. ($P=0,012$), 36 ч. ($P=0,004$) и 48 ч. ($P=0,026$). По данным опросника Мак-Гилла (Рис. 5), также отмечено снижение интенсивности послеоперационной боли, более чем на 1 балл, у носителей CYP2C9*2 ($P=0,388$). У носителей CYP2C9*3 отмечено меньшее количество баллов через 2 ч. ($P=0,755$) и 6 ч. ($P=0,882$), а также по данным Мак-Гилла ($P=0,31$). Данные представляют интерес и совпадают с данными мировой литературы.

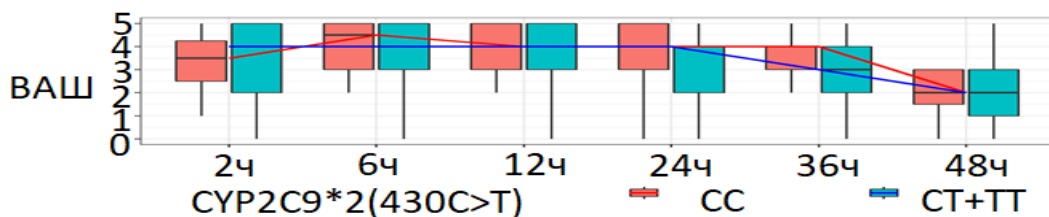


Рис. 4.

Интенсивность послеоперационной боли на фоне введения кеторолака в

зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера CYP2C9*2 в основной группе больных (по данным ВАШ).

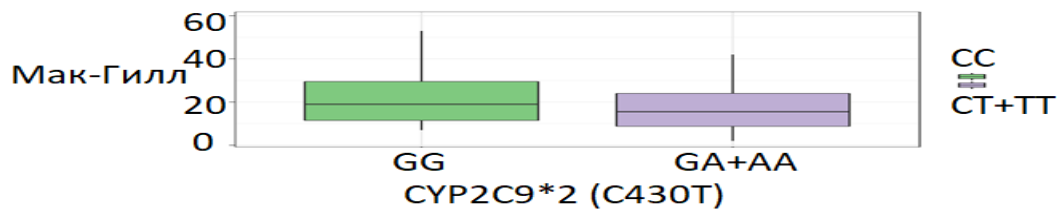


Рис. 5. Интенсивность послеоперационной боли на фоне введения кеторолака в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера CYP2C9*2 в основной группе больных (по данным опросника Мак-Гилла).

Профиль нежелательных реакций на фоне обезболивания кеторолаком оценивали по динамике показателей гемоглобина и эритроцитов, как триггера развития желудочно-кишечных кровотечений, в том числе и «скрытых», по данным «методики глобальной оценки триггеров» Global Trigger Tool (GTT) [Garrett 2013]. Наличие полиморфизма CYP2C9*2 ассоциировано с более выраженной динамикой абсолютной (8.046 ± 3.316 – у носителей; 5.565 ± 3.145 – у не носителей, $P=0,002$) и относительной (5.730 ± 2.26 – у носителей; 4.011 ± 2.196 – у не носителей, $P=0,002$) разницы гемоглобина и абсолютной (0.151 ± 0.089 – у носителей; 0.108 ± 0.08 – у не носителей, $P=0,014$) и относительной (3.18 ± 1.648 – у носителей; 2.355 ± 1.715 – у не носителей, $P=0,018$) эритроцитов при обезболивании кеторолаком как возможного триггера (маркера) развития нежелательных лекарственных реакций по методу глобальной оценки триггеров, и следовательно - с возможным большим риском развития нежелательных побочных реакций. Наличие полиморфизма CYP2C9*3 ассоциировано с более выраженной динамикой абсолютной (8.737 ± 2.884 – у носителей; 5.5 ± 3.137 – у не носителей, $P < 0.001$) и относительной (6.183 ± 1.962 – у носителей; 3.972 ± 2.193 – у не носителей, $P < 0.001$) разницы гемоглобина и абсолютной (0.142 ± 0.095 – у носителей; 0.111 ± 0.08 – у не носителей, $P=0,105$) и относительной (3.051 ± 1.861 – у носителей; 2.411 ± 1.686 – у не носителей, $P=0,103$) разницы эритроцитов при обезболивании кеторолаком, как возможного триггера (маркера) развития нежелательных лекарственных реакций по методу глобальной оценки триггеров следовательно - возможным, большим риском развития нежелательных побочных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение адаптированного ПУР для пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом демонстрирует свою эффективность в отношении сокращения как общего койко-дня (на 0.81

койко-день), так и послеоперационного койко – дня (на 1.3 койко-день), без увеличения частоты и характера ранних послеоперационных осложнений. Изучение влияния фармакогенетических аспектов на эффективность послеоперационного обезболивания трамаadolом и кеторолаком выявило следующие закономерности: наличие у пациента неактивного аллеля CYP2D6*4, участвующего в преобразовании трамадола в его активный метаболит - оксидеметилтрамадол, ассоциировано с меньшей эффективностью обезболивания трамаadolом по данным ВАШ – через 24 часа ($P=0,035$). Наличие у пациента неактивного аллеля CYP2C9*2, приводит к замедлению клиренса кеторолака и ассоциировано с большей эффективностью обезболивания кеторолаком по данным ВАШ – через 12,24,36 и 48 часов ($P<0.05$), но в то же время с более выраженным риском развития нежелательных лекарственных реакций.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный адаптированный вариант протокола ускоренной реабилитации для пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, сутью которого является оптимизация всего периоперационного периода, не влияет на характер и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений ($P<0,005$).
2. Применение адаптированного протокола ускоренной реабилитации позволило сократить длительность госпитализации на 0,81 дня ($P = 0,0014$), а длительность послеоперационного пребывания на 1,3 дня ($P < 0,0001$).
3. Отказ от дренирования брюшной полости у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом не влияет на интенсивность болевого синдрома, но позволяет сократить длительность общей госпитализации на 1,18 день ($P<0,0002$), а длительность послеоперационного пребывания на 0,8 дней ($P = 0.0005$), за счет более раннего восстановления пациентов без дренажа.
4. Наличие у пациента полиморфизма CYP2D6*4 гена CYP2 системы цитохрома P450, участвующего в метаболизме лекарств в организме, ассоциировано с меньшей эффективностью обезболивания трамаadolом по данным визуальной аналоговой шкалы – через 24 часа ($P=0,035$). Наличие у пациента полиморфизма CYP2C9*2 ассоциировано с большей эффективностью обезболивания кеторолаком по данным визуальной аналоговой шкалы – через 12,24,36 и 48 часов ($P<0.05$), что позволяет индивидуально подходить к послеоперационному обезболиванию.

5. У носителей полиморфного маркера CYP2C9*2 отмечено более выраженное снижение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 2,481% (P=0,002) и 1,7 % (P=0,003) - соответственно по сравнению с носителями дикого типа. Абсолютная и относительная разница эритроцитов, также была более выражена у носителей мутантного аллеля по CYP2C9*2 по сравнению с диким типом на 0,043% (P=0,014) и 0,825 % (P=0,019) соответственно.

6. У носителей полиморфного маркера CYP2C9*3 также отмечено более выраженное снижение абсолютной и относительной разницы гемоглобина до и после применения кеторолака на 3,24% (P=0,000087) и 2,211% (P=0,000143) соответственно по сравнению с носителями дикого типа. Абсолютная и относительная разница эритроцитов, также была более выражена у носителей мутантного аллеля по CYP2C9*3 по сравнению с диким типом на 0,031% (P=0,105714) и 0,64% (P=0,103879) соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с неосложненным острым калькулезным холециститом рекомендуется проводить лечение согласно адаптированному протокола ускоренной реабилитации, с применением основных компонентов протокола на пред-, интра- и послеоперационном этапе лечения.

2. При выполнении видеолапароскопической холецистэктомии, отсутствии сомнений в удовлетворительном гемостазе, отсутствии признаков желчеистечения, технических трудностей по ходу операции, рекомендуется отказаться от рутинного дренирования брюшной полости пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом.

3. Пациентам с острым холециститом, которым в качестве послеоперационной аналгезии планируется назначать кеторолак и трамадол рекомендуется при поступлении проведение генотипирования, с целью определения наличия того или иного полиморфного маркера и персонализации терапии.

4. При выявлении полиморфизма CYP2D6*4 дозировку трамадола необходимо увеличить, а при выявлении полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 дозировку кеторолака необходимо уменьшить.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мурадян А.А. Фаст-трек хирургия и фармакогенетика в неотложной абдоминальной хирургии – настоящее и будущее / М.Л. Рогаль, П.А. Ярцев, Д.А. Благовестнов, Д.А. Сычев, А.А. Мурадян // Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2019. – №. – 1. – С. – 3 – 11; 9/1,8 с. ИФ – 0.306.

2. Мурадян А.А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию / Благовестнов Д.А., Сычѳв Д.А. // Фармакогенетика и фармакогеномика – 2019. - № 2. – С. – 26-27.

3. Мурадян А.А. Эффективность и безопасность ускоренного восстановления больных с неосложненным острым калькулезным холециститом. // Трансляционная медицина: возможное и реальное: сб. материалов X конференции молодых ученых с междунар. участием (г. Москва, 18-19 апр. 2019 г.): в 2-х т.- М.: РМАНПО, 2019. -Т. I.-С.222-224.

4. Мурадян А.А. Влияние полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C9 на клиническую эффективность трамадола и кеторолака при использовании протокола ускоренного восстановления у пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, перенесших холецистэктомия. / Благовестнов Д.А., Сычев Д.А., Ярцев П.А., Рогаль М.Л., Керимова Л.Н., Корошвили В.Т., Епифанова И.А. // Неотложная медицинская помощь – 2020. – Т. 9. - №. – 3. – С. – 391 – 399. 9/1.125 с. (ИФ - 0,288).

5. Мурадян А.А. Эффективность протокола ускоренного восстановления после холецистэктомии с применением фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию. // Трансляционная медицина: возможное и реальное: сб. материалов XI конференции молодых ученых с международным участием (г. Москва, 21-22 мая 2020г.). – М.: РМАНПО, 2020. -С. 183 – 184.

6. Мурадян А.А. Оптимизация послеоперационного обезбоживания в абдоминальной хирургии, с применением фармакогенетических подходов, в рамках протокола ускоренного восстановления, для пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом. / Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Сычев Д.А., Керимова Л.Н., Корошвили В.Т., Епифанова И.А. // Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2020. – № 1– С. – 27 – 36; 10/1,25 с ИФ – 0,306.

7. Мурадян А.А. Применение протокола ERAS у больных неосложненным острым калькулезным холециститом, его безопасность и эффективность. // Актуальные вопросы неотложной медицины:

материалы 2-й научно-практической конференции молодых специалистов мед. организаций ДЗ г. Москвы, (Москва, 26 апреля 2019г.) / ред. кол.: С.С. Петриков, М.Л. Рогаль, Ю.С. Гольдфарб, С.А. Кабанова, Т.А. Шатохин.– М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2019. – (Труды института, Т.242). – С.23-24.

8. Slepukhina M.A., Ivachenko D.V., Sheina M.A., Muradian A.A., Blagovestnov D.A., Sychev D.A .Pain pharmacogenetics .Drug Metabolism and Personalized Therapy, 20202939, eISSN 2363-8915, ISSN 2363-8907; 15/2,5 с. If – 1.41, DOI: <https://doi.org/10.1515/dmpt-2020-2939>.

9. Мурадян А.А. Результаты применения программы ускоренного восстановления после холецистэктомии с персонализированным подходом к послеоперационному обезболиванию. // Актуальные вопросы неотложной медицины: материал 3-й научно-практической конференции молодых специалистов мед. Организаций ДЗ г. Москвы, (Москва, 18 сентября 2020 г. / ред. Кол.: С.С. Петриков, М.Л. Рогаль, Ю.С. Гольдфарб, С.А. Кабанова, Б.Т. Цулеискири.– М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2020. – (Труды института, Т.245). – С.20-21).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ERAS	Enhanced recovery after surgery
ПУР	Протокол ускоренной реабилитации
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
Мини-ВЛХ	Мини-видеолапароскопическая холецистэктомия
ВЛХ	Видеолапароскопическая холецистэктомия
ЖКБ	Желчнокаменная болезнь
РОХ	Российское общество хирургов
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ИМТ	Индекс массы тела
ЭГДС	Эзофагогастродуоденография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МРХПГ	Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
КТ	Компьютерная томография
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СКО	Среднее квадратичное отклонение
GTT	Global Trigger Tool
ОХ	Острый холецистит
УЗИ	Ультразвуковое исследование
СУР	Ферменты семейства цитохрома