

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
“ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА” МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗИТТА ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

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

Специальность 14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Научные консультанты –
доктор медицинских наук,
профессор В.М. Субботин
доктор медицинских наук,
профессор Н. А. Терехина

Пермь - 2019

О Г Л А В Л Е Н И Е

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Оптимизация периоперационного ведения больных (обзор литературы)	13
1.1 Патогенез операционного стресса у колопроктологических больных.....	13
1.2 Метаболические проявления операционного стресса.....	15
1.3 Профилактика операционного стресса.....	18
1.4 Многокомпонентные программы оптимизации периоперационного ведения больных.....	36
1.5 Резюме.....	41
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных	43
2.2 Характеристика программы оптимизации.....	50
2.3 Методы исследования	54
2.4 Биохимические методы исследования	57
2.5 Методы статистического анализа	62
Глава 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ОПТИМИЗАЦИИ	
3.1 Результаты хирургического лечения больных, получавших стандартную периоперационную терапию	63
3.2 Результаты использования программы оптимизации периоперационного ведения больных.....	67
3.3 Влияние программы оптимизации на содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком.....	73
3.4 Влияние программы оптимизации на содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком.....	74
3.5 Влияние программы оптимизации на показатели хемилюминесцентного анализа крови	76

3.6 Влияние программы оптимизации на содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком.....	93
3.7 Влияние программы оптимизации на проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком.....	96
3.8 Влияние программы оптимизации на структуру послеоперационных осложнений.....	98
3.9 Влияние программы оптимизации на сроки достижения готовности к выписке.....	102
Глава 4. Оценка эффективности лапароскопических технологий в программе оптимизации.....	105
Глава 5. Оценка эффективности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы.....	119
Глава 6. Влияние превентивной колостомии на непосредственные результаты хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями прямой кишки.....	125
Обсуждение	137
Заключение	148
ВЫВОДЫ	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АОС—антиоксидантная система

АТФ— аденозинтрифосфорная кислота

АТФ-аза—аденозинтрифосфатаза

ДПК – двенадцатиперстная кишка

КРР—колоректальный рак

ПВК – пировиноградная кислота

ПУВ – программа ускоренного выздоровления

РВО – реконструктивно-восстановительная операция

СОД—супероксиддисмутаза

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СПТР – синдром послеоперационной тошноты и рвоты

СРО—свободнорадикальное окисление

ХЛ—хемилюминесценция

ЗНО— злокачественные новообразования

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации распространенность воспалительных заболеваний толстой кишки, требующих оперативного лечения, быстро растет в течение последнего десятилетия, а колоректальный рак стабильно занимает лидирующие места в структуре онкологической заболеваемости [12, 39, 43]. Операции на толстой кишке относятся к разряду сложных, травматичных вмешательств с высоким риском осложнений и летальности. Частота послеоперационных осложнений колеблется от 15 до 40%, летальность достигает 7-10% [17, 18, 29, 34]. Средние сроки пребывания больных в стационаре после резекций толстой кишки составляют 10-14 дней при неосложненном течении послеоперационного периода, а реабилитация продолжается 2-3 месяца [12, 28]. Тяжесть течения послеоперационного периода, большое количество осложнений и длительные сроки восстановления обусловлены рядом биологических, физиологических и социальных факторов, которые в конечном итоге индуцируют операционный стресс [33, 36, 175]. Большинство больных, которым предстоит хирургическое лечение, уже до операции подвергаются воздействию стрессогенных факторов, обусловленных основным и сопутствующими заболеваниями [7, 8, 20, 176]. Оперативное вмешательство, неадекватная анестезия, кровопотеря и болевой синдром усугубляют операционно-анестезиологический стресс и способствуют развитию стресс-индуцированных осложнений. Профилактика операционного стресса имеет большое значение и начинать ее необходимо до операции [33, 36, 63, 181]. Предпринималось немало попыток изменить подходы к ведению хирургических больных так, чтобы минимизировать стресс, ассоциированный с анестезией и операцией. Одним из наиболее эффективных путей предупреждения операционного стресса и его последствий считают внедрение в практику многокомпонентных программ оптимизации периоперационного периода [174, 175, 178]. В странах западной Европы, США и отдельных клиниках России в

течение последних лет внедряются протоколы оптимизации периоперационного ведения больных, получившие название “Fast track” или “enhanced recovery after surgery” (ERAS). Результаты большого количества исследований доказывают, что применение программ оптимизации ускоряет восстановление больных после операции, позволяет сократить сроки пребывания пациентов в стационаре до 3-6 дней и существенно снизить частоту осложнений. Вместе с тем, следует отметить, что предложенные зарубежными авторами протоколы оптимизации плохо адаптируются за пределами Европы и США [274, 275]. Основными причинами этого являются: особенности медицинского страхования и экономики здравоохранения — в некоторых странах 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 [2, 3, 87, 117, 120]. В связи с этим изучение роли отдельных компонентов протоколов оптимизации и разработка модифицированных программ, приспособленных к применению в условиях отечественной экономической модели здравоохранения, остается актуальной проблемой хирургии. Объективная оценка клинической эффективности таких программ и использование лабораторных показателей для оценки влияния программ оптимизации на метаболические проявления операционного стресса представляют большой интерес. Не менее важным является и изучение возможности использовать биохимические тесты для прогнозирования и диагностики осложнений раннего послеоперационного периода.

Степень разработанности проблемы

К настоящему времени уже предпринимались попытки разработать упрощенные программы оптимизации, приспособленные для использования в условиях отечественного здравоохранения [2, 3, 32]. Российским обществом

хирургов в 2016 году были предложены клинические рекомендации по использованию «программы ускоренного выздоровления» больных после операций на ободочной кишке [22]. Эти рекомендации относятся к пациентам только с патологией ободочной кишки. Большинство российских исследований по данной проблеме также имеют дело в основном с этой категорией больных. Кроме того, «программа ускоренного выздоровления» во многом дублирует протокол «fast track», некоторые ее пункты прописаны не конкретно 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 возможности слаженной работы мультидисциплинарной бригады специалистов, что необходимо для полноценного внедрения программы оптимизации. До сих пор возможность лечения больных с использованием протокола оптимизации не прописана в медико-экономических стандартах. В большинстве случаев в Российской Федерации использование программ оптимизации является инициативой энтузиастов.

До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ускоренному восстановлению пациентов с заболеваниями прямой кишки. Практически отсутствуют исследования, посвященные лечению этой группы больных. Нам не встретились работы, в которых изучалось влияние превентивной колостомы или илеостомы на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации после низкой передней резекции прямой кишки. Не изучался вопрос о возможности использования программы оптимизации у больных, подвергаемых реконструктивно-восстановительным операциям с закрытием одноствольной колостомы. Практически отсутствуют исследования влияния программ оптимизации и видеолапароскопических технологий на метаболические проявления операционного стресса. Мало работ, в которых изучалась возможность использования лабораторных тестов для прогнозирования или ранней диагностики осложнений заболевания или послеоперационного

периода. Все это еще раз подчеркивает актуальность и своевременность нашего исследования.

Цель исследования

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

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.

Новизна исследования

Разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная программа оптимизации периоперационного ведения плановых колопроктологических больных.

На большом клиническом материале 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 способствует снижению частоты послеоперационных осложнений.

Продемонстрировано, что применение превентивной колостомии не снижает эффективности программы оптимизации.

Установлено, что программа оптимизации и лапароскопические технологии способствуют нормализации показателей хемилюминесцентного анализа крови, содержания железа и лактата в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде.

Впервые показана возможность использования хемилюминесцентного анализа крови для прогнозирования несостоятельности колоректального анастомоза.

Впервые определение содержания меди в плазме крови больных использовано для диагностики метастазов колоректального рака в печень.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования была разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная модифицированная программа оптимизации периоперационного ведения больных с заболеваниями толстой кишки, применение которой позволило существенно улучшить непосредственные результаты

хирургического лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений. Дана клиническая оценка эффективности программы оптимизации в сравнении с традиционным алгоритмом лечения.

Изучено влияние программы оптимизации на метаболические проявления операционного стресса при помощи биохимических методов исследования.

Разработан и внедрен способ прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза при помощи хемилюминесцентного анализа крови.

Разработан способ диагностики метастазов колоректального рака в печень, основанный на определении содержания меди в плазме крови больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения колопроктологии ГБУЗ ГKB № 2 г. Перми. Результаты исследования 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” Минздрава РФ.

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, положительно влияет на биохимические маркеры операционного стресса.

2. Сочетание видеолапароскопических технологий с программой оптимизации приводит к значительному снижению частоты послеоперационных осложнений. и не оказывает существенного влияния на течение раннего послеоперационного периода.

3. Превентивная колостомия не оказывает существенного влияния на течение послеоперационного периода и не снижает эффективности 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.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на: заседаниях научной сессии «ПГМА имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2013, 2014); заседаниях научной сессии 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» № 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 (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); Всероссийской конференции с международным участием «Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной хирургии» г. Геленджик, 2015, 2018 гг.; Всероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» г. Пермь, 2018 г.

Публикации

Основные положения диссертации освещены в 41 печатной работе, из них: 15 опубликованы в Российских журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций; 2 патента на изобретения; 24 в материалах Российских, региональных и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 187 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 319 источников, из них 57 отечественных и 262 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 50 таблицами, 26 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1. Оптимизация периоперационного ведения больных

1.1 Патогенез операционного стресса у колопроктологических больных

Операции на толстой кишке отличаются сложностью, высоким риском осложнений и летальности, длительные сроки стационарного лечения [18, 19]. По данным литературы частота послеоперационных осложнений колеблется от 15 до 40%. Даже при благоприятном течении послеоперационного периода снижение работоспособности сохраняется до 2-3 месяцев после операции [17, 28, 29, 74, 180]. Тяжесть течения послеоперационного периода, высокая частота осложнений, длительные сроки реабилитации обусловлены выраженностью операционного стресса [8, 9, 33, 36, 44, 63, 72, 124, 176].

Реакция организма на хирургический стресс реализуется вегетативными, эндокринными и метаболическими механизмами. Системные расстройства, возникающие под влиянием операционной травмы неспецифичны и зависят от травматичности вмешательства, величины кровопотери, адекватности обезболивания и ряда других факторов. Локализация обычно существенного значения не имеет [175, 176, 177].

Операционный стресс можно условно разделить на следующие этапы: дооперационный, операционный, ближайший и отдаленный послеоперационный [8, 41, 176, 295, 297, 298]. На дооперационном этапе преобладает воздействие основного заболевания и вызванное им психоэмоциональное напряжение, которое во многом определяется степенью информированности больного. Недостаточная осведомленность о характере патологии, предстоящем вмешательстве, возможных способах подготовки к нему и особенностях течения послеоперационного периода способствуют формированию тревожного фона и утяжеляют эмоциональный стресс, связанный с ожиданием операции [7, 44, 155, 241]. Длительно существующий болевой синдром может приводить к истощению компенсаторных

возможностей еще до операции. Немалое значение имеет фоновая сопутствующая патология.

Введение в наркоз, интубация трахеи сопровождаются активизацией парасимпатической и симпатической систем и являются важными индукторами операционного стресса [44, 157]. Оперативное вмешательство — основной этап операционного стресса. Считается, что современные методы обезболивания не всегда достаточно эффективно подавляют патологическую импульсацию, вызываемую хирургической травмой [16, 57]. Важным стрессовым фактором считают снижение температуры тела, которой способствуют низкая температура окружающего воздуха в операционной, температура вдыхаемой газо-воздушной смеси, отсутствие одежды, нарушения терморегуляции [187, 192].

После операции ведущими стрессогенными факторами являются болевой синдром, дыхательная недостаточность, длительная искусственная вентиляция легких, коагулопатия, применение глюкокортикоидов, метаболический ацидоз, гнойные осложнения, кровотечение, длительное вынужденное положение и голодание [15, 46, 57, 63, 177]. Недостаточное обезболивание приводит к активации симпатической нервной системы, что способствует развитию пареза кишечника и приводит к уменьшению дыхательных экскурсий грудной клетки, подавлению кашля и усугублению гипоксемии [6].

Для онкоколопроктологических больных проблема операционного стресса особенно актуальна. Наличие злокачественной опухоли приводит к развитию нарушений белкового и углеводного обмена, интенсификации свободнорадикального окисления, коагулопатии [7, 9, 20, 35, 72].

Предоперационная химиолучевая терапия также оказывает значительное стрессовое влияние [20]. Оперативные вмешательства обычно значительны по объему [12, 13, 29]. Среди пациентов преобладают возрастные, часто с тяжелой сопутствующей патологией [11, 45, 54, 296]. Голодание и ограничение питьевого режима в сочетании с подготовкой кишечника также являются мощными стрессогенными факторами [4, 33, 68, 79].

1.2 Метаболические проявления операционного стресса

Вегетативные и эндокринные реакции, обусловленные операционной травмой, приводят к развитию метаболических нарушений. В целом операционный стресс отличает катаболическая направленность метаболизма, что связано с повышением уровня катехоламинов в плазме крови и развитием инсулинорезистентности [36]. Обусловленное стрессом повышение содержания катехоламинов ускоряет потребление кислорода, активирует ферменты тканевого дыхания, запускает распад гликогена в печени и мышцах, что приводит к повышению содержания глюкозы и лактата. Нарушение внешнего дыхания, кровопотеря, расстройства микроциркуляции приводят к развитию гипоксии и закономерно сопровождаются повышением интенсивности анаэробного распада глюкозы и возрастанием концентрации молочной кислоты. Рост содержания лактата выявляется раньше других клинических и биохимических признаков кислородной недостаточности, таких как снижение рН, нарушения электролитного баланса, изменения пульса и артериального давления. Определение содержания молочной кислоты считается быстрым, удобным, простым тестом для оценки состояния больных и раннего распознавания гипоксии [47, 276, 277]. Повышение концентрации лактата в крови больных, перенесших тяжелые травмы и операции на органах брюшной полости, считают важным неблагоприятным прогностическим признаком [125, 162, 221, 238]. Было замечено, что комбинация эндотрахеального наркоза с пролонгированной эпидуральной анестезией способствует быстрой нормализации соотношения пируват/лактат [9].

У больных злокачественными новообразованиями толстой кишки уже до операции имеются выраженные нарушения свертывающей системы крови, протекающие в большинстве случаев в виде хронического компенсированного ДВС-синдрома, проявляющегося повышением прокоагулянтной активности [35, 253, 222]. В послеоперационном периоде развивается хронический гиперкомпенсированный ДВС-синдром, также характеризующийся преобладанием прокоагулянтной активности. [35, 222, 266]. Коагулопатия

усугубляет расстройства микроциркуляции и гипоксию, что способствует нарушению функций органов и развитию осложнений.

Одним из наиболее ранних и значимых метаболических расстройств при операционном стрессе является интенсификация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной защиты. Доказано, что выраженность нарушений свободнорадикального окисления прямо коррелирует с травматичностью операции и тяжестью течения раннего послеоперационного периода, а также с риском развития послеоперационных осложнений [10, 20, 22, 14, 50, 118]. Поддержание стационарного уровня свободнорадикального окисления является важным звеном регуляции трансмембранного транспорта. С другой стороны, высокое содержание и (или) неадекватное обезвреживание свободных радикалов может приводить к тяжелым метаболическим расстройствам и повреждению биологических макромолекул [14, 15, 20, 22]. Система “СРО-антиоксидант” сбалансирована и работает по принципу обратной связи [22]. При развитии патологического процесса эта связь разрушается и конечные продукты свободнорадикального окисления оказывают токсическое действие [10, 20]. Повышение интенсивности свободнорадикального окисления обнаружено при многих патологических состояниях, в генезе которых участвуют такие универсальные патогенетические механизмы, как гипо- или гипероксия, ишемия, стресс, воспаление, в том числе и при злокачественных новообразованиях [10, 22, 23, 26, 50, 118, 217]. Выраженная интенсификация свободнорадикального окисления в свою очередь приводит к нарушению функциональной целостности мембран и изменению активности ферментов, являющихся структурными компонентами клеточных мембран [50]. В частности, было обнаружено снижение активности мембранной АТФ-азы и изучено прогностическое значение изменения активности этого фермента после операции у больных колоректальным раком [46]. Наркоз и оперативное вмешательство приводят к интенсификации свободнорадикального окисления и снижению активности антиоксидантной системы [14]. Для оценки интенсивности свободнорадикального окисления и активности системы антиоксидантной защиты широко применяется метод

хемилюминесценции, который отличает высокая чувствительность и информативность [7, 10, 14, 22, 48, 49, 50]. Интенсификация СРО способствует разрушению мембран клеток и возрастанию содержания железа в плазме крови, а свободное двухвалентное железо в свою очередь индуцирует образование свободных радикалов, что приводит к появлению новых цепей окисления и еще большему повреждению мембран—возникает порочный круг [38]. Изменение содержания железа в плазме крови наблюдается при многих патологических состояниях. В частности, при остром и хроническом гепатите, ишемической болезни сердца [37]. Была обнаружена корреляционная связь между тяжестью синдрома цитолиза и ростом уровня железа плазмы крови [37]. Выявлена достоверная связь тяжести клинических проявлений ишемической болезни сердца с уровнем сывороточного железа—снижение его повышает уязвимость миокарда и является неблагоприятным прогностическим фактором [1].

Одновалентная медь индуцирует свободнорадикальное окисление [51]. Наиболее значимым органом для обмена меди является печень. В гепатоцитах синтезируются медьсодержащие транспортные белки. Печень является основным органом, экскретирующим медь. Заболевания печени часто сопровождаются расстройствами обмена меди. Описаны нарушения обмена меди при хронических гепатитах и циррозе печени [21, 186]. Выявлена связь между содержанием меди в ткани печени и тяжестью фиброза [154]. Также было обнаружено, что накопление меди в ткани печени происходит при заболеваниях, сопровождающихся холестазом [21, 51, 127, 186]. Повышение содержания церулоплазмينا и меди происходит в сыворотке крови больных холангиоцеллюлярным раком, причем значительно большее, чем при циррозе печени [136, 158]. Печень является самой частой мишенью для гематогенного метастазирования рака толстой кишки [5]. Наличие метастатического поражения печени оказывает очень существенное влияние на прогноз заболевания и требует изменения тактики лечения [5, 109]. В связи с этим ранняя диагностика метастазов колоректального рака в печень является крайне важной задачей. При этом рутинно используемые тесты (гаптоглобин, КЭА) не отличаются высокой чувствительностью [170, 231, 290,

292]. Нам не встретились работы, в которых изучались влияние злокачественных новообразований толстой кишки, вторичных опухолей печени, а также операционного стресса на обмен меди. В связи с этим представляет интерес вопрос о влиянии метастазов колоректального рака в печени на обмен меди.

Следует отметить, что несмотря на большое количество исследований, посвященных метаболическим нарушениям у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки и влиянию операционно-анестезиологического стресса на обмен веществ, нарушения обмена электролитов изучены крайне мало. В связи с этим изучение нарушений обмена железа и меди у больных колоректальным раком и динамики этих показателей в раннем послеоперационном периоде представляет несомненный интерес.

1.3 Профилактика операционного стресса

Профилактика и борьба с операционным стрессом является очень актуальной и сложной задачей, для решения которой предлагались различные способы [93, 176, 273, 295, 297, 298]. Многие авторы подчеркивают важность тщательной подготовки больных к операции мультидисциплинарной бригадой специалистов с обязательным участием анестезиолога, терапевта, хирурга, онколога и при необходимости других специалистов. Необходимы коррекция гомеостаза, нормализация функций органов и систем, лечение осложнений основного заболевания и сопутствующих, психотерапия [175, 176, 181]. Важнейшую роль играет адекватное анестезиологическое пособие, обеспечивающее защиту от операционного стресса при условии сведения к минимуму стрессогенного влияния самой анестезии [46, 60, 181, 189, 205, 230, 267, 278, 288].

Предпринималось немало попыток изменить подходы к ведению хирургических больных так, чтобы минимизировать стресс, ассоциированный с операцией. Операционный стресс имеет сложный патогенез. Маловероятно, что воздействие только на один из его элементов будет эффективным. Перспективной представляется разработка многокомпонентных программ оптимизации периоперационного ведения больных, элементы которых будут оказывать влияние на возможно большее число звеньев патогенеза операционно-

анестезиологического стресса на этапах подготовки к операции, во время операции и в послеоперационном периоде. При анализе литературы можно выделить следующие компоненты таких программ.

1. Мероприятия в предоперационном периоде:

1.1. Обеспечение больных до операции подробной информацией о характере патологии, сути предстоящего вмешательства, особенностях подготовки к операции и послеоперационного периода. Было показано, что должное информирование больных приводит к снижению тревоги, способствует уменьшению количества осложнений, сокращению послеоперационного койко-дня, а также снижает потребность в анальгетиках и сопровождается более ранним восстановлением функций желудочно-кишечного тракта [41, 128, 145, 155]. В частности, Nathaway D. опубликовал метаанализ 68 исследований, целью которых была оценка влияния качества информирования больных до операции на течение послеоперационного периода. В исследованиях приняли участие в общей сложности 4018 больных. Оказалось, что обеспечение пациентов полноценной информацией до операции снижало уровень тревожности, способствовало снижению интенсивности операционного стресса и приводило к укорочению сроков пребывания больных в стационаре после операции [155]. Результаты клинических исследований показали, что характер, особенности, стиль представления информации также имеют значение. Наилучшие результаты были получены при представлении информации в виде печатного пособия, в котором доступно объясняются основные особенности оперативного вмешательства и пошагово излагаются инструкции для больного, начиная с дня подготовки к операции и до выписки [155, 241].

1.2. Нутритивная поддержка. Нутритивные расстройства, часто сопровождающие воспалительные заболевания и злокачественные новообразования толстой кишки, могут существенно повышать риск послеоперационных осложнений. Считается, что нутритивная поддержка позволяет минимизировать риски этих осложнений. В частности, обнаружено снижение риска гнойных осложнений и несостоятельности анастомозов у больных,

получавших до операции энтеральные питательные смеси [27, 80, 88, 89, 90, 96, 102, 121, 144, 203, 223, 299]. В соответствии с рекомендациями European Society for Clinical Nutrition and Metabolism при тяжелых нарушениях питания считается необходимым применение нутритивной поддержки в течение 10-14 дней до операции. Критериями оценки тяжести нутритивных нарушений считают снижение массы тела более чем на 15% за 6 месяцев, индекс массы тела менее 18,5 кг/м² и снижение концентрации альбумина в крови ниже 30 г/л [96,102, 304].

1.3. Сокращение времени ограничения приема жидкости и пищи перед операцией. Традиционно больным рекомендуют ограничения в диете в течение 2-3 дней и голод в течение суток до операции. Запрещают прием жидкости за 8 ч до операции с целью снижения риска аспирации желудочного содержимого. Такое голодание приводит к нарушениям метаболизма, в частности к истощению запасов гликогена печени, стимулирует катаболизм белков и жиров, активизирует глюконеогенез. Доказано, что нормализация метаболизма на этапе подготовки к операции является важным фактором, улучшающим результаты оперативного лечения [82, 96, 121, 197, 287, 299, 304]. В многочисленных исследованиях было показано, что свободный прием жидкостей за 2 часа до индукции анестезии является вполне безопасным. Более того, прием перед операцией углеводсодержащих жидкостей способствует нормализации метаболизма и предупреждает расстройства обмена веществ, вызываемые голоданием [144, 156, 236, 315]. Прием углеводов перед операцией снижает выраженность феномена резистентности к инсулину, который часто наблюдается после абдоминальных операций, что приводит к меньшему снижению мышечной массы в послеоперационном периоде [197, 198, 294, 198, 233, 234, 286, 295]. В большом количестве исследований было продемонстрировано, что прием растворов глюкозы перед операцией значительно эффективнее, чем голодание или прием просто воды. Применение насыщенного углеводами питья перед операцией приводит к достоверному ускорению восстановления моторной функции кишечника после операции и сокращению сроков стационарного лечения [82, 236, 282, 286]. Внутривенное введение концентрированного раствора глюкозы

после операции способствует нормализации энергетического обмена и восстановлению запасов гликогена в клетках слизистой оболочки желудка, благодаря чему является эффективным способом профилактики стрессовых гастродуоденальных язв [57, 63, 124, 130, 131, 215].

1.4. Предоперационная подготовка кишечника.

Серьезным стрессовым фактором является традиционно применяемая предоперационная механическая подготовка кишечника. Вопрос о ее необходимости и выборе способа остается одним из наиболее обсуждаемых и спорных. В настоящее время подготовка кишечника перед операциями на толстой кишке стала рутинной практикой, хирургической догмой. Цель ее состоит в том, чтобы освободить толстую кишку от содержимого, таким образом сократить количество микрофлоры в кишке и минимизировать риск инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза. Подготовка дает возможность выполнять интраоперационную колоноскопию и облегчает пальпацию кишки [204, 222, 300]. Способы ее хорошо известны и многократно описаны, а качество было принято считать ключевым фактором, определяющим возможность безопасного формирования толстокишечного анастомоза и влияющим на риск развития пареза кишечника и гнойных осложнений [4, 30, 98, 99, 111, 114, 239, 240, 244, 319, 320]. Однако, при анализе современной литературы обнаруживается явный недостаток данных, доказывающих, что это мероприятие действительно приводит к снижению риска послеоперационных осложнений, в частности несостоятельности анастомоза, перитонита и нагноения ран после плановых операций на толстой кишке [133, 148, 168, 220, 229]. Более того, результаты некоторых исследований свидетельствуют, что проведение предоперационной подготовки кишечника приводит к выраженным нарушениям водно-электролитного обмена и сопряжено с дискомфортом для больных, а ряде случаев она может стать причиной декомпенсации хронической толстокишечной непроходимости [68, 79, 250, 258].

Все работы, посвященные данному вопросу можно условно подразделить на четыре большие группы в зависимости от дизайна исследования. Первая группа – экспериментальные исследования на животных, которые демонстрируют

противоречивые данные. Некоторые авторы обнаруживали, что подготовка кишки к операции способствует повышению механической прочности анастомоза на разрыв и снижению частоты гнойных осложнений. Другим авторам в схожих экспериментах обнаружить эти отличия не удалось [196, 264]. Вторая группа – микробиологические исследования. При взятии материала для бактериологического исследования из зоны анастомоза и салфеток с подкожной клетчатки оказалось, что проведение предоперационной подготовки не приводило к снижению частоты и степени бактериального загрязнения, а также не влияло на риск развития гнойных осложнений [134]. Третья группа – патоморфологические исследования. Гистологическое изучение биоптата стенки удаленной толстой кишки показало, что прием растворов полиэтиленгликоля приводит к развитию структурных изменений: 1. исчезновению слизи; 2. потере эпителиальных клеток; 3. лимфоцитарной инфильтрации и отеку подслизистого слоя [97]. Повреждение кишечной стенки приводит к нарушению ее барьерных свойств и может способствовать проникновению микрофлоры и развитию воспаления. Воспалительные изменения в стенке кишки, которые негативно влияют на заживление анастомоза, чаще встречаются у перенесших подготовку кишечника [81]. Наибольший интерес представляет самая многочисленная четвертая группа – сравнительные клинические исследования. Нами были проанализированы результаты 7 типичных проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых проводилось сравнение результатов лечения плановых больных с использованием предоперационной подготовки кишечника и без нее. В большинстве случаев показанием к операции были опухоли левой половины ободочной кишки. Учитывались такие показатели как смертность, количество гнойных осложнений, повторных операций и несостоятельности анастомозов. Во всех исследованиях подготовка больных в группах сравнения проводилась слабительными на основе полиэтиленгликоля или фосфата натрия, все пациенты получали периоперационную антибиотикопрофилактику. Общее количество больных, принявших участие в исследованиях 2515, из них 1271 получали предоперационную подготовку кишки, остальные нет. Возраст больных колебался

от 18 до 83 лет. Летальность и количество повторных операций ни в одном из исследований не отличались достоверно в сравниваемых группах. Большинство авторов отмечают, что восстановление моторной функции кишечника происходило в одни сроки в обеих группах больных. Количество гнойных осложнений было несколько больше в группе больных, получавших предоперационную подготовку. Частота несостоятельности анастомозов в подготовленной группе больных также оказалась более высокой, хотя разница была статистически не существенной. Данные о частоте гнойных осложнений, несостоятельности анастомозов приведены в таблицах 1 и 2 [92, 100, 114, 134, 220, 245, 318].

Таблица 1 — Частота гнойных осложнений у больных получавших и не получавших предоперационную подготовку кишечника

исследование	с подготовкой, n/N	без подготовки, n/N	p*
Bucher P., 2005	17/78	6/75	0,015
Zmora O., 2006	15/120	17/129	0,9
M.J.Pena-Soria, 2008	16/65	9/64	0,13
Bretagnol F., 2007	14/61	6/52	0,11
Fa-Si-Oen, 2005	9/125	7/125	0,6
Contant C., 2008	42/684	39/670	0,8
Miettinen R., 2000	8/138	5/129	0,47
Всего	121/1271	89/1244	0,033

*-расчет значения p производился при помощи критерия χ^2
 p- достоверность различий сравниваемых групп больных

Таблица 2 – Частота несостоятельности анастомозов у больных получавших и не получавших предоперационную подготовку кишечника

исследование	с подготовкой, n/N	без подготовки, n/N	p*
Bucher P., 2005	5/78	1/75	0,1
Zmora O., 2006	5/120	3/129	0,4
M.J.Pena-Soria, 2008	7/65	4/64	0,36
Bretagnol F., 2007	6/ 61	4/52	0,7
Fa-Si-Oen, 2005	7/125	6/125	0,78
Contant C., 2008	37/684	32/670	0,6
Miettinen R., 2000	5/138	2/129	0,3
Всего	72/1271	52/1244	0,06

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

p- достоверность различий сравниваемых групп больных

Такие же результаты были получены при анализе большого количества аналогичных работ [42, 55, 92, 99, 100, 111, 114, 133, 148, 168, 244, 245, 250, 281, 308, 318]. Очищение кишечника сопряжено со значительным дискомфортом или болевым синдромом у 12-22% больных, нередко развиваются выраженная дегидратация и электролитные расстройства. При опросе больных, получавших препараты полиэтиленгликоля, только 25% были согласны повторить такую же подготовку при необходимости, а хорошего качества очищения толстой кишки удастся добиться не более, чем у 76% пациентов [240]. Некоторые авторы даже полагают, что безопасная предоперационная подготовка требует госпитализации и иногда инфузионной терапии [68, 79, 248].

Заслуживает внимания исследование, в котором было изучено отношение членов Испанской ассоциации хирургов к вопросу о необходимости предоперационной подготовки кишечника. Оказалось, что большинство общих хирургов считают необходимым очищение кишки перед операциями на левой половине ободочной кишки и прямой кишке. Среди специализированных колоректальных хирургов преобладала противоположная точка зрения [257]. Сходные данные были получены в США [229].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе практически отсутствуют доказательства целесообразности рутинного проведения предоперационной подготовки кишечника [122]. Вопрос о необходимости ее проведения и способе нуждается в дальнейшем изучении. Вероятно, оптимальные результаты могут быть получены в случае индивидуализированного дифференцированного подхода к выбору способа подготовки кишки к операции.

2. Интраоперационные мероприятия.

2.1 Интраоперационная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии давно стала рутинной практикой. Применение с целью профилактики антибиотиков позволило значительно снизить частоту гнойных осложнений. По данным некоторых исследований однократное введение антибиотиков непосредственно перед началом операции настолько же эффективно, как полный послеоперационный курс антибиотикотерапии [104, 284].

2.2 Выбор доступа в брюшную полость. Исследования последних лет показали, что на результаты лечения и количество осложнений может влиять такой фактор, как доступ в брюшную полость. Традиционно самым распространенным вариантом для выполнения операций на толстой кишке была широкая срединная лапаротомия. Этот доступ имеет очевидные преимущества, в частности обеспечивает хорошую визуализацию операционного поля, дает возможность выполнить операцию практически любого объема. По мнению некоторых авторов использование поперечной лапаротомии для правосторонней гемиколэктомии может способствовать снижению интенсивности болевого синдрома, ускорению восстановления функции внешнего дыхания, снижению риска легочных

осложнений, что и в итоге приводит к сокращению послеоперационного койко-дня [94, 95, 123, 146, 195, 202, 269, 291]. Следует отметить, что количество исследований по данному вопросу невелико и практически все авторы сходятся во мнении, что требуется дальнейшее изучение проблемы.

Лапароскопический доступ в колоректальной хирургии позволяет значительно уменьшить тяжесть хирургической травмы и болевого синдрома, сократить кровопотерю, облегчить раннюю мобилизацию больных, то есть теоретически должен положительно влиять на многие звенья патогенеза операционного стресса. Действительно, данные литературы свидетельствуют, что по сравнению с открытыми операциями, лапароскопические обладают преимуществами, обеспечивая укорочение послеоперационного койко-дня, снижение риска пареза кишечника, уменьшения операционной кровопотери и болевого синдрома [13, 24, 40, 44, 59, 74, 149, 153, 180, 311, 316]. Возникает закономерный вопрос, какое влияние оказывают лапароскопические технологии на течение послеоперационного периода и выраженность операционного стресса? Во многих разделах хирургии, в частности при выполнении лапароскопической холецистэктомии и фундопликации отмечено существенное уменьшение выраженности системной воспалительной реакции по сравнению с открытой хирургией [161, 279]. При более обширных операциях, например колэктомии, разница между открытыми и лапароскопическими вмешательствами оказалась не столь очевидной. Было обнаружено, что лапароскопические операции оказывают меньшее негативное влияние на иммунную систему в раннем послеоперационном периоде, что в результате приводит к меньшей иммуносупрессии и снижению частоты инфекционных осложнений [161, 297, 298, 307]. С другой стороны, не было обнаружено существенной разницы между уровнями лейкоцитоза, С-реактивного белка, кортизола между больными, которые перенесли открытые и лапароскопические резекции толстой кишки [256, 313]. Было показано, что лапароскопические технологии лишь незначительно влияют на общую выраженность операционного стресса и на его эндокринные и метаболические проявления [176, 273]. Результаты некоторых исследований продемонстрировали,

что можно добиться лучших клинических результатов и большего положительного влияния на выраженность операционного стресса при использовании программ оптимизации и открытой хирургии, по сравнению с лапароскопической при традиционном ведении периоперационного периода [251]. С этой точки зрения представляют интерес результаты обширного многоцентрового голландского исследования «La-Fa»-trial. В этой работе все больные были разделены на две группы—оперированные лапароскопически и открытым доступом, каждая из которых была в свою очередь разделена еще на две – получавшие традиционную периоперационную терапию или лечение в соответствии с протоколом ведения “fast track”. Оценивали продолжительность послеоперационного койко-дня и качество жизни через 2 и 4 недели после операции, количество осложнений и стоимость лечения. Оказалось, что и лапароскопические технологии и применение оптимизационной программы в сочетании с открытым доступом существенно улучшают результаты лечения. И то и другое требует дополнительных затрат на оборудование и обучение персонала. Наилучших результатов удалось добиться при сочетании лапароскопии и программы оптимизации [311]. Схожие данные были получены и другими исследователями [119, 129, 183, 191, 249, 296].

2.3. Выбор способа анестезии. Оптимальной комбинацией принято считать сочетание многокомпонентного наркоза и эпидуральной анестезии. Тем не менее, на сегодняшний день не было получено убедительных доказательств, что использование только комбинированной анестезии в отрыве от остальных элементов программы оптимизации приводит к улучшению результатов лечения [93, 168]. Применение эпидуральной анестезии сопровождается выраженной вазодилатацией, которая в свою очередь обуславливает функциональную гиповолемию [216]. Коррекция гипотензии обычно проводится посредством увеличения объема инфузионной терапии, что чревато развитием побочных эффектов, которые могут оказать негативное влияние на течение послеоперационного периода. Существует риск развития тяжелых осложнений самой анестезии [183]. В связи с этим возникает закономерный вопрос—целесообразно ли во всех случаях проведение комбинированной анестезии с

включением эпидуральной [207]. Безопасной и эффективной альтернативой эпидуральной анестезии считается «ТАР» блокада («transversus abdominis plane block»). Данный вид проводниковой анестезии обеспечивает сравнимый уровень анальгезии и оказывает практически такое же влияние на симпатическую иннервацию кишки и состояние мезентериального кровотока, как эпидуральная анестезия. «ТАР» блокада технически проще, дешевле и безопаснее [247, 301].

2.4. Профилактическое использование назогастральных зондов. Профилактическое использование назогастрального зонда с целью опорожнения желудка от содержимого является признанным стандартом в лечении больных, подвергающихся операциям на органах брюшной полости. По данным опроса, около 60% хирургов США и Европы рутинно используют желудочные зонды в течение до 3 суток после плановых операций на толстой кишке [214, 226]. Предполагалось, что дренирование желудка способствует более быстрому восстановлению функций желудочно-кишечного тракта после операции, снижает риск аспирации желудочного содержимого и несостоятельности межкишечных анастомозов [226]. Однако, результаты многочисленных исследований показали, что назогастральная интубация малоэффективна в отношении большинства задач, для решения которых она применяется [76, 208, 265]. Использование назогастрального зонда способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, гастроэзофагеальному рефлюксу и сопряжено с повышением риска развития ателектазов легких и пневмонии [76, 214]. Было показано, что при отказе от рутинного использования назогастрального зонда происходит более раннее восстановление моторики кишечника, снижается риск сердечно-легочных и раневых осложнений. Наилучшие результаты получают если зонд удаляется вскоре после экстубации больного [226].

2.5. Периоперационная инфузионная терапия. Объем и качественный состав инфузии нередко определяется анестезиологом и хирургом эмпирически с учетом таких факторов, как предполагаемая предоперационная дегидратация, необходимость компенсации кровопотери и поддержания достаточного сердечного выброса, артериального давления (что особенно важно при сочетании наркоза с

региональной анестезией) и диуреза [157, 160]. В результате приходится переливать достаточно большие объемы жидкости и как следствие масса тела больных в течение первых суток после операции может возрастать на 3-6 кг [200]. Очевидно, массивная инфузионная терапия способствует повышению риска осложнений и отягощает течение послеоперационного периода [91, 115, 200, 204, 252]. Переливание большого количества жидкости приводит к повышению венозного возврата и нагрузки на миокард, что негативно сказывается на функции сердца и приводит к повышению риска легочных осложнений [157, 160]. Перегрузка натрием и водой приводит к возникновению отека стенки кишки и, как следствие, развитию и поддержанию пареза кишечника, снижает толерантность к пероральному приему жидкости. Отек кишечной стенки способствует снижению ее барьерных свойств и транслокации микрофлоры. Было показано, что массивная периоперационная инфузионная терапия снижает парциальное давление кислорода в тканях и оказывает негативное влияние на заживление ран и анастомозов [160, 177]. Кроме того, инфузия кристаллоидов может изменять коагуляционный гемостаз и повышать риск тромбоэмболических осложнений [157, 260]. Было доказано, что ограничение объема инфузионной терапии во время операции и в первые сутки послеоперационного периода приводит к снижению риска послеоперационных осложнений и сокращению сроков стационарного лечения [89, 91, 215]. С другой стороны, неконтролируемая гиповолемия может стать причиной полиорганной недостаточности и повысить риск осложнений и летальности [91]. Одним из способов определения необходимого объема инфузионной терапии является мониторинг массы тела больного [91, 215]. Используются также и другие, более чувствительные способы контроля объема инфузии. В частности, широкое применение нашло использование чреспищеводной доплерометрии для динамического контроля сердечного выброса. Этот способ был использован у больных, переносящих обширные ортопедические, кардиохирургические и абдоминальные операции и привел к улучшению результатов лечения – снижению частоты поступления в отделения интенсивной терапии, более быстрому восстановлению моторики кишечника, снижению частоты осложнений [115, 142,

232, 300]. Очевидно, что периоперационная инфузионная терапия должна быть сбалансированной и контролируемой. Главной ее задачей является обеспечение адекватной перфузии тканей, что гарантирует должную их оксигенацию. Точный контроль объема инфузии с учетом перфузии тканей, как конечной цели введения жидкости, является более эффективным и безопасным, чем просто ограничение объема инфузионной терапии и приводит к достоверному снижению частоты интра- и послеоперационных осложнений [115, 209].

2.6. Дренирование брюшной полости. Дренирование брюшной полости является общепринятой практикой после открытых и лапароскопических операций. Однако, в течение последних лет вопрос о необходимости дренирования брюшной полости подвергся переосмыслению. Встречаются работы, в которых анализируются целесообразность и эффективность дренирования брюшной полости после операций на толстой кишке. При сравнении результатов лечения больных с дренированной и не дренированной брюшной полостью не удавалось выявить различий в количестве осложнений. Исследователи пришли к выводу, что дренирование брюшной полости после плановых операций на толстой кишке с одной стороны не приводит к снижению риска осложнений и мало влияет на их диагностику, а с другой стороны усиливает болевой синдром и задерживает мобилизацию больных. В связи с этим вопрос о дренировании и сроках удаления дренажей должен решаться избирательно по показаниям [164].

2.7 Превентивная колостомия. Значительная часть операций по поводу злокачественных новообразований прямой кишки завершается формированием межкишечного анастомоза. Этап формирования анастомоза зачастую вызывает затруднения, которые могут связаны с особенностями пациента (ожирение, узкий таз, жирная короткая брыжейка, архитектура сосудов брыжейки), патологического процесса (большая опухоль, ниже-среднеампулярная локализация), предшествующей лучевой терапией. Использование современных сшивающих аппаратов облегчает этап формирования анастомоза, но не делает его абсолютно безопасным. Многие авторы считают, что обязательными условиями для надежного формирования анастомоза являются хорошее кровоснабжение

анастомозируемых сегментов кишки, отсутствие натяжения и интерпозиции тканей в линии шва [101, 116]. Но даже при соблюдении этих условий формирование анастомоза между ободочной кишкой и культей прямой в некоторых случаях сопряжено с повышенным риском развития несостоятельности анастомоза. К факторам особого риска несостоятельности анастомоза относят: высокую степень операционно-анестезиологического риска, длительность операции, низкий и ультранизкий анастомоз (коло-анальный анастомоз или колоректальный, расположенный на высоте до 5 см от зубчатой линии), центральную обработку нижней брыжеечной артерии, тотальную мезоректумэктомию, мужской пол пациента, курение, натяжение, старческий возраст больных, сахарный диабет, анемию, гипопроотеинемию, прием глюкокортикоидов, лучевую терапию, квалификацию хирурга [113, 165, 219, 259]. В случае наличия факторов риска несостоятельности анастомоза одним из наиболее действенных средств профилактики несостоятельности анастомоза и его тяжелых последствий является превентивная коло- или илеостомия [110, 163, 164]. Отмечено, что превентивная стома не оказывает влияния на частоту развития несостоятельности анастомоза, но способна надежно предотвратить ее катастрофические последствия [218, 312]. Формирование превентивной стомы и ликвидация ее – это серьезные оперативные вмешательства, которые сами могут привести к развитию тяжелых осложнений, решение о формировании превентивной стомы должно быть обоснованным и взвешенным [62, 272, 312]. Вопрос о влиянии превентивной коло(илео)-стомии на эффективность программ оптимизации ранее не изучался.

3. Мероприятия в послеоперационном периоде.

3.1. Раннее начало энтерального питания. Больным, перенесшим операции на органах желудочно-кишечного тракта, традиционно назначается голод, нередко на несколько дней после операции, а затем рекомендуются ограничения в диете в течение длительного времени. Предполагалось, что прекращение энтерального питания предупреждает развитие пареза кишечника, несостоятельности анастомозов, а также синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Даже в

настоящее время в некоторых странах мира длительное голодание после операции является непреложным правилом [275]. Однако, убедительных данных, подтверждающих пользу строгих ограничений энтерального питания после операции нет, а нутритивная поддержка в раннем послеоперационном периоде эффективно снижает выраженность катаболизма [84, 203]. Было установлено, что рано начатое энтеральное питание оказывает положительное влияние на состояние пациента: стимулирует циркуляцию в системе воротной вены, улучшает микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и кишечника, предотвращает развитие ацидоза в слизистой оболочке кишки и нарушение ее проницаемости [78]. Нормальный процесс жевания, попадание слюны и кислотная продукция в желудке поддерживают адекватное высвобождение в желудке окиси азота, которая является важным фактором, нормализующим микроциркуляцию в СОЖ, моторику желудка и кишки, продукцию слизи [78]. Раннее энтеральное питание способствует более быстрому ощелачиванию желудочного содержимого [27, 46, 57]. Благодаря этому раннее энтеральное питание является эффективным средством профилактики стрессовых язв желудка [46, 130, 210]. Bengmark и Gianotti показали, что рано начатое энтеральное зондовое питание в сочетании с жеванием пищи, богатой нитратами и прием антиоксидантов является более эффективным и безопасным средством профилактики стрессовых гастродуоденальных язв, чем назначение H₂-гистаминоблокаторов [78]. Эти данные подтверждаются и работами других авторов, хотя некоторые из них не рекомендуют отказываться от антисекреторной терапии, даже если больной получает энтеральное питание [130, 210].

Раннее энтеральное питание способствует нормализации метаболизма, снижению риска осложнений, в том числе гнойных, предотвращает потерю массы тела, а также приводит к сокращению сроков стационарного лечения. Доказано, что эта мера способствует нормализации барьерных свойств кишечной стенки и повышению прочности желудочно-кишечных и межкишечных анастомозов, ускоряет заживление ран [65, 77, 182, 254]. Ее безопасность и хорошая переносимость после лапароскопических и открытых операций на толстой кишке подтверждается результатами многих исследований. Раннее начало энтерального

питания не оказывало влияния на риск развития несостоятельности анастомоза, синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, паретической кишечной непроходимости, необходимость повторного введения желудочного зонда и сроки стационарного лечения [65, 84, 182, 227]. Более того, пациенты с рано начатым энтеральным питанием легче и достоверно быстрее переходили к обычному питанию после операции [228]. Применение нутритивной поддержки с использованием сбалансированных питательных смесей позволяет улучшить результаты лечения [213, 299]. Было обнаружено, что голодание усугубляет возникающее после операции подавление неспецифического клеточного иммунитета [77, 84, 203, 223]. С другой стороны, раннее энтеральное питание сопровождается достоверным увеличением количества НК-клеток и моноцитов и повышением их функциональной активности [77]. Таким образом, энтеральное питание может оказывать положительное влияние как на неспецифическое, так и на специфическое звенья иммунитета. Известно, что система клеточного неспецифического иммунного ответа теоретически может участвовать в элиминации циркулирующих опухолевых клеток. Повышение активности неспецифического иммунитета после операции может снижать риск диссеминации опухолевых клеток [77]. В связи с этим изучение эффективности раннего энтерального питания и лапароскопических технологий у больных колоректальным раком представляет особый интерес.

3.2. Сбалансированная анальгезия. Наиболее эффективным режимом послеоперационного обезболивания считают комбинацию пролонгированной эпидуральной блокады и ненаркотических анальгетиков, что позволяет эффективно контролировать болевой синдром, обеспечивать нормальное внешнее дыхание, рано активизировать больных и начинать энтеральное питание [164, 169, 174, 175]. Использование опиатов сопряжено с риском развития многочисленных побочных эффектов. Они провоцируют развитие СПТР, негативно влияют на моторику желудочно-кишечного тракта и сократительную способность мочевого пузыря, способствуют снижению артериального давления, снижают чувствительность к гипоксемии, подавляют кашлевой рефлекс [165, 179, 216, 246].

Пролонгированная эпидуральная анестезия после операции, помимо обезболивающего эффекта приводит к улучшению перфузии желудка и кишечника, ускоряет восстановление функций желудочно-кишечного тракта, что облегчает раннее начало энтерального питания и приводит к улучшению результатов лечения [33, 58, 60, 106, 255, 269, 278, 288]. Многие исследователи сходятся во мнении, что применение пролонгированной эпидуральной блокады является важной частью протокола оптимизации периоперационного ведения больных и борьбы с операционным стрессом [6, 93, 270].

3.3 Катетеризация мочевого пузыря. Послеоперационные нарушения мочеиспускания встречаются часто и могут быть обусловлены многими причинами – старческий возраст, невозможность вертикализации, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, прием лекарственных препаратов, подавляющих сократимость детрузора, повреждения вегетативных нервов во время операции, стресс-индуцированное подавление симпатических рефлексов, назначение опиатов [86, 143, 246]. В связи с этим катетеризация мочевого пузыря широко применяется при многих операциях. Однако, рутинное использование длительной катетеризации мочевого пузыря может повышать риск инфицирования мочевых путей. Длительная катетеризация мочевого пузыря задерживает мобилизацию больных и вызывает значительный дискомфорт [64, 143, 147].

Многие исследователи считают целесообразным удаление катетера из мочевого пузыря в течение первых суток после операции. Предпринимались попытки вообще отказаться от дренирования мочевого пузыря при выполнении лапароскопической резекции ободочной кишки [64]. При использовании эпидуральной блокады в случаях раннего удаления катетера задержка мочеиспускания развивается только у 9% больных. Таким образом, длительное удержание катетера в мочевом пузыре даже в условиях эпидуральной блокады нецелесообразно [75]. Раннее удаление катетера облегчает мобилизацию больных, снижает риск инфекционных осложнений, а значит способствует ускорению восстановления больного после операции и сокращению сроков стационарного лечения.

3.4. Ранняя активизация больных. Форсированная активизация больных после операции многими хирургами считается одним из самых важных и в то же время самых простых лечебных мероприятий для профилактики операционного стресса. Ранняя активизация больных позволяет значительно ускорить реабилитацию больных, минимизировать риски таких тяжелых осложнений, как застойная пневмония, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, пролежни. Доказано, что имеется прямая зависимость между сроками начала активизации больных после операций на брюшной полости и риском развития пневмонии [152, 280]. Так же было замечено, что ранняя активизация больных приводит к достоверно более раннему восстановлению объема движений и мышечной силы и существенному сокращению сроков стационарного лечения. После лапароскопических операций на толстой кишке сочетание ранней активизации и энтерального питания способствует ускоренному восстановлению больных, сокращению сроков стационарного лечения при сравнимой частоте осложнений [190, 191].

3.5. Профилактика синдрома послеоперационной тошноты и рвоты.

Широко распространенным побочным эффектом, связанным с наркозом и операцией, является синдром послеоперационной тошноты и рвоты (СПТР), который не только вызывает тяжелый дискомфорт (нередко беспокоящий больных больше, чем болевой синдром), но и может приводить к дегидратации, электролитным расстройствам и вынуждает задерживать пероральный прием жидкости и питания. Кроме того, СПТР может стать причиной аспирации кишечного содержимого и аспирационной пневмонии, эвентрации, повышения внутричерепного давления [165]. При отсутствии специальной превентивной терапии частота СПТР достигает 30%, а в группе больных, имеющих факторы риска развития данного осложнения – 70% [150, 151, 243]. К факторам риска СПТР относят отдельные виды операций, использование опиатов для послеоперационной анальгезии, женский пол, некурящий статус, эпизоды СПТР в анамнезе, недостаточная анальгезия [67, 139]. Исторически выбор препаратов для профилактики и лечения СПТР варьировал в разных клиниках исходя из личных

предпочтений врачей, цены и доступности препаратов [67, 139, 141, 184, 185]. Накопление данных о патогенезе, факторах риска и эффективной профилактике СПТР сделало возможным разработку руководства по профилактике данного осложнения, дополненная версия которого была опубликована в 2007 г [139, 141]. Было проведено несколько клинических исследований с целью оценки эффективности данных рекомендаций [138, 224, 305]. Согласно данным литературы относительную эффективность продемонстрировали следующие препараты: дроперидол, рамостерон, ондастерон, метоклопрамид, дексаметазон, доластерон [103, 108, 242]. Следует отметить, что по мнению ряда авторов, внедрение в практику многокомпонентных программ оптимизации периоперационного периода, включающих региональную анестезию и использование современных препаратов для индукции и поддержания наркоза, оксигенотерапию, адекватную гидратацию и отказ от использования опиатов снижают риск развития и тяжесть синдрома послеоперационной тошноты и рвоты эффективнее, чем терапия антиэметиками [103, 140, 142].

1.4 Многокомпонентные программы оптимизации периоперационного ведения больных

В странах западной Европы и США в течение последних лет получили распространение многокомпонентные программы оптимизации периоперационного ведения больных, которые в литературе называют “fast track” или “enhanced recovery after surgery” (ERAS). Первой опубликованной статьей, в которой были систематизированы основные компоненты программы оптимизации периоперационного периода и дано научное обоснование целесообразности применения этого способа ведения больных считают работу ученых Н. Kehlet и D. Willmore [181]. Датские анестезиологи разработали и внедрили многокомпонентную программу оптимизации, которая позволяет эффективно контролировать тяжесть операционного стресса, в том числе и его метаболические проявления [175, 176, 178]. Впоследствии данную программу реабилитации начали с успехом использовать в отдельных специализированных клиниках

Великобритания, США и Германии. Программа включает ряд мероприятий, действующих на различные звенья патогенеза операционного стресса и в результате способствующих ускоренной реабилитации больных, снижению риска осложнений, сокращению сроков и стоимости лечения.

Программа «Fast track», предложенная Н. Kehlet and D. Willmor включала следующие пункты:

- предварительная (до госпитализации) консультация больного анестезиологом и коррекция сопутствующей патологии при необходимости на амбулаторном этапе;
- представление больным детальной информации об особенностях подготовки к операции и раннего послеоперационного периода (беседа с больным и печатное пособие, в котором в виде пошаговой инструкции излагается процесс лечения с момента поступления в палату до выписки из стационара);
- отказ от традиционной предоперационной подготовки кишечника. Прием пищи прекращался за 12 ч до операции, жидкости за 2 ч до операции. В течение суток перед операцией пациентам рекомендовали обильное, насыщенное углеводами питье (обычно коммерческий препарат для энтерального питания);
- пре- и пробиотики назначались за 2-3 дня до операции и до выписки из стационара;
- комбинированная анестезия (наркоз в сочетании с пролонгированной эпидуральной анестезией);
- гипероксигенация во время операции;
- ограничение применения наркотических анальгетиков;
- использование для анестезии препаратов короткого действия;
- использование по возможности малоинвазивных доступов;
- максимально раннее удаление желудочного зонда (обычно сразу после экстубации);
- удаление катетера из мочевого пузыря не позднее 24 ч после операции;
- отказ от использования или возможно раннее удаление дренажей из брюшной полости;

- ограничение объема инфузионной терапии, в основном за счет натрий-содержащих растворов;
- раннее энтеральное питание. Прием жидкости разрешался с первых суток после операции (в первые сутки до 500 мл, со вторых суток без ограничений). Жидкие смеси для энтерального питания с первых суток послеоперационного периода. Кормление больных начинали со вторых или третьих суток после операции.
- Максимально ранняя активизация больных – в течение первых суток не менее 2 часов в вертикальном положении, со вторых суток не менее 6 часов;
- профилактика синдрома послеоперационной тошноты и рвоты;
- стимуляция моторной функции кишечника;
- поддержание стабильной температуры тела пациента во время операции.

Разработчики программы исходили из предположения, что основные задачи процесса восстановления больных – максимально быстрое достижение признаков готовности к выписке из стационара, а именно возвращение в послеоперационном периоде к дооперационному уровню мобильности, восстановление функции желудочно-кишечного тракта (возможность питаться и опорожнять кишечник, в том числе ухаживать за стомой) и обеспечение контроля болевого синдрома.

Результаты практически всех опубликованных на сегодняшний день исследований демонстрируют схожие данные – применение протокола «ERAS» ускоряет восстановление больных после операции, приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений и позволяет сократить сроки стационарного лечения до 3-5 дней. Использование элементов протокола оптимизации в различных сочетаниях приводит к снижению частоты кардиопульмональных осложнений, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, локальных осложнений и снижению стоимости лечения [2, 3, 87, 90, 234, 309, 310]. Существенно раньше происходит восстановление моторной функции кишечника, что проявляется ранним восстановлением перистальтики и укорочением времени до первой дефекации, а также восстановление нормальной физической активности, сна и эмоционального состояния больных [74]. Оказалось, что применение программ оптимизации приводит к улучшению показателей клеточного иммунитета, тогда

как показатели гуморального достоверно не изменяются [306, 307]. Сроки послеоперационного стационарного лечения сокращаются до 2-5 дней по сравнению с 8-14 сутками в группах сравнения. При этом отмечено, что ранняя выписка из стационара не повышает загруженность врачей и сестер амбулаторного звена [159]. Вместе с тем, происходит увеличение количества повторных поступлений в течение месяца после выписки в связи с развитием осложнений [235, 266, 317].

Анализируя результаты исследований, авторы обычно приходили к выводу, что положительное влияние программы оптимизации обусловлено тем, что большая часть ее элементов в конечном итоге способствует уменьшению выраженности операционного стресса, оказывает общий метаболический эффект и позитивно влияет на функцию кишечника [61, 303]. Применение протокола «Fast track» уменьшало потребность в инфузионной терапии, позволяло больным раньше начинать пить и принимать пищу, быстрее активизироваться. Количество послеоперационных осложнений (мочевая инфекция, парез кишечника, кардиопульмональные осложнения) значительно уменьшалось [171]. Следует отметить, что внедрение оптимизационных программ в практическую работу клиники сопряжено с организационными проблемами. В частности, требуется обеспечение мультидисциплинарного подхода с участием специалистов разного профиля, которые должны иметь специальную подготовку и работать как слаженная команда. От качества взаимодействия специалистов, в том числе и среднего медицинского персонала, понимания общих целей и задач напрямую зависят конечные результаты. Отмечено, что даже при внедрении одинаковых протоколов оптимизации разные клиники нередко получают разные результаты [2, 3, 55, 132, 235, 237, 285].

Представляет интерес вопрос о возможности использования протокола ведения больных «Fast track» в условиях неспециализированных хирургических отделений. Немецкими исследователями были проанализированы результаты использования протокола «Fast track» в 24 периферийных хирургических отделениях. Оказалось, что внедрение нового протокола ведения оказалось не

только возможным, но и продемонстрировало безопасность и высокую эффективность [267]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Внедрение программ оптимизации нередко встречает организационные трудности, но обычно дает очень хорошие клинические результаты [68, 262, 261, 266, 286]. Причем положительное влияние новой программы ведения больных на результаты лечения отмечается уже в течение первого года после начала внедрения [66, 267].

Существенную часть среди больных с заболеваниями толстой кишки составляют пациенты пожилого и старческого возраста. Для больных этих возрастных групп характерно снижение функциональных резервов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и нарушений питания. Закономерно переносимость лечебных мероприятий у таких пациентов ниже, а риски послеоперационных осложнений и летальности существенно выше [11, 45, 79, 126, 302]. Программа оптимизации «Fast track» показала свою эффективность и безопасность у возрастных больных колоректальным раком. Применение программы приводило к ускорению восстановления моторной функции кишечника и снижению риска послеоперационных осложнений, сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре [70, 71, 112, 236, 263]. Хороших результатов в этой категории пациентов удалось также добиться при использовании протокола «Fast track» и лапароскопических технологий—сроки восстановления моторной функции кишечника, первого отхождения газов и первого стула, переносимость энтерального питания были лучше, чем в группе больных, получавших традиционную периоперационную терапию [70, 302].

Подавляющее большинство опубликованных на сегодняшний день работ посвящено использованию программ оптимизации в плановой колоректальной хирургии. В последние годы появились сообщения о применении принципов ускоренной реабилитации и в неотложной хирургии толстой кишки. Применение программы «Fast track» у больных с толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза привело к более раннему восстановлению моторной функции кишечника, уменьшению количества осложнений и сокращению сроков лечения

[201, 274]. По мере накопления положительного опыта использования протокола «Fast track» данный подход начали использовать и в других разделах хирургии [107], онкоурологии [93, 119, 212]. Авторы обнаружили, что применение протокола «Fast track» приводит к уменьшению уровня болей после операции и потребности в анальгетиках, снижает выраженность СПТР, позволяет сократить сроки стационарного лечения. Попытка использования модифицированного протокола «Fast track» у больных, которым выполняются резекции поджелудочной железы, также продемонстрировала эффективность и безопасность [73, 120].

В России первые публикации о попытках использовать программы оптимизации в колоректальной хирургии появились в 2008 г. К настоящему времени элементы программы оптимизации были применены в ряде ведущих клиник страны и позволили улучшить результаты лечения больных [2, 19, 32]. Однако внедрение и использование программы оптимизации связано с рядом проблем: отсутствие экономической целесообразности внедрения программы оптимизации, недостаток подготовленного и заинтересованного персонала, боязнь отступать от привычных клинических стереотипов, неосведомленность больных о возможных вариантах лечения [3, 42, 55]. С целью более интенсивного ознакомления клиницистов и облегчения адаптации программ оптимизации в клиниках Российской Федерации междисциплинарным научным хирургическим обществом «фаст трек» в 2016 г были разработаны и опубликованы клинические рекомендации «Программа ускоренного выздоровления пациентов после плановых операций на ободочной кишке» (ПУВ).

1.5 Резюме

На сегодняшний день накоплен опыт использования протокола «Fast track» в различных разделах хирургии [225, 256, 271]. В большинстве случаев, применение программ оптимизации ускоряет восстановление больных после операции, позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре до 3-6 дней и существенно снижает частоту осложнений. Вместе с тем, следует отметить, что предложенные зарубежными авторами протоколы оптимизации плохо

адаптируются за пределами Западной Европы и США. Основными причинами этого являются: особенности медицинского страхования и экономики здравоохранения — 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. В связи с этим представляет интерес изучение роли отдельных компонентов протоколов оптимизации и разработка модифицированных программ оптимизации.

Таким образом, разработка и внедрение программы оптимизации периоперационного ведения больных, адаптированной к отечественной экономической модели здравоохранения и объективная оценка ее клинической эффективности являются актуальными задачами. Изучение возможности использования биохимических показателей для объективной оценки эффективности программы оптимизации и ранней диагностики осложнений представляет особый интерес.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика больных

В основу работы положена информация о результатах клинических и лабораторных исследований, проведенных у 478 пациентов с заболеваниями толстой кишки, находившихся на лечении в отделении колопроктологии ГБУЗ ГКБ № 2 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.

Основаниями для исключения больных из исследования были:

- у больных с злокачественными новообразованиями (ЗНО) толстой кишки нерезектабельность опухоли или предоперационная лучевая (химиотерапия),
- отказ пациента от участия в исследовании или от лечения,
- нарастающая кишечная непроходимость или другие осложнения, требующие экстренной операции (при невозможности ликвидировать осложнение консервативно и перевести больного в плановую группу).

На этапе госпитализации проводилась рандомизация «методом конвертов» и до начала лечения все пациенты были разделены на 2 группы. Группу сравнения составили 200 больных, которые получали стандартную периоперационную терапию. В лечении 278 пациентов основной группы использовалась разработанная нами модифицированная программа оптимизации периоперационного ведения. С целью изучения роли лапароскопических технологий в программе оптимизации больные основной группы были разделены на 2 подгруппы—в «лапароскопической» применение программы оптимизации сочеталось с лапароскопической операцией, в «открытой» – с открытой. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения этих двух подгрупп и группы

сравнения. Возраст больных составил $65,49 \pm 9$ лет, варьировал от 29 до 88 лет. 70,9% больных были старше 60 лет. Наиболее многочисленной оказалась группа больных 60-69 лет – 32,2%. Преобладали женщины—274(57,3%), мужчин было 204 (42,7%). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика больных по полу и возрасту

пол	возраст										всего	
	29-49 лет		50 –59 лет		60-69 лет		70-79 лет		старше 80 лет		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
мужчины	15	3,1	47	9,8	64	13,3	64	13,3	14	2,9	204	42,7
женщины	19	3,9	58	12,1	90	18,8	85	17,8	22	4,6	274	57,3
всего:	34	7,1	105	22	154	32,2	149	31	36	7,5	478	100

Примечание: n– число наблюдений.

В группе сравнения средний возраст больных составил $65,48 \pm 8,4$, в основной группе – $65,36 \pm 9,4$ лет (в «лапароскопической» подгруппе – $66,8 \pm 7,25$, в «открытой» подгруппе – $64,8 \pm 9,7$). Существенной разницы по возрасту между изучаемыми группами больных не было ($p=0,99$). В основной группе мужчин было 116, женщин 162, аналогичная пропорция сохранилась и при разделении основной группы на подгруппы. Разница по половому составу между основной группой и группой сравнения была статистически не достоверной ($p=0,058$). Распределение больных по полу в группах (с учетом подгрупп) представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных в группах по полу

пол	основная группа			группа сравнения
	всего	подгруппа «лапароскопическая»	подгруппа «открытая»	
муж	116	37	79	101
жен	162	50	112	99

Преобладающей нозологией были злокачественные новообразования (ЗНО) толстой кишки—423 больных. В 3 случаях показанием к операции послужил семейный аденоматоз толстой кишки, в 26—одноствольная колостома после операций типа Гартмана, в 6—болезнь Крона, в 9 – дивертикулярная болезнь и в 11 – ворсинчатые опухоли толстой кишки без малигнизации. По локализации опухоли больные с ЗНО распределились следующим образом: опухоль анального канала—2, нижеампулярного отдела прямой кишки—60, среднеампулярного—99, вышеампулярного—97, сигмовидной ободочной кишки—74, нисходящей ободочной кишки—33, поперечной ободочной кишки—2, правой половины ободочной кишки—48, синхронный рак толстой кишки—8 больных (рисунок 1). Таким образом, наиболее часто опухоль локализовалась в среднеампулярном отделе прямой кишки. Гистологическая верификация опухоли проведена во всех случаях. У 99,5 % больных выявлена аденокарцинома.

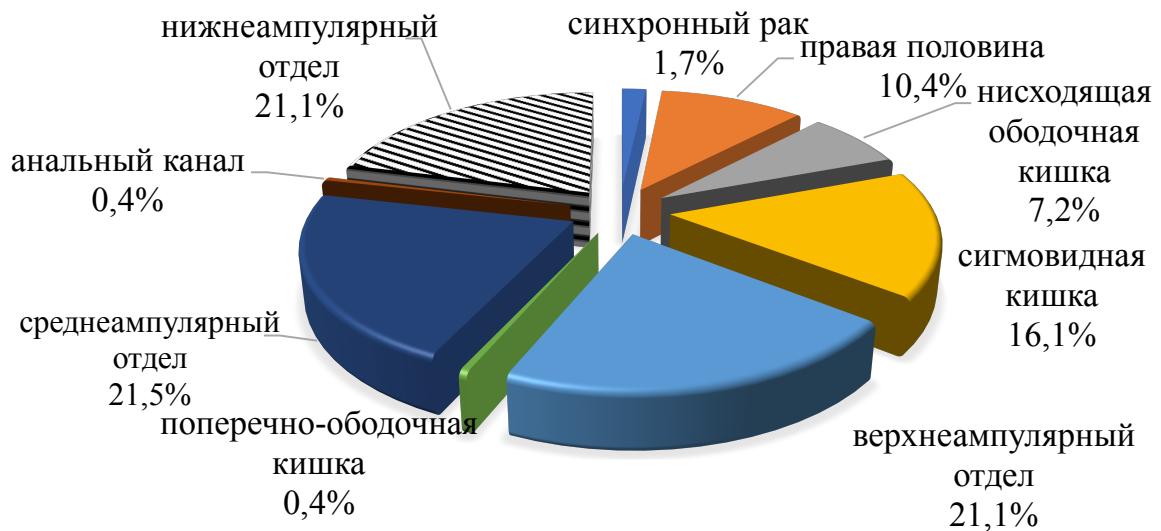


Рисунок 1 - Локализация опухоли у больных колоректальным раком

Стадия опухолевого процесса устанавливалась на основании патогистологического исследования удаленного препарата. Использовалась 7-я редакция классификации злокачественных новообразований толстой кишки, предложенная UICC в 2009, в соответствии с которой первой стадии

соответствовала опухоль с характеристиками T1-2N0M0, второй стадии—T3-4 N0 M0, третьей стадии – T1-4 N1-3 M0 и четвертой – T1-4 N0-3 M1. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 5. Значимых различий между группами больных по стадиям опухолевого процесса не было.

Таблица 5 – Распределение больных злокачественными новообразованиями толстой кишки в соответствии со стадией

стадия	основная группа (n=243)	группа сравнения (n=178)	p*
стадия 1	19(7,8%)	7 (3,9%)	0,1
стадия 2	146(60,1%)	111(62%)	0,2
стадия 3	64(26,3%)	55(30,3%)	0,3
стадия 4	14(5,8%)	5(2,8%)	0,09

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

p – достоверность различий группы сравнения и основной группы

Сопутствующие заболевания были выявлены у 62% больных, причем большинство из них имели сочетанную сопутствующую патологию. Наиболее часто встречались следующие заболевания: артериальная гипертензия у 190 человек, ишемическая болезнь сердца у 110, в том числе постинфарктный кардиосклероз у 25 больных, сахарный диабет у 52, бронхиальная астма у 8, эпилепсия у 2 больных, 20 пациентов страдали ожирением 3 степени, у 78 была выявлена хроническая анемия средней или тяжелой степени. Аортокоронарное шунтирование перенесли 11 пациентов. У 68 больных при выполнении фиброгастроскопии перед операцией был обнаружен эрозивный гастрит. В 4 случаях было выявлено обострение язвенной болезни. Все эти больные были оперированы только после проведения курса противоязвенной терапии. Данные о частоте сопутствующих заболеваний представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Частота сопутствующих заболеваний у больных основной группы и группы сравнения (количество случаев)

сопутствующая патология	основная группа	группа сравнения	p*
артериальная гипертензия	135	55	<0,001
ИБС	63	47	0,8
АКШ в анамнезе	8	3	0,3
сахарный диабет	35	17	0,15
эрозивный гастрит/язва	33	41	0,009
анемия	42	36	0,4
бронхиальная астма	4	4	0,6
ожирение	11	9	0,7

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

p – достоверность различий группы сравнения и основной группы

52 пациента (34 в основной группе, 18 в группе сравнения) при поступлении имели клинические проявления хронической толстокишечной непроходимости, которая потребовала проведения специальных лечебных мероприятий.

Стандартной тактикой у этой категории больных было назначение бесшлаковой диеты, «мягких» слабительных средств, очистительные клизмы 2-3 раза в день. У всех больных, вошедших в исследование, такая подготовка оказалась эффективной и они были оперированы в плановом порядке. У части пациентов подобная тактика оказалась безуспешной, они были исключены из исследования и оперированы в срочном порядке.

Все операции выполнялись одними и теми же колоректальными хирургами, имеющими значительный опыт в оперативной колопроктологии.

Для выполнения лапароскопических операций использовалась видеоэндоскопическая стойка производства компании “Karl Storz” (ФРГ) с разрешением камеры и мониторов уровня HD. Использовалась 10 мм оптика Hopkins с углом наклона 30° , которая обеспечивает необходимый обзор при выполнении практически любого этапа операции, источник холодного света Xenon 300 SCB. Для создания карбоксиперитонеума применяли инсуффлятор Endoflator 50SCB, который обеспечивал поддержание достаточного и безопасного давления в брюшной полости на уровне 12-14 мм.рт.ст. на протяжении всей операции. Во всех случаях введение первого троакара производилось открытым способом, последующие вводились типично под визуальным контролем. Основной энергетической платформой был аппарат для биполярной коагуляции “Ligasure” компании “Medtronic” (США). На открытых операциях использовался генератор “Force FX” (“Valleylab”, США) и стандартный набор инструментов для монополярной коагуляции этого же производителя. В подавляющем большинстве случаев использовалась традиционная лапароскопическая технология с использованием 4-6 портов. У больных с злокачественными новообразованиями нижнеампулярного отдела прямой кишки применялся комбинированный доступ – трансперинеальный или трансанальный (интерсфинктерный) в сочетании с лапароскопией. Извлечение препарата производилось посредством минилапаротомии либо трансанально.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

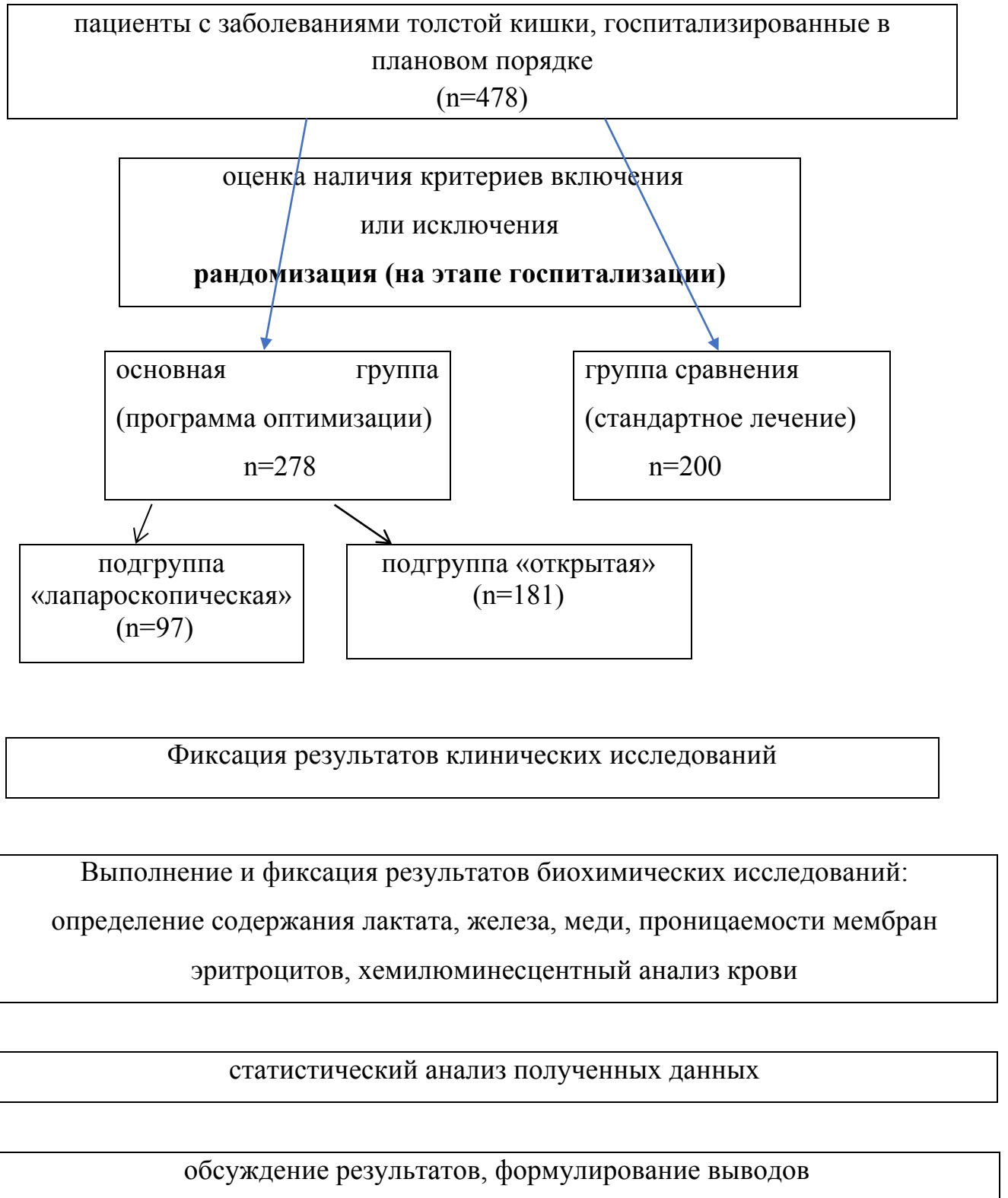
Дизайн исследования

Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика программы оптимизации

В модифицированную нами программу оптимизации вошли следующие элементы:

- представление больным детальной информации об особенностях подготовки к операции и раннего послеоперационного периода (беседа с больным и печатное пособие),
- сокращение периода голодания перед операцией: в день накануне операции разрешался завтрак, в обед только прием жидкой пищи, после этого пациентам рекомендовалось обильное, насыщенное углеводами питье. Последний прием жидкости за 6 ч до индукции наркоза,
- симбиотики обычно назначались после операции,
- гепаринотерапия – первое введение эноксипарина за 12 ч до операции или гепарина за 3 ч до начала операции. После операции антикоагулянты вводились в стандартных дозировках с дня операции (эноксипарин по 0,4 * 1 раз в день, или гепарин 2500ЕД * 4 раза в день 5-8 дней),
- антибиотикопрофилактика – интраоперационно цефтриаксон 1-2 гр внутривенно все больным.
- отказ от традиционной предоперационной подготовки кишечника. Нами был разработан алгоритм для выбора способа подготовки кишечника к операции в зависимости от особенностей предстоящей операции. Подбор способа подготовки проводился индивидуально в соответствии с разработанным алгоритмом, который представлен в таблице 7. Прием слабительных исключался. В тех случаях, когда планировалось трансанальное введение сшивающих аппаратов выполнялись очистительные клизмы – первая вечером накануне, вторая утром перед операцией. Возраст 70 лет и старше, наличие тяжелой сопутствующей патологии считали относительным противопоказанием к проведению подготовки кишечника. Исключением были реконструктивно-восстановительные операции с закрытием одноствольной колостомы—перед всеми такими операциями проводилась подготовка кишечника.

Таблица 7 – Алгоритм выбора способа подготовки кишечника к операции у больных основной группы

предстоящая операция	способ подготовки
правосторонняя гемиколэктомия	не требуется подготовка кишечника
резекция поперечно-ободочной кишки	не требуется подготовка кишечника
левосторонняя гемиколэктомия, сигмоидэктомия	очистительная клизма 1 вечером накануне, 1 утром за 3 часа до операции
передняя резекция прямой кишки, в т.ч. интерсфинктерная	очистительная клизма 1 вечером накануне, 1 утром за 3 часа до операции
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	не требуется подготовка
колэктомия, колпроктэктомия	не требуется подготовка
Реконструктивно-восстановительная операция с закрытием одноствольной колостомы (РВО)	стандартная подготовка препаратами ПЭГ
пациенты с тяжелой сопутствующей патологией	подготовка противопоказана

- анестезия – эндотрахеальный многокомпонентный наркоз или комбинированная анестезия (наркоз в сочетании с пролонгированной эпидуральной анестезией),
- ограничение применения наркотических анальгетиков (применялись только в период нахождения в отделении реанимации—12-16 ч после операции),
- использование по возможности лапароскопического доступа,
- зашивание кожных ран только внутрикожным швом,
- максимально раннее удаление желудочного зонда (в течение 2-3 ч после экстубации),
- удаление катетера из мочевого пузыря не позднее 24 ч после операции,
- по возможности отказ от дренирования брюшной полости,
- раннее удаление дренажей из брюшной полости (не позднее 24 ч после операции),

- ограничение объема и сроков инфузионной терапии после операции,
- раннее энтеральное питание. Прием жидкости разрешался с первых суток после операции (в первые сутки до 500 мл, а при хорошей переносимости без ограничений). Клиническое энтеральное питание с первых суток послеоперационного периода. Кормление больных начинали со вторых или, при плохой переносимости, с третьих суток после операции.
- максимально ранняя активизация больных – в течение первых суток не менее 2 часов нахождения в вертикальном положении, вставание и перемещение за пределы койки. Со вторых суток пребывание в вертикальном положении не менее 6 часов.
- антибиотикотерапия. Избирательно в зависимости от вида, продолжительности и травматичности операции. После неосложненной правосторонней гемиколэктомии, сигмоидэктомии антибиотики не назначались. У большинства больных после резекции прямой кишки монотерапия цефтриаксоном 3-4 дня.

Компрессионный трикотаж на нижние конечности был использован в 100% случаев в обеих группах больных. Сравнительная характеристика традиционного протокола ведения больных и программы оптимизации приведена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика программы оптимизации периоперационного ведения больных и традиционного протокола ведения

	традиционная периоперационная терапия	программа оптимизации
Мероприятия предоперационного периода		
информирование больного	только устная беседа о объеме операции и характере патологии	печатное пособие, подробная беседа с разбором основных элементов протокола оптимизации
питание перед операцией	бесшлаковая диета 2-3 дня, голод не менее	питание без ограничений до дня

	суток, запрет приема жидкостей не менее 8 часов	накануне операции. В день перед операцией разрешен завтрак, после этого рекомендуется обильное насыщенное углеводами питье
подготовка кишечника	обязательно. касторовое масло с клизмами, фортранс или флит-фосфосода (по усмотрению врача)	в соответствии с алгоритмом
Интраоперационные мероприятия		
анестезия	эндотрахеальный наркоз	эндотрахеальный наркоз или комбинированная анестезия (ЭТН в сочетании с ЭДА)
доступ	широкая срединная лапаротомия	лапаротомия либо лапароскопия
дренирование брюшной полости	всегда	избирательно
закрытие ран	обычный шов на кожу	только внутрикожный шов
Послеоперационные мероприятия		
активизация больных	присаживание не ранее 24 ч после операции. Вставание не ранее, чем через 48 часов	усиленная активизация больных – вставание, ходьба в течение первых суток после операции
прием жидкости	со вторых суток	в течение первых суток
кормление	не ранее 3 дня	со вторых суток
удаление дренажей	чаще на 2-3 сутки после операции	обычно в течение первых суток после операции
удаление желудочного зонда	обычно через 24 ч после операции	обычно после экстубации

гепаринопрофилактика	начиналась через 24 ч после операции	первое введение до операции, далее по стандартной схеме
инфузионная терапия	на усмотрение лечащего врача	ограничение объема и сроков инфузионной терапии
удаление катетера из мочевого пузыря	в зависимости от объема операции 1-4 сутки	как правило в течение первых 24 часов после операции.
антибиотикотерапия после операции	рутинно цефалоспорины и метранидазол 6-8 дней	избирательно, чаще коротким курсом 3-4 дня

2.3 Методы исследования

Всем больным с целью установления стадии заболевания, локализации, гистологического варианта опухоли и степени ее дифференцировки было проведено предоперационное обследование, включавшее в себя общий осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию и (или) фиброколоноскопию с биопсией опухоли, ирригоскопию, ультразвуковое исследование печени, компьютерную томографию брюшной полости и малого таза, рентгеноскопию легких, электрокардиографию. Всем больным были сделаны общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение белка, глюкозы, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина), коагулограмма (протромбиновый индекс, содержание фибриногена и МНО), фиброгастроскопия.

С целью оценки клинической эффективности программы оптимизации фиксировали и анализировали следующие показатели:

До операции:

- возраст и пол больных, локализация и стадия опухоли,
- наличие сопутствующих заболеваний и осложнений основного.

Во время операции:

- объем операции и вид доступа;
- продолжительность операции;
- вид анестезии;
- объем кровопотери, объем инфузионной терапии;
- общий и почасовой диурез за время операции;
- наличие дренажа в брюшной полости;

После операции:

- использование наркотических анальгетиков;
- объем инфузионной терапии за день 0 (день операции—после завершения операции и перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии до 8 ч утра следующего дня), день 1 и день 2 после операции;
- диурез и почасовой диурез за день 0;
- сроки активизации больных (фиксировалась мобилизация за пределы койки, перемещение по палате);
- сроки начала приема жидкости и кормления;
- сроки восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта — оценивались по сроку первого отхождения газов и первой дефекации после операции;
- частота использования и сроки удаления дренажей брюшной полости, катетера из мочевого пузыря и желудочного зонда.

Кроме того, оценивали летальность и частоту осложнений, а именно раневой инфекции, несостоятельности анастомозов, перитонита, абсцессов малого таза и брюшной полости, некроза низведенной кишки, некроза колостомы, панкреатита, эвентрации, стрессовых гастродуоденальных язв, пареза кишечника, спаечной тонкокишечной непроходимости.

Одним из ключевых комплексных показателей эффективности программы оптимизации является сокращение сроков стационарного лечения после операции. Из-за особенностей работы в условиях обязательного медицинского страхования учет фактического срока пребывания больных в стационаре после операции не отражает реальных темпов восстановления больных. Нередко пациенты

выписываются с задержкой или раньше срока по экономическим соображениям. В связи с этим для изучения влияния разработанной программы оптимизации на сроки достижения готовности к выписке из стационара на амбулаторное лечение были разработаны и у каждого больного оценены следующие критерии готовности пациента к выписке:

- отсутствие жалоб,
- отсутствие потребности в парентеральном введении анальгетиков,
- способность к самообслуживанию, в том числе уходу за стомой,
- хорошая переносимость энтерального питания,
- самостоятельная дефекация или нормальное функционирование стомы,
- самостоятельное мочеиспускание,
- отсутствие признаков нагноения раны,
- нормализация температуры тела,
- нормализация общего анализа крови,
- отсутствие необходимости в ежедневных перевязках с участием квалифицированного персонала,
- согласие больного на выписку.

Оценка критериев производилась ежедневно при осмотре больного с фиксацией результатов в протоколе исследования. Сроком готовности к выписке считался день, когда был достигнут последний из критериев. Средний срок достижения готовности к выписке в группе рассчитывался как среднее арифметическое срока достижения готовности по последнему из признаков.

При расчете срока достижения готовности к выписке не учитывались больные, которые перенесли брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением ободочной кишки через анальный канал с избытком, так как эти пациенты задерживаются в стационаре только из-за особенностей технологии данной операции—необходимо выждать 14-20 дней для полноценного приживления трансплантата. В течение этого срока пациенты нуждаются исключительно в специфичных перевязках, все остальные критерии готовности достигаются существенно раньше.

Кроме того, при расчете срока достижения готовности к выписке не учитывались умершие больные и пациенты с тяжелыми послеоперационными осложнениями, так как в этих случаях длительные сроки пребывания обусловлены необходимостью лечения осложнений и их последствий.

Для изучения эффективности и безопасности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы результаты лечения пациентов старше 70 лет в обеих группах были проанализированы отдельно.

Для оценки роли лапароскопических технологий в программе оптимизации основная группа была разделена на две подгруппы—«лапароскопическая» (лапароскопический доступ) и «открытая» (открытые операции) и результаты в подгруппах рассчитаны отдельно.

Для изучения влияния превентивной стомы на эффективность программы оптимизации отдельно рассчитаны изучаемые показатели для больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки, которые были разделены на три подгруппы—с незащищенным анастомозом, с превентивной стомой, с одноствольной стомой.

2.4 Биохимические методы исследования

Для оценки влияния программы оптимизации на метаболические проявления операционного стресса у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки проводили биохимические исследования до и после операции.

Объектом исследования явилась кровь 194 больных колоректальным раком. Контролем послужила кровь 45 доноров. Для получения плазмы крови и эритроцитов кровь стабилизировали гепарином в дозе 10 Ед/мл крови. Во вторую пробирку, которую использовали для получения сыворотки крови, гепарин не добавляли. Для отделения сыворотки крови пробирку с кровью помещали в термостат при 37⁰С на 2 часа для образования и ретракции сгустка крови. Затем производили центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10 мин. Для получения плазмы крови и эритроцитов брали 2-4 мл гепаринизированной крови,

центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Плазму удаляли и использовали для определения концентрации лактата, железа и меди. Удаляли верхний слой эритроцитов с лейкоцитами. К осажденным эритроцитам добавляли физиологический раствор хлорида натрия в количестве, в 2 раза большем объема эритроцитов и вновь центрифугировали при том же режиме. После этого надосадочную жидкость удаляли, прибавляли то же количество физиологического раствора, перемешивали, центрифугировали и вновь удаляли надосадочную жидкость. Полученные отмытые эритроциты использовали для определения интенсивности хемилюминесценции и проницаемости эритроцитов.

Определение содержания молочной кислоты в плазме крови

Количественное определение молочной кислоты в плазме крови проводили лактатоксидазным методом с использованием набор реактивов “Lactic acid E-D” фирмы “Vital Diagnostics SPb” (Санкт-Петербург). Процедура анализа. Раствор рабочего реактива вносили в пробирки в объеме 2 мл. В одну из пробирок вносили раствор молочной кислоты 3,33 ммоль/л в количестве 0,02 мл, а в остальные – анализируемые образцы плазмы крови в количестве 0,02 мл. Содержимое пробирок перемешивали и инкубировали 15 минут при 37⁰ С. Пробы фотометрировали против контроля на реактивы при длине волны 505 нм на спектрофотометре APEL PD-310 в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Расчет проводили по формуле: $A = E_{\text{пр}}/E_{\text{кал}} * 3,33 \text{ ммоль/л}$

A—концентрация молочной кислоты, ммоль/л. $E_{\text{пр}}$ —экстинция пробы.

$E_{\text{кал}}$ – экстинция калибратора. 3,33 — концентрация молочной кислоты в калибраторе в ммоль/л.

Хемилюминесцентный анализ крови больных колоректальным раком

Для изучения процессов свободнорадикального окисления определяли интенсивность хемилюминесценции плазмы и эритроцитов периферической крови. Для этого использовали биохемилюминометр производства Нижегородского НИЦ “Биоавтоматика”. Принцип метода индуцирования хемилюминесценции перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что в представленной системе происходит каталитическое разложение перекиси

водорода ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициирования свободнорадикального окисления в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии свободнорадикального окисления при рекомбинации радикалов RO_2^* происходит образование неустойчивого тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света.

Проведение анализа: В измерительную кювету вносили 0,1 мл плазмы крови, 0,4 мл фосфатного буфера, 0,4 мл раствора сульфата железа. Затем кювету помещали в измерительное гнездо. Набирали в дозатор 0,2 мл перекиси водорода и быстро вносили ее в измерительную кювету, после чего быстро поворачивали ручку кюветного блока на 180 градусов до упора, после чего начиналась регистрация сигнала хемилюминесценции. Для оценки перекисной резистентности эритроцитов в измерительную кювету вносили 0,4 мл фосфатного буфера, 0,4 мл 0,05 мМ раствора сульфата железа, 0,1 мл эритроцитарной массы и помещали ее в измерительное гнездо. После этого вносили в кювету 0,1 мл свежеприготовленного 1% раствора перекиси водорода и поворачивали ручку кюветного блока на 180 градусов. Далее начиналась регистрация сигнала хемилюминесценции. В течение 30 секунд происходит обработка необходимых параметров хемилюминесцентного сигнала и программа переходит в окно обработки. Рассчитываются несколько показателей, из которых наиболее информативными являются:

I_{\max} – значение максимальной интенсивности вспышки, размерность имп/сек. мВ;
 $S(t)$ — светосумма, рассчитывается как площадь под кривой, характеризует полную интенсивность светоизлучения за время измерения, размерность мВ*сек.
 Рассчитывается по формуле $S(t) = \sum I/n$, где n—количество измерений в секунду;
 $\alpha = S/I_{\max} * t$ -- безразмерный параметр, характеризующий полную относительную интенсивность излучения за время измерения;
 $Z(t)$ —нормированная светосумма за время измерения, рассчитывается как $S(t)/I_{\max}$, размерность сек;

tg^2 — тангенс угла наклона кривой к оси времени, параметр, который характеризует максимальную крутизну нарастания кривой, со знаком «-», размерность мВ/сек.

Показатели максимальной интенсивности и светосуммы (I_{max} и S) отражают потенциальную способность субстрата к свободнорадикальному окислению. Значение показателя tg^2 прямо пропорционально активности антиоксидантной системы. Напротив, чем больше значение коэффициентов α и Z , тем ниже антиоксидантная активность.

Оценка проницаемости эритроцитарных мембран

В отмытых эритроцитах крови определяли проницаемость мембран по описанному в литературе методу [27]. Принцип метода – гемолиз в смесях изотонических растворов мочевины и хлорида натрия, обусловленный способностью мочевины быстро проникать через клеточную мембрану и создавать внутриклеточную гиперосмолярную концентрацию. Повышение содержания мочевины в рабочем растворе увеличивает степень гемолиза эритроцитов. Кривая зависимости между концентрацией мочевины и степенью гемолиза отражает проницаемость мембран эритроцитов. Степень гемолиза выражали в процентах оптической плотности каждой пробы по отношению к оптической плотности эталона 100% гемолиза.

Определение содержания железа в плазме крови

Содержание железа в плазме крови определяли по методу [188] с помощью набора реактивов фирмы «Erga Lachema» (Чешская республика). Принцип метода основан на том, что батофенантролин образует с ионами двухвалентного железа комплекс цвета, пригодного к фотометрическому определению.

Проведение анализа. В одной пробирке смешивали 1 мл рабочего раствора с 1 мл плазмы крови. В двух других смешивали 0,5 мл рабочего раствора с 0,5 мл стандартного раствора железа-аммоний сульфата (17,9 мкмоль/л) (реактив №1, стандарт) и 0,5 мл бидистиллированной воды(контроль). Перемешивали, выдерживали 5 минут при температуре от +15 до +25⁰С, затем центрифугировали 10 минут при 3000 об\мин. В чистую пробирку вносили 1 мл супернатана и ко всем

растворам (супернатант, стандарт и контрольный раствор) добавляли 1 мл батофенантролина (реактив №2). Перемешивали и в интервале 5-60 минут измеряли оптическую плотность пробы (A_1) и стандарта (A_2) против контрольного раствора в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм и при длине волны 530 нм. Расчет проводили по формуле: Железо = $17,9 * A_1 / A_2$ мкмоль/л, где A_1 —экстинкция пробы, A_2 —экстинкция стандарта.

Определение содержания меди в плазме крови

Содержание меди в плазме крови определяли при помощи набора реактивов фирмы «Erba Lachema» (Чешская республика) [188]. Принцип метода основан на том, что батокупроин (2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин-3,6-дисульфонат) образует с ионами одновалентной меди устойчивый комплекс оранжевого цвета, пригодный для фотометрического определения.

Проведение анализа. В трех пробирках смешивали раствор 2 в соотношении 1:1 с плазмой крови (проба), раствором 1(стандарт) и дистиллированной водой (контрольный раствор). Перемешивали и через 30 мин пробу центрифугировали 10 минут при 3000 об\мин. В следующих 3 пробирках смешивали по 1мл надосадочной жидкости, стандарта или контрольного раствора в соотношении 1:1 с раствором батокупроина (смесь 2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин-3,6дисульфокислоты натриевой соли 0,44 ммоль/л и ацетата натрия 2 моль/л—реактив 2). Перемешивали и через 60 минут измеряли оптическую плотность пробы A_1 и стандарта A_2 против контрольного раствора при длине волны 480 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм при температуре от $+15^0$ до $+25^0$ С. Расчет проводили по формуле: Медь = $30 * A_1 / A_2$ мкмоль/л, где A_1 —экстинкция пробы, A_2 —экстинкция стандарта.

Количество больных, прошедших биохимические исследования и количество исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Количество обследованных, число биохимических исследований

№	вид исследования	количество обследованных		количество определений	
		здоровые	больные	здоровые	больные
анализ эритроцитов периферической крови					
1.	хемилюминесценция	11	78	11	299
2.	определение проницаемости эритроцитарных мембран	10	36	10	123
анализ плазмы крови					
1.	хемилюминесценция	11	78	11	299
2.	определение содержания железа	10	31	10	110
3.	определение содержания меди	14	46	14	114
4.	Лактат	15	70	15	186

2.5 Методы статистического анализа

Количественные параметры оценивались с помощью среднего значения и стандартного отклонения. Проверка нормальности распределения проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Во всех совокупностях распределение признака было нормальным. Поэтому применяли методы параметрической статистики, в частности 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% ($p < 0,05$). Так же рассчитывались чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistic.

ГЛАВА 3. Оценка эффективности программы оптимизации

3.1 Результаты хирургического лечения больных, получавших стандартную периоперационную терапию

Стандартную периоперационную терапию получали 200 пациентов, которые составили группу сравнения. Подготовка к операции в данной группе у всех больных включала бесшлаковую диету за 2-3 дня до операции, голод в течение суток, прекращение приема жидкости – не менее 8 часов до операции.

Механическая подготовка кишечника проводилась во всех случаях. Были использованы следующие способы подготовки: касторовое масло и очистительные клизмы— 42 больных (21%), препараты ПЭГ (фортранс, эндофальк или лавакол) в стандартных дозировках – 89 пациентов (44,5%), флит-фосфосода—40 (20%). Часть пациентов с явлениями хронической кишечной непроходимости не получали слабительные в обычных дозировках, подготовка заключалась в приеме небольших доз слабительных препаратов в течение нескольких дней в сочетании с очистительными клизмами.

Интраоперационная антибиотикопрофилактика проводилась всем больным – комбинация цефатоксима(цефтриаксона) 1,0 или офлоксацина 100 мл и метранидазола 100 мл внутривенно. После операции антибиотикотерапия 6-8 дней, чаще всего комбинация 2 антибиотиков (цефалоспорины или фторхинолоны в сочетании с метранидазолом). Часть больных в связи с наличием сопутствующих заболеваний получали в предоперационном периоде соответствующую симптоматическую терапию—антигипертензивные и антиаритмические препараты, сердечные гликозиды, инфузию поляризующей смеси.

172 пациента до операции были подвергнуты фиброгастроскопии. В 39 (22,7%) случаях были выявлены острые эрозии или язвы желудка и ДПК. Этим больным в течение 7-10 дней до операции проводилась терапия антисекреторными препаратами. В 2 случаях было выявлено обострение хронической язвы ДПК. Оба

пациента были переведены для лечения в отделение гастроэнтерологии и прооперированы после курса противоязвенного лечения.

Профилактика острых эрозивно-язвенных поражений СОЖ проводилась систематически у всех больных с 1 суток послеоперационного периода – ингибиторы протонной помпы или H_2 -гистаминоблокаторы внутривенно, альмагель по 1 десертной ложке 3-4 р в день 5-7 дней. Анестезия во всех случаях эндотрахеальный наркоз. Все больные были подвергнуты радикальному хирургическому лечению. Данные об объеме оперативных вмешательств представлены на рисунке 3.

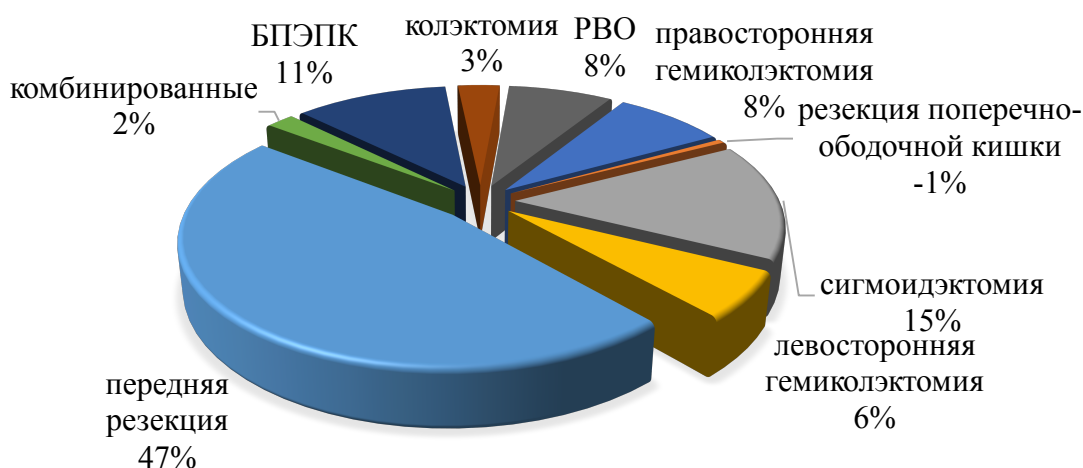


Рисунок 3 - Виды операций у больных группы сравнения

Средняя продолжительность операции составила $3,07 \pm 0,67$ часа, кровопотеря $437,2 \pm 133$ мл. Средний объем инфузии во время операции составил $3330,5 \pm 637$ мл, или 1084 мл на 1 час операции. При этом диурез за время операции составил $329 \pm 218,7$ мл, почасовой диурез за время операции составил $88,3 \pm 67$ мл/час.

Доступ – во всех случаях широкая срединная лапаротомия.

Активизация больных оценивалась по возможности мобилизации за пределы койки, передвижения в пределах палаты. 34 (17%) пациента были активизированы в сроки 24-48 часов после операции, 162 (81%) – через 48 часов после операции. 4 больных были мобилизованы позднее 3 суток послеоперационного периода (2%).

В течение первого дня после операции разрешалось смачивание языка, полоскание полости рта, в редких случаях скудное пробное питье. Прием жидкости со вторых суток после операции. Кормление— стол 0 с 3 суток. Стол 1а с 3 суток у 76 больных, с 4 суток в 124 случаях. Дренажирование брюшной полости (малого таза) выполнялось в 99% случаев. Удаление дренажей из брюшной полости (малого таза) на 1 сутки послеоперационного периода у 33 больных, на 2 сутки после операции у 96, на 3 сутки и позднее у 48 больных. Аспирационные дренажи в полости малого таза после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки в связи с особенностями тактики оставляются на 4-7 суток и в данном случае при подсчете средних сроков удаления дренажей не учитывались—22 пациента. Катетеризация мочевого пузыря в 100% случаях перед операцией. Удаление катетера в 156 случаях через 24 ч после операции. У 44 пациентов потребовалась более длительная катетеризация мочевого пузыря.

Объем инфузионной терапии в течение дня операции за время нахождения в ОРИТ составил 2098 ± 316 мл, диурез 1712 ± 663 мл, почасовой диурез 85,6 мл/час. Инфузионная терапия в течение первых суток после операции составила $2007,6 \pm 217,6$ мл, за 2-е сутки $1898,7 \pm 293$ мл, 3 сутки 1082 ± 646 мл. Первое отхождение газов происходило через $3,8 \pm 0,5$ суток. Первая дефекация наступала на $5,3 \pm 1,13$ сутки. Удаление зонда из желудка производилось на усмотрение анестезиолога. У 48 больных вечером в день операции, через сутки после операции у 144 больных, у 8 больных по разным причинам зонд был оставлен на более длительные сроки. Основные показатели течения раннего послеоперационного периода больных группы сравнения представлены в таблице 11 на странице 74. Анальгезия в раннем послеоперационном периоде с применением наркотических анальгетиков и НПВС. Гепаринотерапия начиналась через 24 часа после операции по стандартной схеме 5-7 дней. В данной группе в связи с распространением опухолевого процесса или наличием метастазов 4 больным выполнены комбинированные операции: передняя резекция прямой кишки и правосторонняя гемиколэктомия — 1, резекция сигмовидной кишки и резекция тонкой кишки — 1, передняя резекция прямой кишки и ампутация матки — 1, передняя резекция

прямой кишки и левосторонняя гемигепатэктомия—1. 122 операции были завершены формированием анастомоза (24 ручных и 98 аппаратных).

В группе сравнения было зафиксировано 2 летальных исхода. В обоих случаях причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии. Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 81 больного (40,5%) из группы сравнения. У некоторых больных отмечалось сочетание двух и более осложнений и общее их количество было 107. Наиболее частым осложнением оказалась задержка мочеиспускания, которая обычно возникала после низкой передней резекции и экстирпации прямой кишки. Данное осложнение было зафиксировано у 31 пациента. В 28 случаях повторная катетеризация, упорное консервативное лечение дали положительный эффект и самостоятельное мочеиспускание восстановилось в течение 6-15 дней. Цитотомия потребовалась 3 пациентам. Раневая инфекция осложнила течение послеоперационного периода 7 больных, что составило 3,5%. Расхождение раны промежности после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки мы не расценивали как осложнение послеоперационного периода. Несостоятельность анастомоза была выявлена в 11 случаях, что составило 9% от числа больных, которым были наложены анастомозы.

В 2 случаях развился некроз низведенной ободочной кишки после брюшно-анальной резекции прямой кишки. У 8 пациентов было отмечен некроз и ретракция колостомы, в 6 случаях потребовалась реколостомия. Осложненные кровотечением острые эрозии и язвы желудка и ДПК были выявлены у 4 больных. Тромбофлебит вен нижних конечностей не был зафиксирован ни в одном случае. Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость была выявлена у 11 больных. В 4 случаях консервативные мероприятия—декомпрессия желудка, инфузия, прокинетики привели к разрешению непроходимости. В 7 случаях потребовалась релапаротомия. Послеоперационный перитонит развился у 4 больных, абсцесс малого таза 1, абсцессы брюшной полости у 2 больных. Антибиотико-ассоциированный колит развился в раннем послеоперационном периоде у 7 больных группы сравнения. Паралитическая кишечная непроходимость, потребовавшая дополнительных лечебных мероприятий, наблюдалась у 7 больных.

У 6 пациентов развился тяжелый послеоперационный панкреатит. Структура послеоперационных осложнений в группе сравнения представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 - Структура послеоперационных осложнений у больных группы сравнения

3.2 Оценка эффективности программы оптимизации периоперационного ведения больных

Разработанная нами программа оптимизации была использована в лечении 278 пациентов с заболеваниями толстой кишки, которые составили основную группу. Все больные были подвергнуты радикальному хирургическому лечению. Анестезия в 22 случаях комбинированная – эндотрахеальный наркоз в сочетании с эпидуральной анестезией, у остальных больных только эндотрахеальный наркоз. Достоверных отличий между группами по объему операций не было (таблица 10). Исключением стало количество комбинированных операций—их было достоверно больше в основной группе, $p=0,004$. Всего в основной группе 23 пациентам выполнены комбинированные операции: низкая передняя резекция прямой кишки и правосторонняя гемиколэктомия — 2, субтотальная колэктомия и резекция

тонкой кишки — 1, резекция сигмовидной кишки или прямой кишки и резекция тонкой кишки — 6, низкая передняя резекция прямой кишки и ампутация матки — 2, передняя резекция прямой кишки и аднексэктомия (метастазы в оба яичника)- 1, передняя резекция прямой кишки и резекция печени — 3, резекция прямой кишки (сигмоидэктомия) и резекция мочевого пузыря—8. Данные о объеме выполненных операций представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Объем оперативных вмешательств в группе сравнения и основной группе

	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
РВО	11	15	0,09
комбинированные операции	23	4	0,004
количество анастомозов	178	122	0,5

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

p – достоверность различий группы сравнения и основной группы

Часть больных в связи с наличием сопутствующих заболеваний получали в предоперационном периоде соответствующую симптоматическую терапию— антигипертензивные, антиаритмические препараты, сердечные гликозиды, инфузию поляризующей смеси. Профилактика острых эрозивно-язвенных поражений СОЖ выполнялась систематически у всех больных с 1 суток послеоперационного периода – ингибиторы протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторы внутривенно, альмагель по 1 десертной ложке 3-4 р в день не менее 5 дней. У 183 пациентов была сделана предоперационная фиброгастроскопия. В 30 случаях были выявлены острые эрозии или язвы желудка и ДПК—достоверной разницы с группой сравнения нет ($p=0,13$). Этим больным в течение 7-10 дней до операции проводилась терапия антисекреторными препаратами. В 3 случаях было выявлено обострение хронической язвы ДПК, эти пациенты были переведены для лечения в отделение гастроэнтерологии и были прооперированы только после курса противоязвенного лечения.

Интраоперационная антибиотикопрофилактика проводилась всем больным – комбинация цефатоксима(цефтриаксона) 1,0 или офлоксацина 100 мл и метранидазола 100 мл внутривенно. Антибиотикотерапия—при отсутствии септических осложнений коротким курсом – 3-4 дня после операции. Чаще всего монотерапия цефалоспорином 3 поколения. При наличии клинических показаний – комбинация 2 антибиотиков (цефалоспорины или фторхинолоны в сочетании с метранидазолом).

Доступ – в 180 случаях широкая срединная лапаротомия, в 1 случае поперечная лапаротомия, в 97 случаях были применены лапароскопические технологии. 178 операций были завершены формированием анастомоза (21 ручных и 157 аппаратных).

Средняя продолжительность операции в основной группе достоверно не отличалась от группы сравнения – $3,3\pm 0,72$ часа ($p=0,24$). Операционная кровопотеря была меньше, чем в группе сравнения, но разница оказалась недостоверной — $258,9\pm 115,6$ мл ($p=0,3$). Средний объем инфузии за время операции составил $3081,3\pm 556,8$ мл (933 мл на 1 час операции), различия с группой

сравнения не достоверны ($p=0,3$). Диурез за время операции $339,7\pm 191$ мл и почасовой диурез за время операции 107 ± 64 мл/час достоверно не отличались от группы сравнения ($p=0,8$).

Анальгезия в раннем послеоперационном периоде с применением наркотических анальгетиков—только в течение первых 16 часов после операции (во время пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии). После этого анальгезия только НПВС. Пролонгированная эпидуральная анестезия на протяжении 48 часов после операции у 5 больных, на протяжении 24 часов – 16 больных. Гепаринотерапия начиналась до операции – гепарин 2500 ЕД за 3-4 часа до начала операции (при наличии низкомолекулярных препаратов гепарина они вводились вечером накануне операции). Далее препараты гепарина вводились по стандартной схеме в течение 6-8 дней. При наличии клинических показаний – комбинация 2 антибиотиков (цефалоспорины или фторхинолоны в сочетании с метранидазолом).

275 больных смогли выполнить план активизации в течение первых суток после операции. В течение 2-ых суток пребывание в вертикальном положении, ходьба по отделению до 6 часов—было достигнуто у 98,2% больных. С 3 суток без ограничений—98,8% больных. 3 больных не смогли выполнить план активизации из-за развития осложнений и необходимости повторной операции. Активизация больных происходила достоверно раньше в основной группе – $1,03\pm 0,05$ ($p=0,002$). Прием жидкости разрешали с первых суток после операции—ориентировочно 500 мл, без ограничений при хорошей переносимости. Со второго дня после операции стол 0, прием жидких смесей для энтерального питания свободно. С 3 дня после операции стол 1а, питание с общепринятыми ограничениями. 97,8% больных хорошо переносили раннее начало энтерального питания. Проявления синдрома послеоперационной тошноты и рвоты наблюдались в 6 случаях. У 4 из них в дальнейшем развилась ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость. Сроки первого приема жидкости и начала энтерального питания в основной группе – $1,11\pm 0,21$ и $2,19\pm 0,3$ были достоверно меньше в основной группе ($p=0,033$ и $p=0,047$). Дренирование брюшной полости (малого таза) выполнено в 80% случаев.

У 56 пациентов дренирование брюшной полости или полости малого таза не предпринималось вообще. Осложнений, связанных с отсутствием дренажей в брюшной полости не было. Как правило удаление дренажей из брюшной полости (малого таза) происходило в течение первых 24 ч после операции. В 13 случаях дренаж в брюшной полости был оставлен более чем на 1 сутки в связи с большим количеством отделяемого (более 200 мл за сутки). Аспирационные дренажи в полости малого таза после брюшно-промежностной экстирпации, брюшноанальной или интерсфинктерной резекции прямой кишки в связи с особенностями тактики оставляются на 4-7 суток и в данном случае при подсчете средних сроков удаления дренажей не учитывались—49 пациентов. Срок удаления дренажей в основной группе $0,93 \pm 0,24$ был достоверно меньшим, чем в группе сравнения ($p=0,022$). Катетеризация мочевого пузыря в 100% случаях перед операцией. Удаление катетера в 255 случаях через 24 ч после операции (91,7% больных). У 8 пациентов в связи с выполнением резекцией мочевого пузыря потребовалась более длительная катетеризация мочевого пузыря—до 10 суток. В 15 случаях потребовалась повторная катетеризация мочевого пузыря на сроки от 3 до 16 суток в связи с развитием нарушений мочеиспускания. Средний срок удаления мочевого катетера был также достоверно лучше в основной группе— $1,26 \pm 0,25$ ($p=0,003$). Объем инфузионной терапии в течение первых 20 часов после операции (день 0) составил 2114 ± 334 мл, диурез 1839 ± 725 мл—отличия от группы сравнения не достоверны ($p=0,9$, $p=0,88$). Инфузия в течение дня 1 после операции $1672,2 \pm 286$ мл ($p=0,35$). В течение 2 суток после операции объем инфузии в основной группе был меньше, чем в группе сравнения— $990,8 \pm 351$ мл ($p=0,047$). Удаление зонда из желудка производилось на усмотрение анестезиолога. У 198 больных вечером в день операции, у остальных пациентов через сутки после операции. Первое отхождение газов происходило через $2,3 \pm 0,5$ суток после операции, достоверно раньше, чем в группе сравнения— $3,8 \pm 0,5$ суток ($p=0,034$). Первая дефекация также наступала раньше у больных основной группы— $3,7 \pm 0,6$ и $5,3 \pm 0,5$ сутки ($p=0,04$). Основные показатели течения раннего послеоперационного периода представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Основные показатели течения раннего послеоперационного периода

	основная группа (n=278)	группа сравнения (n=200)	p*
продолжительность операции, час	3,3±0,72	3,07±0,67	0,24
операционная кровопотеря, мл	258,9±115,6	437±193	0,8
объем инфузионной терапии за время операции, мл	3081,3±556,8	3330,5±637	0,3
объем инфузионной терапии за п/о день 0, мл	2114±334	2098±316	0,9
объем инфузионной терапии за п/о день 1, мл	1672±286	2007,6±217,6	0,35
объем инфузионной терапии за п/о день 2, мл	990,8±351	1898,7±293	0,047
почасовой диурез за время операции, мл/ч	107,7±64	88,3±67	0,8
диурез за день 0, мл	1839,7±725,3	1710±466	0,88
первое отхождение газов, сут	2,3±0,5	3,8±0,5	0,034
первая дефекация, сут	3,7±0,6	5,3±0,5	0,04
срок удаления дренажа из брюшной полости	0,93±0,24	2,2±0,5	0,022
срок удаление катетера из мочевого пузыря	1,26±0,25	2,1±0,13	0,003
срок приема жидкости после операции	1,11±0,21	1,99±0,36	0,033
срок начала энтерального питания	2,19±0,3	3,3±0,47	0,047
срок активизации	1,03±0,05	2,67±0,53	0,002

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента, p—достоверность различий между группой сравнения и основной группой

Таким образом, применение программы оптимизации привело к снижению потребности в инфузионной терапии после операции, ускорению активизации больных, более раннему удалению дренажей из брюшной полости(p=0,022). Больные основной группы значительно раньше начинали энтеральное питание после операции (p=0,033). У них раньше восстанавливались самостоятельное мочеиспускание(p=0,003) и моторная функция кишечника (p=0,002 и p=0,034).

3.3 Влияние программы оптимизации на содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком

Уровень лактата в плазме крови здоровых доноров существенно не отличался от содержания лактата в плазме крови больных колоректальным раком до операции. В группе сравнения в 1 сутки после операции наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации лактата в плазме крови – $3,47 \pm 0,48$ ммоль/л по сравнению с здоровыми донорами ($p=0,049$). На 4 сутки после операции содержание лактата в плазме крови больных группы сравнения имело тенденцию к снижению, но оставалось достоверно выше, чем у больных основной группы. В основной группе содержание молочной кислоты существенно не менялось ни в первые ни в четвертые сутки после операции и было достоверно ниже, чем в группе сравнения (таблица 12, рисунок 5).

Таблица 12 – Содержание лактата (ммоль/л) в плазме крови больных колоректальным раком ($M \pm m$)

сроки исследования	здоровые (n=15)	группа сравнения(n=45)	основная группа (n=25)	p*
до лечения	$2,22 \pm 0,39$	$2,54 \pm 0,27$	$1,96 \pm 0,57$	$p=0,5$ $p_1=0,7$ $p_2=0,36$
1 сутки после операции		$3,47 \pm 0,48$	$1,92 \pm 0,52$	$p=0,049$ $p_1=0,65$ $p_2=0,03$
4 сутки после операции		$2,98 \pm 0,34$	$1,77 \pm 0,35$	$p=0,14$ $p_1=0,4$ $p_2=0,016$

* – расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента, p — достоверность различий группы сравнения и здоровых доноров, p_1 — достоверность различий между основной группой и здоровыми, p_2 – достоверность различий между группой сравнения и основной группой.

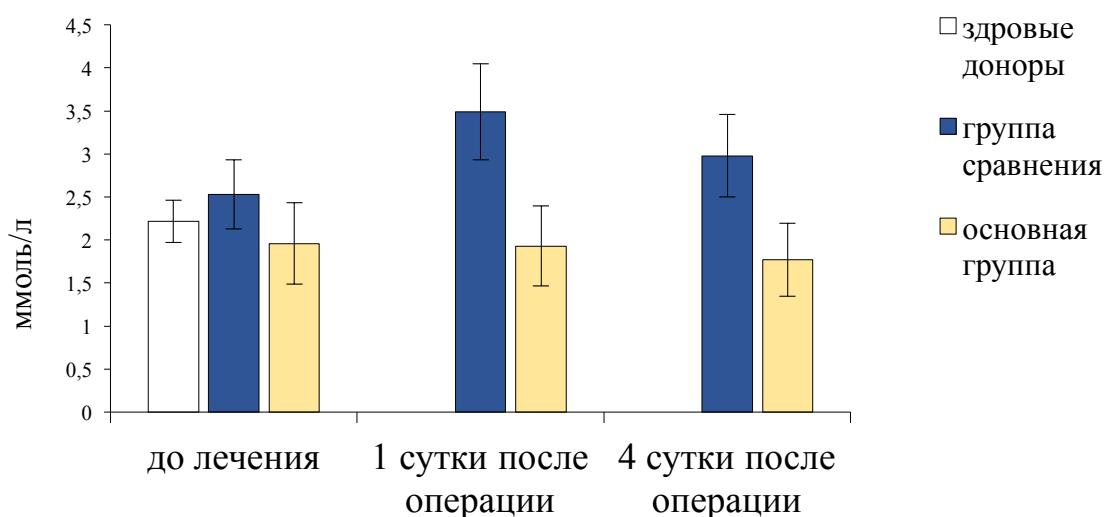


Рисунок 5 - Изменение содержания лактата в плазме крови больных колоректальным раком в послеоперационном периоде

Таким образом, результаты исследования показали, что использование программы оптимизации способствовало сохранению нормального содержания лактата в плазме крови больных после операции.

3.4 Влияние программы оптимизации на содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком

Содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком до начала лечения достоверно не отличалось от значения данного показателя у здоровых лиц, $p=0,8$ (таблица 13, рисунок 6). После операции были обнаружены следующие изменения. У пациентов основной группы в 1 и 4 сутки после операции содержание железа в плазме крови оставалось нормальным ($p=0,38$, $p=0,44$). В то же время у больных группы сравнения наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя и в 1 и 4 сутки после операции ($p=0,002$ и $p=0,006$), (таблица 13, рисунок 6).

Таблица 13 – Содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком, мкмоль/л ($M \pm m$)

сроки исследования	здоровые (n=10)	группа сравнения(n=19)	основная группа (n=22)	p*
до лечения	21,18±3,39	20,16±4,15	23,1±5,3	p=0,8 p ₁ =0,75
1 сутки после операции		10,12±3,03	16,78±3,28	p=0,02 p ₁ =0,35
4 сутки после операции		8,81±2,46	17,07±4,14	p=0,006 p ₁ =0,44

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p – достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц,

p₁ – достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми

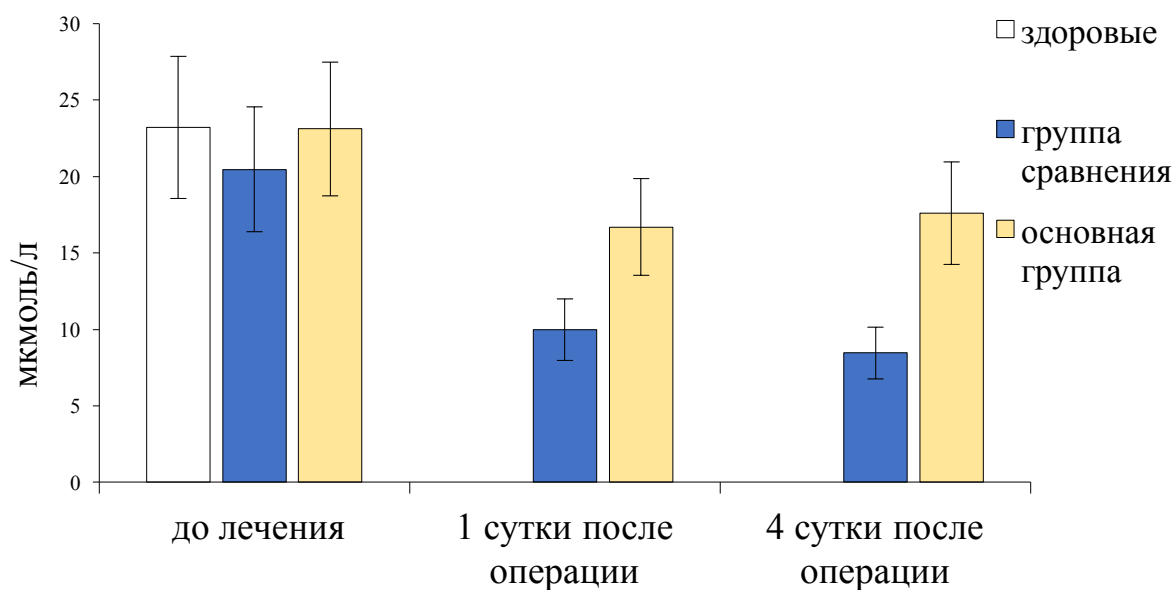


Рисунок 6 - Изменение содержания железа в плазме крови больных колоректальным раком в послеоперационном периоде

Таким образом, применение программы оптимизации способствовало сохранению нормального содержания железа в плазме крови больных после операции.

3.5 Влияние программы оптимизации на показатели хемилюминесцентного анализа крови

До начала лечения у больных колоректальным раком было обнаружено статистически значимое повышение интенсивности хемилюминесценции: максимальная интенсивность вспышки (I_{\max}), светосумма (S) и показатель $tg2$ в плазме крови больных отличались по сравнению со здоровыми донорами (табл. 14, 15). При изучении максимальной интенсивности вспышки в плазме крови обнаружено повышение ее в 1 сутки после операции в обеих группах больных. В основной группе к 4 суткам значение данного показателя нормализовалось, но оставалось повышенным в группе сравнения (таблица 14).

Таблица 14 – Максимальная интенсивность вспышки хемилюминесценции (I_{\max} , мВ) плазмы крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	158,4±24,3	281,6±56	281,3±54,3	p₁=0,049 p₂=0,044
день операции		326,5±50,8	254,5±51,9	p₁=0,005 p ₂ =0,1
1 сутки п/о		305,3±60,4	305,1±68	p₁=0,029 p₂=0,048
4 сутки п/о		256,6±58,3	280±51,3	p ₁ =0,13 p₂=0,038
8 сутки п/о		248,4±64,5	278±51,9	p ₁ =0,17 p₂=0,04

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента
 p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,
 p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Светосумма (S) в плазме крови больных группы сравнения в течение всего периода наблюдения была достоверно выше, чем у здоровых доноров. В основной группе к 4 суткам послеоперационного периода происходила нормализация данного показателя (таблица 15).

Значение показателя S_{max} в плазме крови больных колоректальным раком до операции было достоверно выше, чем у здоровых доноров. После операции у больных основной группы отмечалось постепенное снижение данного показателя и нормализация к 4 суткам послеоперационного периода. В группе сравнения, напротив происходил рост данного показателя, он был достоверно выше по сравнению с здоровыми (таблица 16).

Таблица 15 – Светосумма (S, мВ*сек) в плазме крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	1504,8± 255,6	2331,6±311	2411,6±363	p₁=0,045 p₂=0,046
день операции		2710±416	2173±238	p ₁ =0,002 p ₂ =0,06
1 сутки п/о		2409,9±368	2306±237,9	p₁=0,04 p₂=0,03
4 сутки п/о		2216±569,5	2523,8±320,9	p ₁ =0,25 p₂=0,016
8 сутки п/о		2155,6±648	2689,5±443,3	p ₁ =0,35 p₂=0,03

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Таблица 16 – Изменения показателя $S_{I_{max}}$ в плазме крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	1355,4±18 9,8	2155,8±332	2134,8±335	p₁=0,04 p₂=0,049
день операции		2392,1±385	1945,5±258	p₁=0,02 p₂=0,07
1 сутки п/о		2227,9±378	2078,8±301	p₁=0,045 p₂=0,048
4 сутки п/о		2053,5±492	2213,8±353	p₁=0,2 p₂=0,037
8 сутки п/о		1834,5±766	2421,4±423	p₁=0,5 p₂=0,024

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁— достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Значения коэффициента α и показателя Z в плазме крови больных в обеих группах в течение периода наблюдения достоверно не отличались от значений этих показателей у здоровых лиц (таблица 17 и таблица 18).

В обеих группах больных после операции происходило умеренное снижение коэффициента $tg2$ в плазме крови. В течение всего периода наблюдения значение этого показателя в плазме крови больных обеих групп оставалось ниже, чем у здоровых лиц, хотя разница была статистически не значимой (таблица 19).

Таблица 17 – Значения коэффициента α в плазме крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	0,3±0,03	0,28±0,04	0,3±0,05	p ₁ =0,6 p ₂ =1
день операции		0,28±0,04	0,28±0,03	p ₁ =0,6 p ₂ =0,5
1 сутки п/о		0,28±0,06	0,27±0,08	p ₁ =0,7 p ₂ =0,7
4 сутки п/о		0,29±0,03	0,3±0,05	p ₁ =0,7 p ₂ =1
8 сутки п/о		0,28±0,04	0,31±0,05	p ₁ =0,6 p ₂ =0,8

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁— достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Таблица 18 –Значение показателя Z в плазме крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	9,6±1	8,36±1	8,97±1,55	p ₁ =0,38 p ₂ =0,7
день операции		8,51±1	8,5±0,8	p ₁ =0,44 p ₂ =0,45
1 сутки п/о		8,1±1,6	8,16±2,62	p ₁ =0,4 p ₂ =0,6
4 сутки п/о		8,6±0,9	9,11±1,62	p ₁ =0,46 p ₂ =0,8
8 сутки п/о		8,4±1,4	9,18±1,23	p ₁ =0,49 p ₂ =0,8

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁— достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Таблица 19 – Значение коэффициента tg α в плазме крови больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	-37±11,8	-76,3±27,8	-64,54±24,5	p ₁ =0,19 p ₂ =0,3
день операции		-82,1±23,8	-62,7±20,5	p ₁ =0,09 p ₂ =0,28
1 сутки п/о		-81,7±33,2	-92,31±22	p ₁ =0,2 p₂=0,03
4 сутки п/о		-65,9±18,5	-66,11±20,8	p ₁ =0,19 p ₂ =0,2
8 сутки п/о		-70,1±28,3	-75,5±28,5	p ₁ =0,28 p ₂ =0,2

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

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 здоровых доноров. В эритроцитах больных группы сравнения максимальная интенсивность вспышки возрастала существенно и оставалась повышенной в 1, 4 и 8 сутки после операции (таблица 20, рисунок 7).

Таблица 20 – Максимальная интенсивность вспышки (I_{\max} , мВ) в эритроцитах больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	63,2±9	84,8±22	107,3±27,3	p ₁ =0,37 p ₂ =0,13
день операции		96,1±25,4	102,5±40	p ₁ =0,23 p ₂ =0,34
1 сутки п/о		122,5±33,2	136,2±22	p ₁ =0,09 p₂=0,003
4 сутки п/о		97,9±26	137,5±23	p ₁ =0,21 p₂=0,004
8 сутки п/о		78,9±23	134±21	p ₁ =0,52 p₂=0,003

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Светосумма в эритроцитах больных обеих групп до операции достоверно не отличалась от здоровых доноров. В первые и четвертые сутки после операции светосумма достоверно возрастала у больных группы сравнения. В основной группе в течение послеоперационного периода светосумма достоверно не менялась и не отличалась от светосуммы у здоровых лиц (таблица 21, рисунок 8). Значение показателя $S_{I_{\max}}$ в эритроцитах больных до лечения было выше, чем у здоровых доноров, но разница была не достоверной. В первые сутки после операции отмечался значительный рост данного показателя в обеих группах больных. В основной группе больных на 4 сутки после операции наступала нормализация данного показателя. В группе сравнения данный показатель оставался достоверно повышенным на 4 сутки после операции. К 8 суткам после операции происходила его нормализация (таблица 22, рисунок 9).

Таблица 21 — Светосумма (S, мВ*сек) в эритроцитах больных

колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	362±47	440,7±104,6	573±133	p ₁ =0,49 p ₂ =0,14
день операции		345,3±172,3	607±177,6	p ₁ =0,93 p ₂ =0,18
1 сутки п/о		493,9±158,8	681±147	p ₁ =0,43 p₂=0,044
4 сутки п/о		392±133,4	698±156	p ₁ =0,8 p₂=0,045
8 сутки п/о		357±131,2	551±193	p ₁ =0,97 p ₂ =0,34

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁— достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лицТаблица 22 — Изменения показателя S_{Imax} в эритроцитах больных

колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	317,1±147	393,7±180,9	407±138,4	p ₁ =0,74 p ₂ =0,65
день операции		449,2±178,6	541,4±152,8	p ₁ =0,57 p ₂ =0,29
1 сутки п/о		677,2±112	677,5±101	p₁=0,049 p₂=0,049
4 сутки п/о		496,2±157,1	702,3±121	p ₁ =0,4 p₂=0,048
8 сутки п/о		331±130,3	493,7±148,5	p ₁ =0,9 p ₂ =0,4

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁— достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Коэффициенты α и Z в эритроцитах больных до операции достоверно не отличались от показателей у здоровых доноров. Значимых изменений коэффициента α и показателя Z в эритроцитах больных колоректальным раком в послеоперационном периоде не было отмечено (таблицы 23 и 24).

Показатель $tg2$ в эритроцитах больных колоректальным раком в первые сутки после операции существенно снижался. У больных основной группы к 4 суткам послеоперационного периода происходила нормализация данного показателя, а в эритроцитах больных группы сравнения он оставался значительно сниженным (таблица 25, рисунок 10).

Таблица 23 – Коэффициент α в эритроцитах больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	0,19±0,025	0,17±0,03	0,17±0,03	p ₁ =0,5 p ₂ =0,5
день операции		0,18±0,01	0,21±0,03	p ₁ =0,33 p ₂ =0,5
1 сутки п/о		0,19±0,03	0,2±0,02	p ₁ =1 p ₂ =0,6
4 сутки п/о		0,21±0,02	0,2±0,04	p ₁ =0,32 p ₂ =0,8
8 сутки п/о		0,17±0,04	0,151±0,02	p ₁ =0,6 p ₂ =0,06

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,

p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Таблица 24 – Значение показателя Z в эритроцитах больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	5,6±0,55	5,0±0,86	5,1±1,1	p ₁ =0,56 p ₂ =0,68
день операции		5,5±0,36	6,26±1	p ₁ =0,9 p ₂ =0,57
1 сутки п/о		5,85±1,15	5,4±0,8	p ₁ =0,8 p ₂ =0,8
4 сутки п/о		6,2±0,71	5,7±1,3	p ₁ =0,5 p ₂ =0,9
8 сутки п/о		5,2±1,24	4,51±0,6	p ₁ =0,77 p ₂ =0,18

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента
p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,
p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

Таблица 25 – Значение показателя tg2 в эритроцитах больных колоректальным раком

	здоровые (n=11)	основная группа (n=38)	группа сравнения(n=40)	p*
до лечения	-20,3±8,25	-37,3±7,7	-34,58±17	p ₁ =0,14 p ₂ =0,18
день операции		-37±22,3	-28,75±23	p ₁ =0,48 p ₂ =0,73
1 сутки п/о		-52±13	-56,9±16,2	p₁=0,04 p₂=0,047
4 сутки п/о		-34,5±13,19	-50,5±12	p ₁ =0,36 p₂=0,04
8 сутки п/о		-20,8±8,86	-48,75±11	p ₁ =0,9 p₂=0,044

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента
p₁—достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми,
p₂— достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц

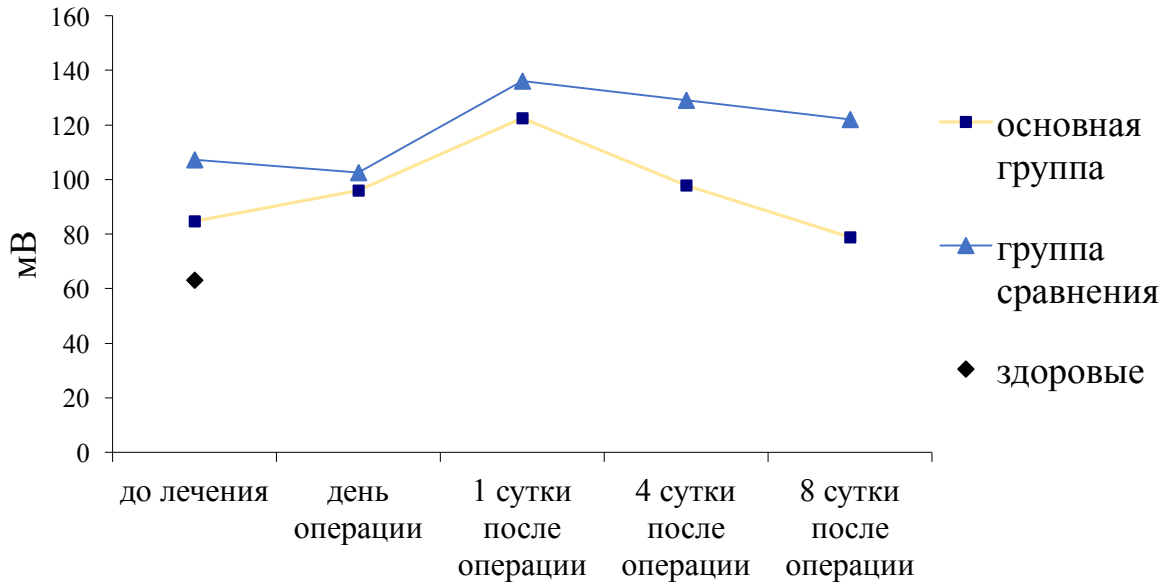


Рисунок 7 - Максимальная интенсивность вспышки хемилюминесценции (I_{max}) эритроцитов больных в послеоперационном периоде

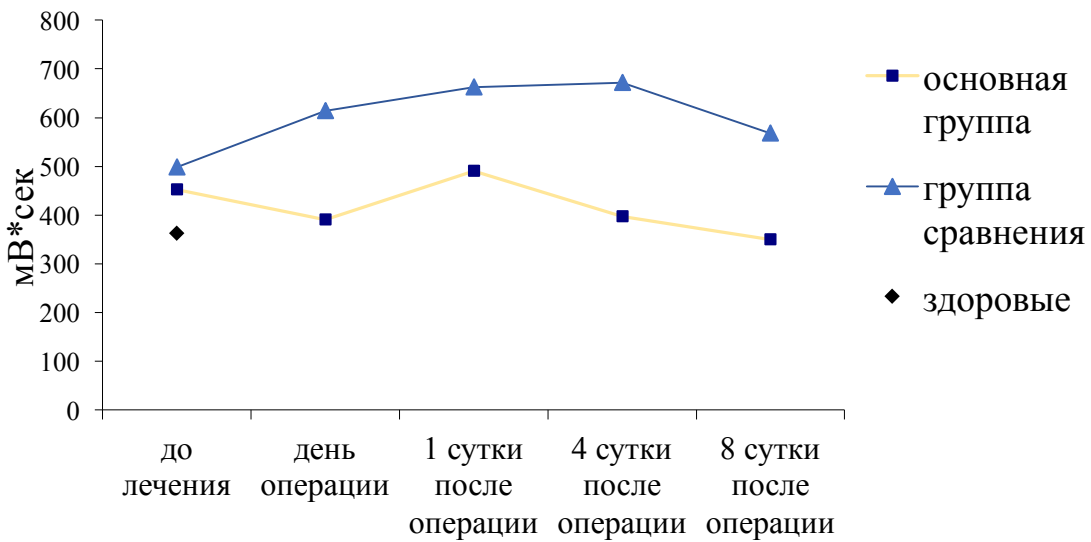


Рисунок 8 - Светосумма (S) в эритроцитах больных колоректальным раком

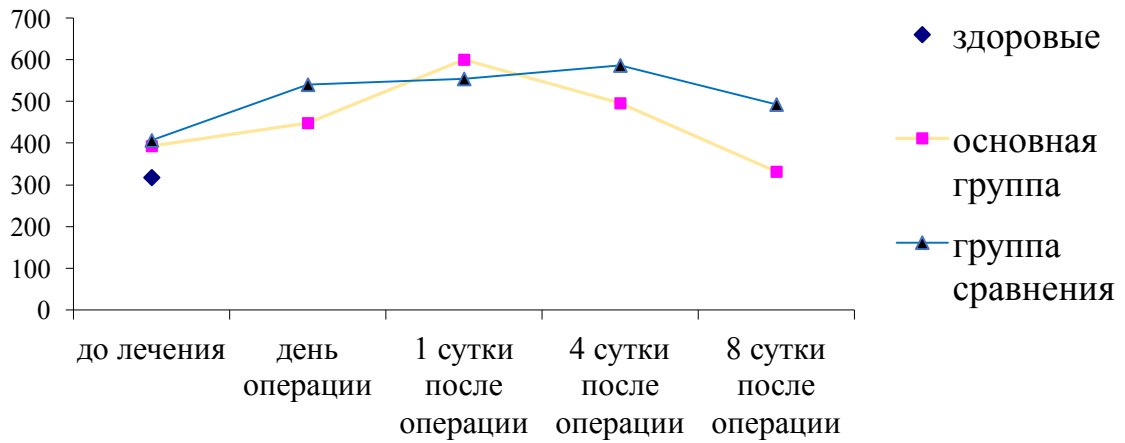


Рисунок 9 – Значения показателя S_{Imax} в эритроцитах больных колоректальным раком

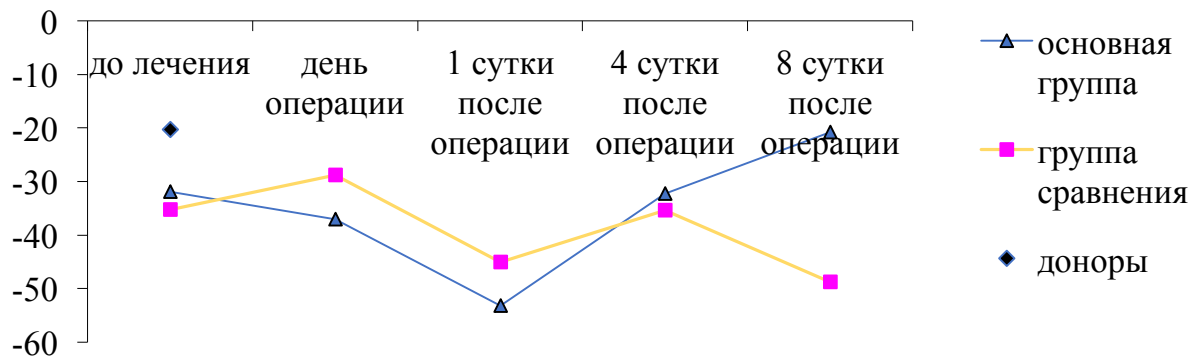


Рисунок 10 - Изменения показателя $tg2$ в эритроцитах больных колоректальным раком

Таким образом, результаты хемилюминесцентного анализа эритроцитов и плазмы крови свидетельствуют, что применение программы оптимизации приводит к достоверно более ранней нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты после операции.

Нами была изучена возможность использования хемилюминесцентного анализа крови для прогнозирования одного из наиболее частых и опасных осложнений послеоперационного периода – несостоятельности межкишечного анастомоза. С этой целью все 78 пациентов, которым проводился хемилюминесцентный анализ крови были ретроспективно разделены на 2 группы.

Пациенты, у которых развилась несостоятельность анастомоза были выделены в группу с осложнениями, остальные пациенты вошли в группу без осложнений.

При изучении показателей хемилюминесценции в плазме крови отмечено, что до операции значения показателей I_{\max} , S , $\text{tg } 2$ значительно отличались от здоровых доноров. В 1 и 4 сутки послеоперационного периода происходило повышение интенсивности хемилюминесценции, однако значения интенсивности вспышки, светосуммы, показателей α , Z и $\text{tg } 2$ в плазме крови в обеих группах больных в течение периода наблюдения статистически значимо не отличались.

В эритроцитах больных в день операции максимальная интенсивность вспышки существенно не отличалась от здоровых доноров (группа с несостоятельностью $p=0,17$, без осложнений $p=0,16$). После операции в эритроцитах больных обеих групп происходило повышение показателя I_{\max} . В группе с несостоятельностью анастомоза в 1-е и 4-е сутки после операции интенсивность вспышки была достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением послеоперационного периода. К 8 суткам послеоперационного периода у больных с неосложненным течением послеоперационного периода происходила нормализация интенсивности вспышки (рисунок 11, таблица 26).

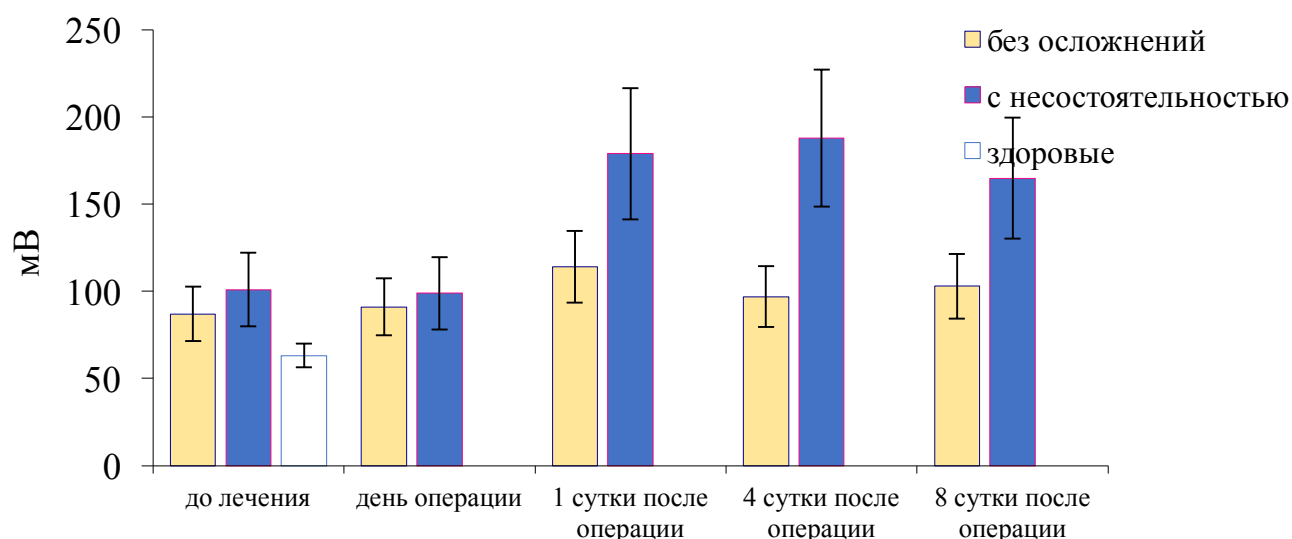


Рисунок 11 - Интенсивность вспышки (I_{\max}) эритроцитов больных колоректальным раком с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

Таблица 26 – Интенсивность вспышки (I_{max} , мВ) в эритроцитах больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

	здоровые (n=11)	пациенты с несостоятельностью анастомоза (n=5)	пациенты без осложнений (n=73)	p*
до лечения	63,2±9	101,3±15	87,8±11	p ₁ =0,048 p ₂ =0,09 p ₃ =0,47
день операции		99,1±24	91,5±17	p ₁ =0,18 p ₂ =0,15 p ₃ =0,8
1 сутки п/о		179±21	114±18	p₁=0,0002 p₂=0,014 p₃=0,02
4 сутки п/о		188±22,4	97±13	p₁=0,0002 p₂=0,04 p₃=0,0007
8 сутки п/о		165±22,3	103,5±23,4	p₁=0,001 p ₂ =0,11 p ₃ =0,06

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий группы с несостоятельностью анастомоза по сравнению с здоровыми,

p₂— достоверность различий группы с неосложненным течением послеоперационного периода по сравнению со здоровыми,

p₃—достоверность различий между изучаемыми группами больных

Светосумма в эритроцитах больных с несостоятельностью анастомоза после операции возрастала и была достоверно выше, чем у здоровых доноров. В 1 день после операции светосумма в эритроцитах больных с несостоятельностью была выше, чем у больных с неосложненным течением послеоперационного периода. К 8 суткам после операции значение светосуммы в эритроцитах больных с

неосложненным течением послеоперационного периода нормализовалось, тогда как в группе больных с несостоятельностью анастомоза оставалось повышенным (таблица 27, рисунок 12).

Таблица 27 — Светосумма (S, мВ*сек) в эритроцитах больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

	здоровые (n=11)	пациенты с несостоятельностью анастомоза (n=5)	пациенты без осложнений (n=73)	p*
до лечения	362±47	497,6±54	451,6±43	p ₁ =0,55 p ₂ =0,7 p ₃ =0,5
день операции		395,6±143,4	501±117,6	p ₁ =0,9 p ₂ =0,58 p ₃ =0,57
1 сутки п/о		737±54	587±51	p₁=0,0001 p₂=0,02 p₃=0,04
4 сутки п/о		799±137	511±110	p₁=0,001 p ₂ =0,2 p ₃ =0,1
8 сутки п/о		688±143	526±122,1	p₁=0,049 p ₂ =0,2 p ₃ =0,4

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий группы с несостоятельностью анастомоза по сравнению с здоровыми,

p₂— достоверность различий группы с неосложненным течением послеоперационного периода по сравнению со здоровыми,

p₃—достоверность различий между изучаемыми группами больных

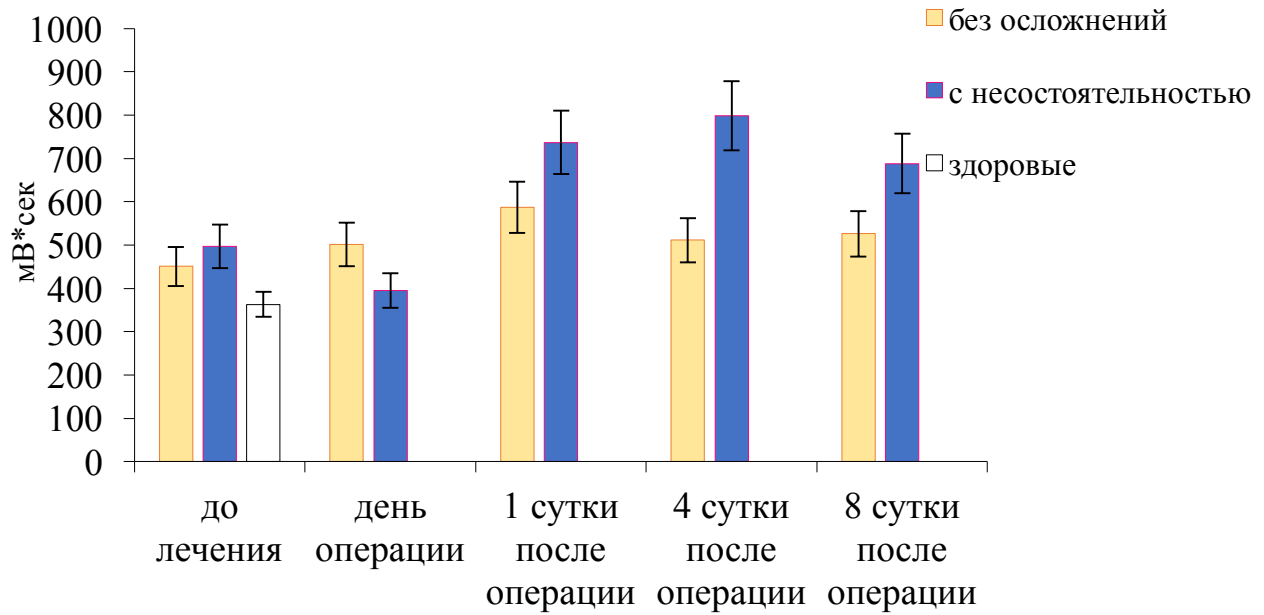


Рисунок 12 - Светосумма (S) эритроцитов больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

До операции показатель tg 2 в эритроцитах больных был ниже, чем у здоровых доноров. Значение показателя tg2 в эритроцитах больных обеих групп снижалось в первые послеоперационные сутки. На 4 сутки после операции в эритроцитах больных с неосложненным течением послеоперационного периода значение tg2 нормализовалось, а у больных с несостоятельностью анастомоза значительно снижалось и не изменялось до 8 суток (таблица 28 и рисунок 13).

Таблица 28 – Значение показателя $tg2$ в эритроцитах больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

	здоровые (n=11)	пациенты с несостоятельностью анастомоза (n=5)	пациенты без осложнений (n=73)	p*
до лечения	-20,3±8,25	-41,3±4,7	-39,73±5,03	p₁=0,045 p₂=0,047 p ₃ =0,8
1 сутки п/о		-45,1±7,9	-59±11,5	p₁=0,049 p₂=0,007 p ₃ =0,32
4 сутки п/о		-49,3±10,3	-27±7,4	p₁=0,047 p ₂ =0,54 p ₃ =0,08
8 сутки п/о		-52,8±12,5	-32,8±11,9	p₁=0,049 p ₂ =0,4 p ₃ =0,25

*- расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁—достоверность различий группы пациентов с несостоятельностью по сравнению с здоровыми,

p₂— достоверность различий группы с неосложненным течением послеоперационного периода по сравнению с здоровыми,

p₃—достоверность различий между изучаемыми группами больных

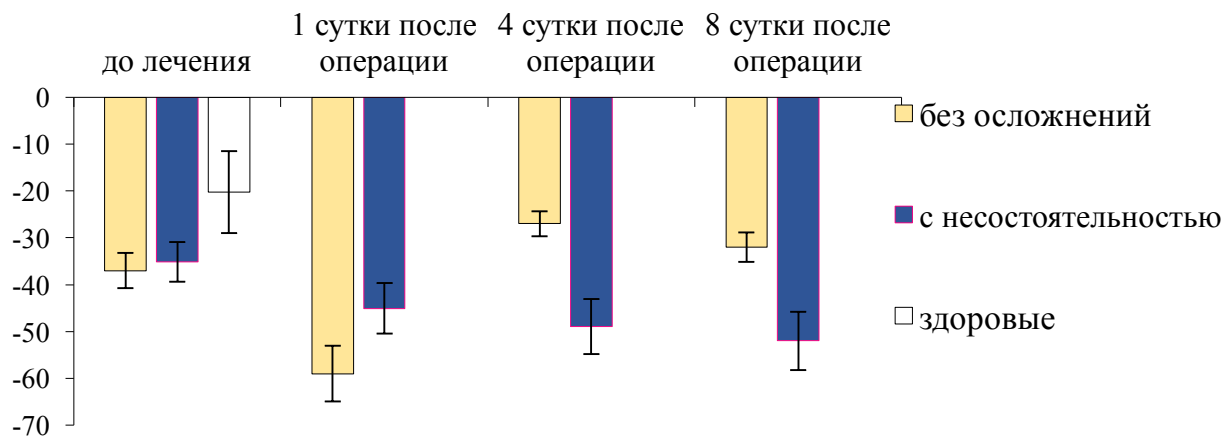


Рисунок 13 - Изменения показателя $tg2$ в эритроцитах больных с несостоятельностью анастомоза и неосложненным течением послеоперационного периода

Нами был разработан способ прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза, основанный на том, что возрастание в эритроцитах интенсивности вспышки (I_{max}) в 1 сутки после операции свыше 160 мВ и светосуммы (S) свыше 700 мВ*сек свидетельствует о высокой вероятности развития несостоятельности анастомоза.

Частота несостоятельности анастомоза среди больных с значением I_{max} в эритроцитах в первые сутки после операции выше 160 мВ и светосуммы (S) более 700 мВ*сек была достоверно выше по сравнению с больными с меньшими значениями данных показателей (точный критерий Фишера 0,00042, $p < 0,05$).

Относительный риск (ОР) развития несостоятельности анастомоза у больных с значением I_{max} в первые сутки после операции выше 160 мВ и светосуммы (S) свыше 700 мВ*сек составил 30,67, границы 95% ДИ выше 1, $p < 0,05$.

Отношение шансов (ОШ) развития несостоятельности анастомоза у больных с значением I_{max} в первые сутки после операции выше 160 мВ и светосуммы (S) свыше 700 мВ*сек по сравнению с больными с меньшим значением данных показателей составило 54,4, границы 95% ДИ выше 1, $p < 0,05$. Специфичность способа составила 94,4%, точность 93,5%, чувствительность 83,3%. Положительная прогностическая значимость теста 55,5%. Отрицательная прогностическая значимость теста составила 98,5%.

3.6 Влияние программы оптимизации на содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде

Содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком до начала лечения достоверно не отличалось от значения данного показателя у здоровых лиц. В первые сутки послеоперационного периода у пациентов обеих групп содержание меди в плазме крови существенно не менялось. К 4 суткам после операции содержание меди в плазме крови больных основной группы изменялось незначительно. В то же время у больных группы сравнения происходило статистически значимое повышение содержания меди по сравнению со здоровыми людьми (таблица 29, рисунок 14).

Таблица 29 – Содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком, мкмоль/л ($M \pm m$)

сроки исследования	здоровые (n=14)	группа сравнения(n=19)	основная группа (n=27)	p*
до лечения	16,61±3,76	23,95±3,3	27,45±7,43	p=0,15 p ₁ =0,2
1 сутки после операции		23,12±3,44	24,27±4,84	p=0,2 p ₁ =0,22
4 сутки после операции		26,4±2,83	21,09±6,66	p=0,04 p ₁ =0,56

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p – достоверность различий группы сравнения и здоровых лиц,

p₁ – достоверность различий основной группы по сравнению со здоровыми

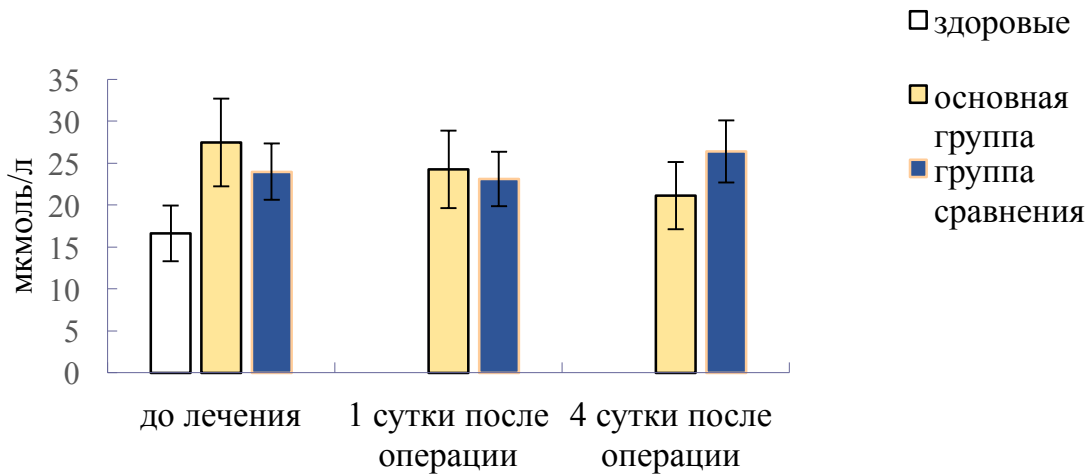


Рисунок 14 - Изменение содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком

Таким образом, у больных неосложненным колоректальным раком до операции не наблюдалось достоверных изменений содержания меди в плазме крови. В послеоперационном периоде у больных группы сравнения происходило повышение содержания меди в плазме крови к 4 суткам. Применение программы оптимизации предотвращало изменения содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком после операции.

Всего среди 46 больных, у которых изучалось содержание меди в плазме крови, в 6 случаях обнаружены метастазы колоректального рака в печени. У этих пациентов было обнаружено достоверное повышение содержания меди в плазме крови— среднее значение $40,8 \pm 3,8$ мкмоль/л, (min 36,38 мкмоль/л). Содержание меди в плазме крови больных без метастазов рака в печени было достоверно ниже и не отличалось от здоровых лиц – $23,95 \pm 4,42$ мкмоль/л.

Для изучения зависимости частоты выявления метастазов КРР 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, имевшими содержание меди до 30 мкмоль/л. Достоверной разницы в частоте выявления метастазов между группами больных с содержанием меди в плазме крови до 30 мкмоль/л и 30-35 мкмоль/л не было ($p > 0,05$). В группе больных с содержанием меди более 35 мкмоль/л метастазы в

печени выявлялись достоверно чаще, чем у больных с содержанием меди до 30 мкмоль/л ($p < 0,001$). Отношение шансов (ОШ) обнаружения метастазов в печени у больных колоректальным раком с содержанием меди в плазме крови выше 35 мкмоль/л по сравнению с пациентами с меньшим содержанием меди составило 114, границы 95% доверительного интервала выше 1. Таким образом, вероятность выявления метастазов в печени у больных колоректальным раком с содержанием меди в плазме крови более 35 мкмоль/л была существенно больше, чем у больных с содержанием меди ниже 30 мкмоль/л.

В послеоперационном периоде существенных колебаний содержания меди у этих больных отмечено не было (рисунок 15).

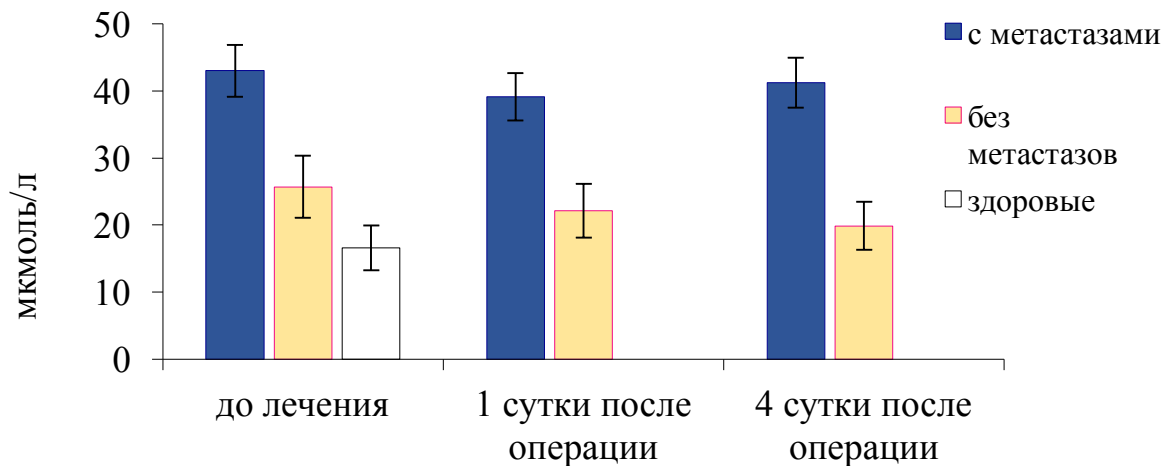


Рисунок 15 - Изменения содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком в послеоперационном периоде

Нами был предложен способ диагностики метастазов колоректального рака в печени, заключающийся в определении у больных с злокачественными новообразованиями толстой кишки до лечения содержания меди в плазме периферической крови. Содержание меди в плазме крови свыше 35 мкмоль/л говорит 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%.

3.7 Влияние программы оптимизации на проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком

Существенных отличий проницаемости мембран эритроцитов больных колоректальным раком до операции от здоровых доноров обнаружить не удалось (рисунок 16). При изучении проницаемости мембран эритроцитов больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде были обнаружены следующие изменения. В 1 и 4 сутки после операции у больных основной группы показатели проницаемости мембран эритроцитов не отличались от здоровых доноров. У больных группы сравнения в эти же сроки наблюдалась тенденция к снижению проницаемости (рисунки 17, 18). Изменения данного показателя после операции были незначительными.

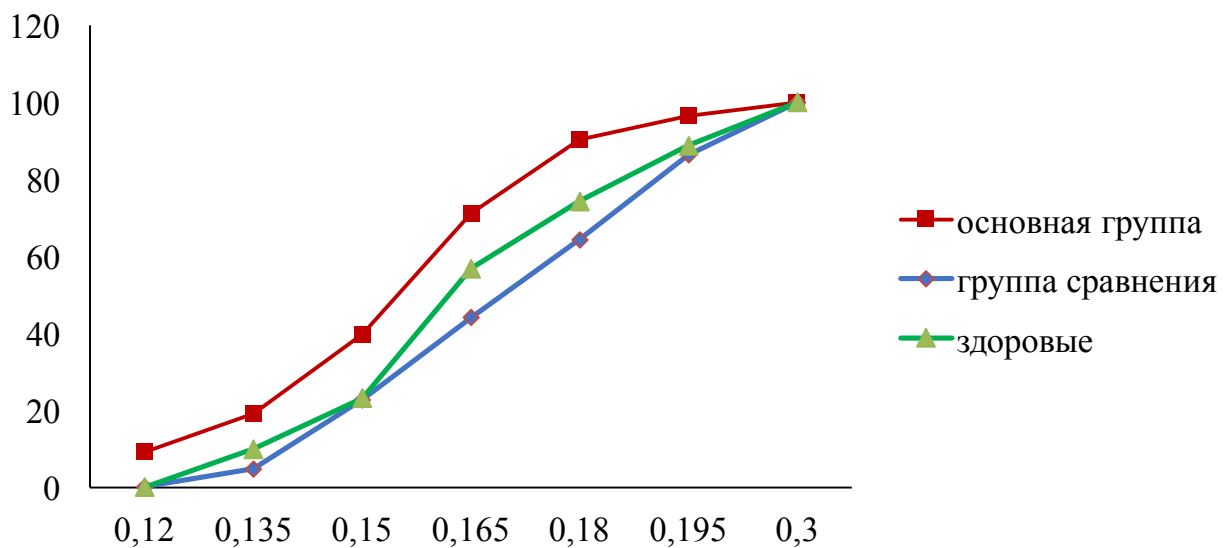


Рисунок 16 - Проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком до начала лечения

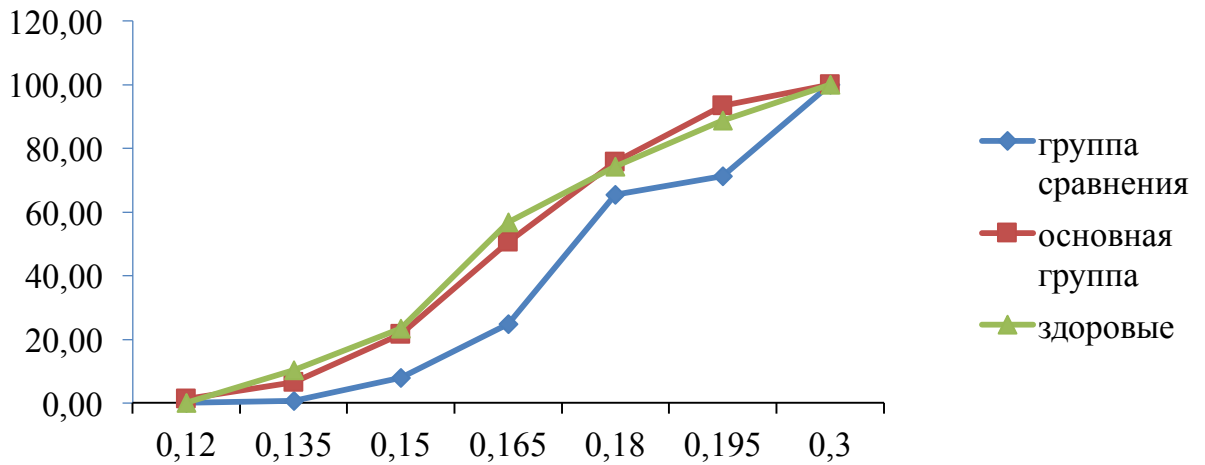


Рисунок 17 - Проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком в 1 сутки после операции

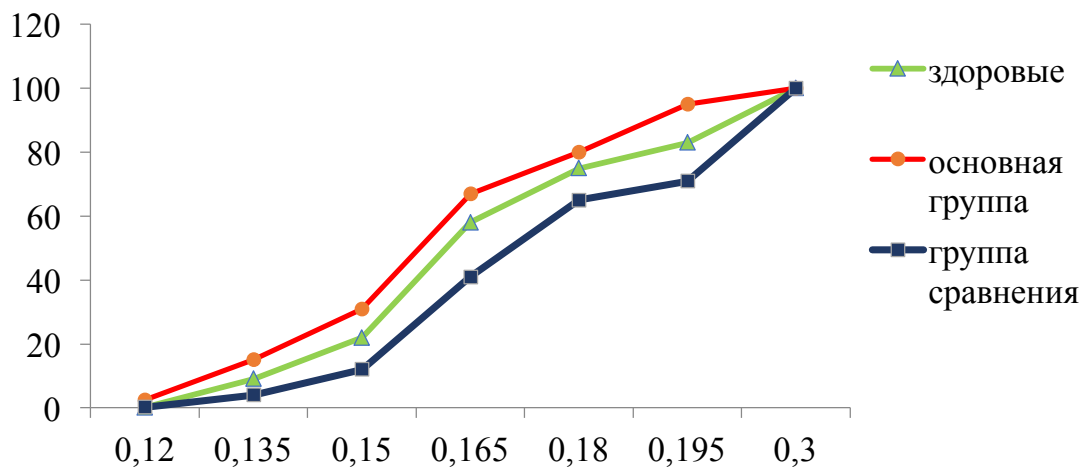


Рисунок 18 - Проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком на 4 сутки послеоперационного периода

Таким образом, применение программы оптимизации не приводило к статистически значимым изменениям проницаемости мембран эритроцитов после операции.

3.8 Влияние программы оптимизации на структуру послеоперационных осложнений.

В группе сравнения было зафиксировано 2 летальных исхода, в основной группе погибла одна больная ($p=0,38$). Во всех случаях причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии. Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 45 больных основной группы, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения – 81 ($p<0,001$). У некоторых пациентов отмечалось сочетание двух и более осложнений. Общее количество осложнений также было меньше в основной группе – 69 и 107 ($p<0,001$).

Раневая инфекция осложнила течение послеоперационного периода 6 больных основной группы и 7 группы сравнения ($p=0,38$). Несостоятельность анастомоза возникла у 10 пациентов основной группы, что составило 5,6% от числа сформированных анастомозов, различия с группой сравнения не существенны — 11 случаев ($p=0,34$). Послеоперационный перитонит развился у 6 больных основной группы, различия с группой сравнения не существенны ($p=0,39$). В основной группе интраабдоминальный абсцесс был выявлен у 2 пациентов, как и в группе сравнения ($p=0,74$). Частота эвентрации в группах существенно не отличалась ($p=0,8$). Ранняя спаечная кишечная непроходимость развилась у 11 больных основной группы, различия с группой сравнения не достоверны ($p=0,43$).

В основной группе паралитическая послеоперационная кишечная непроходимость, подтвержденная рентгенологически и потребовавшая дополнительной инфузионной терапии, назначения прокинетики, антихолинэстеразных препаратов, паранефральной блокады и клизм возникала достоверно реже, чем в группе сравнения—2 и 7 случаев ($p=0,028$). Клинически выраженных стрессовых поражений слизистой оболочки желудка в основной группе больных не было выявлено – различия с группой сравнения статистически значимы ($p=0,018$). Антибиотико-ассоциированный колит развился в раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов основной группы, существенно реже, чем в группе сравнения ($p=0,03$).

Самым частым осложнением в основной группе оказалась задержка мочеиспускания— 15 больных, встречалось достоверно реже, чем группе сравнения ($p < 0,001$). Во всех случаях консервативная терапия привела к восстановлению самостоятельного мочеиспускания. Тромбофлебит вен нижних конечностей не был зафиксирован ни у одного пациента. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 30 и рисунке 19.

Таблица 30 – Структура послеоперационных осложнений

послеоперационное осложнение	группа сравнения (n=200)	основная группа (n=278)	p*
количество больных с осложнениями	81(40,5%)	45(16,2%)	<0,001
количество осложнений	107	69	<0,001
осложненные острые эрозии и язвы желудка и ДПК	4(2%)	0	0,018
задержка мочеиспускания	31(15,5%)	15(5,4%)	<0,001
нагноение раны	7(3,5%)	6(2,15%)	0,38
несостоятельность анастомоза	11(9% от числа анастомозов)	10(5,6% от числа анастомозов)	0,34
спаечная кишечная непроходимость	11(5,5%)	11(4%)	0,43
некроз колостомы или низведенной кишки	10(5%)	7(2,5%)	0,15
парез кишечника	7	2	0,028
тазовый абсцесс, абсцесс брюшной полости	2(1%)	2(0,7%)	0,74
послеоперационный панкреатит	6(3%)	2(0,7%)	0,05
антибиотико-ассоциированный колит	7(3,5%)	2(0,7%)	0,03
перитонит	6(2%)	6(2,1%)	0,39
эвентрация	5(2,5%)	6(2,1%)	0,8

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

p – достоверность различий между сравниваемыми группами больных

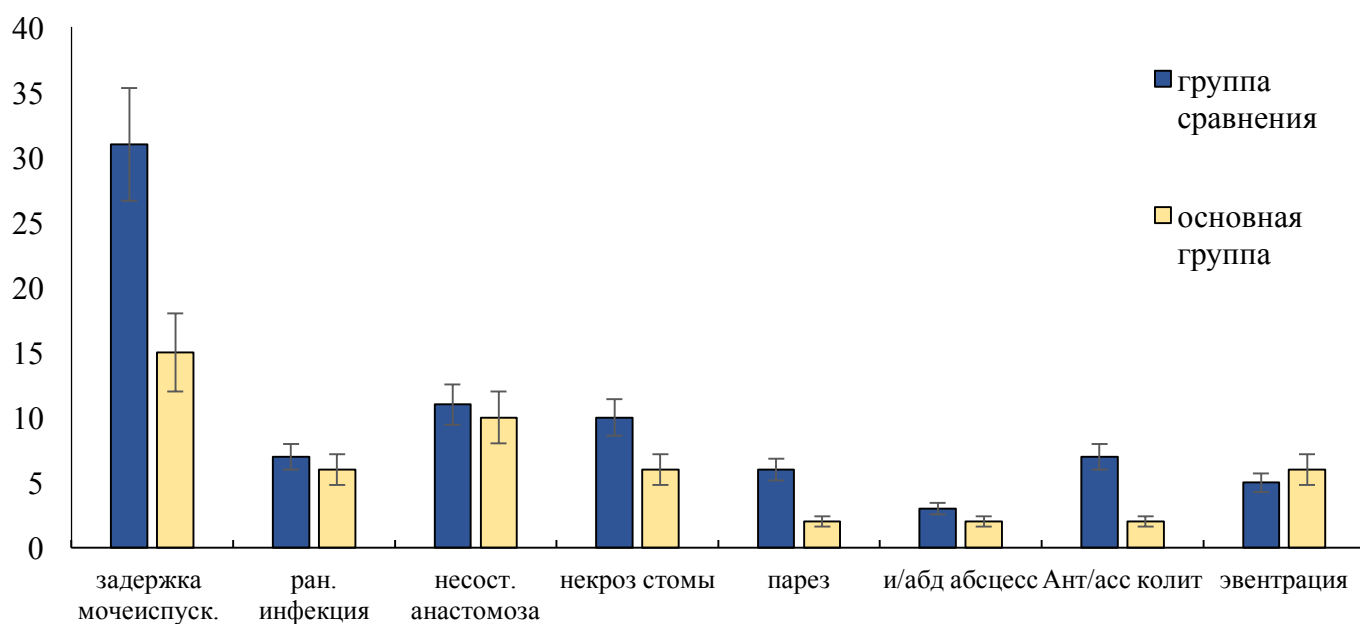


Рисунок 19 - Структура послеоперационных осложнений в основной группе и группе сравнения

При распределении осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo была получена следующая картина (таблица 31).

Таблица 31 – 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	16	0,09
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—различия между группами не достоверны (7 и 6, $p=0,38$).

К осложнениям второй степени были отнесены не потребовавшие оперативного вмешательства случаи задержки мочеиспускания (28 и 15), паралитической кишечной непроходимости (7 и 2) и спаечной непроходимости (4 и 6), а также острый панкреатит (6 и 2), краевой некроз колостомы (2 и 1), стрессовые язвы, осложнившиеся кровотечением (4 и 0), антибиотико-ассоциированный колит (7 и 2).

К осложнениям 3а степени отнесли случаи задержки мочеиспускания, потребовавшие операции под СМА (3 и 0), случаи несостоятельности анастомоза (5 и 3) и некроза низведенной кишки и колостомы (5 и 4), не потребовавшие релапаротомии.

К 3б степени были отнесены случаи несостоятельности анастомоза, в том числе приведшие к развитию перитонита и потребовавшие релапаротомии (1 и 1), случаи некроза низведенной кишки и колостомы, потребовавшие релапаротомии (5 и 3), случаи спаечной непроходимости (7 и 5), абсцессы брюшной полости и таза (2 и 2), эвентрации (5 и 5).

К 4а степени были отнесены случаи тяжелого перитонита, в том числе вызванные несостоятельностью анастомоза (5 и 5), рецидивной эвентрации (2 и 1), потребовавшие лечения в условиях отделения реанимации.

Осложнения 1, 3б и 4а встречались в обеих группах с одинаковой частотой, разница между группами оказалась не достоверной. Осложнения 2 и 3а степени встречались достоверно реже в основной группе.

Таким образом, применение программы оптимизации привело к достоверному снижению частоты послеоперационных осложнений, в основном за счет осложнений 2 и 3а степени.

3.9 Влияние программы оптимизации на сроки достижения готовности к выписке

Фактический послеоперационный койко-день в группах не отличался – $10,9 \pm 4,2$ и $12,2 \pm 3,7$ сут, $p=0,8$. Средний расчетный срок достижения готовности к выписке со дня операции в основной группе составил $6,1 \pm 1,1$ сут, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения— $9,4 \pm 1,1$. Большинство из изученных критериев готовности к выписке достигались больными основной группы достоверно раньше. Сроки достижения готовности к выписке по предложенным критериям приведены в таблице 32.

Таблица 32 – Сроки достижения критериев готовности к выписке после операции

критерии готовности к выписке	основная группа	группа сравнения	p*
отсутствие жалоб	$4,6 \pm 1,3$	$9,3 \pm 2$	0,04
потребность в парентеральных анальгетиках	$4,3 \pm 0,7$	$7,2 \pm 1,3$	0,046
самообслуживание	$3,1 \pm 1,1$	$6,6 \pm 0,6$	0,005
переносимость энтерального питания	$2,3 \pm 0,4$	$3,8 \pm 1,6$	0,36
дефекация	$3,7 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,5$	0,04
мочеиспускание	$1,1 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,9$	0,047
потребность в перевязках	$3,1 \pm 1,1$	$7,4 \pm 1,7$	0,03
согласие на выписку	$5,6 \pm 0,8$	$9,8 \pm 1,9$	0,04
нормализация температуры тела	$2,7 \pm 1,1$	$2,4 \pm 0,6$	0,8
срок достижения последнего из критериев	$6,1 \pm 1,1$	$9,4 \pm 1,1$	0,03

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента,

p—достоверность различий между группой сравнения и основной группой

Учитывая неоднородность изучаемых групп больных было решено условно разделить больных на подгруппы в соответствии с объемом перенесенной операции и проанализировать сроки достижения готовности в этих подгруппах (таблица 33).

Таблица 33 – Сроки достижения готовности к выписке в зависимости от объема перенесенной операции (по последнему достигнутому критерию)

объем операции	основная группа	группа сравнения	p
сигмоидэктомия	5,5±0,8	8,4±1,2	0,048
правосторонняя гемиколэктомия	5,0±0,6	7,7±1,1	0,04
левосторонняя гемиколэктомия	5,9±0,8	9,2±1,8	0,1
БАРПК колостомой	с 6,3±0,8	12,2±0,9	<0,001
ПРПК колостомой	с 5,7±1,1	9,3±1,4	0,04
ПРПК анастомозом	с 5,4±1,1	8,7±1,2	0,045
БПЭПК	8,0±0,9	11,0±1,9	0,16
комбинированные операции	6,1±0,9	11,5±1,5	0,005

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p—достоверность различий между группой сравнения и основной группой

Пациенты основной группы вне зависимости от объема операции достигали готовности к выписке раньше. Разница оказалась недостоверной только для больных, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки и левостороннюю гемиколэктомию. Это связано с высокой частотой

несостоятельности раны промежности и необходимостью перевязок в течение длительного времени, а также сложностью обучения больных навыкам ухода за стомой. Обращает внимание, что самые короткие сроки достижения готовности к выписке в обеих группах наблюдались после правосторонней гемиколэктомии. Формирование кишечной стомы не приводило к существенному удлинению расчетных сроков лечения. Пациенты основной группы несмотря на наличие стомы раньше были готовы к самообслуживанию и быстрее достигали готовности к выписке.

Таким образом, использование программы оптимизации привело к значимому сокращению сроков достижения готовности к выписке из стационара.

Глава 4. Оценка эффективности лапароскопических технологий в программе оптимизации

Для оценки эффективности и безопасности лапароскопических технологий в рамках программы оптимизации проведено сравнение результатов лечения двух подгрупп основной группы и группы сравнения. Пациенты «лапароскопической» подгруппы основной группы были оперированы с использованием видеолапароскопических технологий—97 больных. Остальные 181 были оперированы открыто и составили «открытую» подгруппу. По возрасту, полу, объему операции, количеству сформированных анастомозов сравниваемые группы больных существенно не отличались (таблица 34). Комбинированная анестезия была использована только в «открытой» подгруппе – в 22 случаях эндотрахеальный наркоз в сочетании с эпидуральной анестезией.

Средняя продолжительность операции в «лапароскопической» подгруппе составила $3,26 \pm 0,66$ часа и не отличалась от «открытой» подгруппы – $3,21 \pm 0,72$ часа ($p_1=0,95$). Средняя кровопотеря в «лапароскопической» подгруппе составила $146,8 \pm 59,8$ мл, достоверно не отличалась от «открытой» – $300,7 \pm 98$ мл ($p_1=0,27$), но была достоверно ниже, чем в группе сравнения— $437,2 \pm 133$ ($p_2=0,047$). Объем интраоперационной инфузии составил в подгруппах $2879,5 \pm 518$ мл и $3151,6 \pm 557$ мл ($p_1=0,6$). При этом диурез за время операции составил $387,5 \pm 234$ мл и $327,9 \pm 187,5$ мл ($p_1=0,8$). Почасовой диурез за время операции составил в подгруппах $118,8 \pm 42$ мл\час и $100,5 \pm 37$ мл\час ($p_1=0,75$), в группе сравнения $88,3 \pm 67$ мл\час ($p_2=0,56$, $p_3=0,7$). Активизация больных в обеих подгруппах производилась в одинаковом объеме и в одно время – $1,0 \pm 0,0$ и $1,03 \pm 0,1$ ($p_1=0,76$), в обеих подгруппах достоверно раньше, чем в группе сравнения— $2,67 \pm 0,53$ суток ($p_2=0,002$, $p_3=0,003$).

Таблица 34 – Характеристика больных основной группы и группы сравнения

характеристика пациента	основная группа		группа сравнения, n=200
	подгруппа «лапароскопическая», n=97	подгруппа «открытая» n=181	
возраст	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

Дренирование брюшной полости (малого таза) выполнено у 62 больных «лапароскопической» подгруппы, достоверно реже, чем в «открытой» ($p_1 < 0,001$) и группе сравнения ($p_2 < 0,001$). Удаление дренажей из брюшной полости у больных

«лапароскопической» подгруппы происходило достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2=0,02$). Аспирационные дренажи в полости малого таза после брюшнопромежностной экстирпации прямой кишки и интерсфинктерной ультранизкой передней резекции в связи с особенностями тактики оставляются на более длительный период и поэтому при подсчете средних сроков удаления дренажей не учитывались—всего 46 пациентов в основной группе.

Срок удаления катетера из мочевого пузыря в «лапароскопической» подгруппе был достоверно меньше, чем в «открытой» и группе сравнения ($p_1=0,29$ и $p_2=0,02$). В «открытой» подгруппе у 8 пациентов была выполнена резекция мочевого пузыря и потребовалась длительная катетеризация мочевого пузыря—до 10 суток.

Объем инфузионной терапии в течение дня операции и первого послеоперационного дня достоверно не отличались, как и диурез в течение этого периода времени. В течение второго дня после операции объем инфузии в «лапароскопической» подгруппе был достоверно ниже, чем в группе сравнения (таблица 35). Анальгезия в раннем послеоперационном периоде с применением наркотических анальгетиков—только в течение первых 16 часов после операции (во время пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии). После этого анальгезия только НПВС. Больные обеих подгрупп основной группы достоверно раньше начинали прием жидкости ($p_2=0,012$ и $p_3=0,04$) и кормление после операции по сравнению с больными группы сравнения ($p_2=0,007$ и $p_3=0,008$).

Сроки первого отхождения газов и первой дефекации в подгруппах основной группы не отличались – $2,13\pm 0,6$ и $2,74\pm 0,81$ ($p_1=0,54$) и $3,21\pm 0,8$ и $4,29\pm 1,2$ ($p_1=0,45$) суток после операции. В лапароскопической подгруппе первое отхождение газов и первая дефекация происходили достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2=0,03$ и $p_2=0,027$). Основные показатели течения раннего послеоперационного периода у больных основной группы и группы сравнения представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Основные показатели течения раннего послеоперационного периода

изученные показатели	основная группа		группа сравнения	p ₁ p ₂ p ₃
	«лапароскопическая»	«открытая» подгруппа		
объем инфузионной терапии за п/о день 0, мл	2091±337	2126,5±361	2098±316	0,94 0,98 0,95
объем инфузионной терапии за п/о день 1, мл	1610,7±220	1635,5±305	2007,6±217,6	0,94 0,2 0,32
объем инфузионной терапии за п/о день 2, мл	967±299	1132±392,7	1898,7±293	0,68 0,03 0,12
почасовой диурез за время операции, мл/ч	118,6±42	100,5±37	88,3±67	0,75 0,7 0,85
диурез за день 0, мл	2250±820	1688±643	1710±466	0,59 0,57 0,97
первое отхождение газов, сут	2,13±0,6	2,74±0,8	3,8±0,5	0,54 0,03 0,26
первая дефекация, сут	3,21±0,8	4,29±1,2	5,3±0,5	0,45 0,027 0,44
срок удаления дренажа из брюшной полости	0,9±0,2	1,12±0,36	2,2±0,5	0,59 0,02 0,08
срок удаление катетера из мочевого пузыря	1,0	1,26±0,25	1,3±0,13	0,29 0,02 0,88
срок приема жидкости после операции	1,05±0,1	1,13±0,23	1,99±0,36	0,75 0,012 0,04
срок начала энтерального питания	1,99±0,1	2,24±0,4	3,3±0,47	0,54 0,007 0,008
срок активизации	1,0±0,0	1,03±0,1	2,67±0,53	0,76 0,002 0,003

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p₁ – достоверность различий между подгруппами основной группы, p₂- достоверность различий между лапароскопической подгруппой и группой сравнения, p₃- достоверность различий между открытой подгруппой и группой сравнения.

Был зафиксирован 1 летальный исход после лапароскопической операции, 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, достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p_2<0,001$). В «открытой» подгруппе осложненное течение послеоперационного периода зафиксировано у 33 больных, также значительно меньше, чем в группе сравнения ($p_3<0,001$). Разница между подгруппами основной группы 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» ($p_1=0,32$). В 6 случаях развилась несостоятельность низкого колоректального или колоанального анастомоза, защищенного превентивной колостомой. У 4 из них тяжелых последствий в виде перитонита или абсцесса малого таза или перитонита не наступило, проводилась только консервативная терапия. 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. В одном случае был обусловлен несостоятельностью анастомоза. У второго пациента после лапароскопической левосторонней гемиколэктомии развился гнойный оментит, который и стал причиной развития вялотекущего послеоперационного перитонита. Частота послеоперационного перитонита в «открытой» подгруппе и группе сравнения достоверно не отличались от «лапароскопической» подгруппы ($p_2=0,76$ и $p_3=0,9$). Интраабдоминальные абсцессы, послеоперационный панкреатит, эвентрация встречались с одинаковой частотой в изучаемых группах (таблица 36).

Ранняя спаечная кишечная непроходимость отмечена у 11 больных «открытой» подгруппы и 11 пациентов группы сравнения— достоверно чаще, чем

в «лапароскопической» подгруппе, где не было зафиксировано ни одного случая ($p_1=0,04$ 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 ($p_3=0,046$).

Клинически выраженных 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 ($p_1=0,24$, $p_2=0,48$, $p_3=0,5$). В 2 случаях консервативная терапия оказалась безуспешной, потребовалась ревизия анастомоза, гемостаз. Тяжелый антибиотико-ассоциированный колит развился в раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов «открытой» подгруппы и 7 пациентов группы сравнения—различия между группами были не достоверными. Задержка мочеиспускания значительно реже возникала у больных обеих подгрупп основной группы. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 36 и рисунке 20.

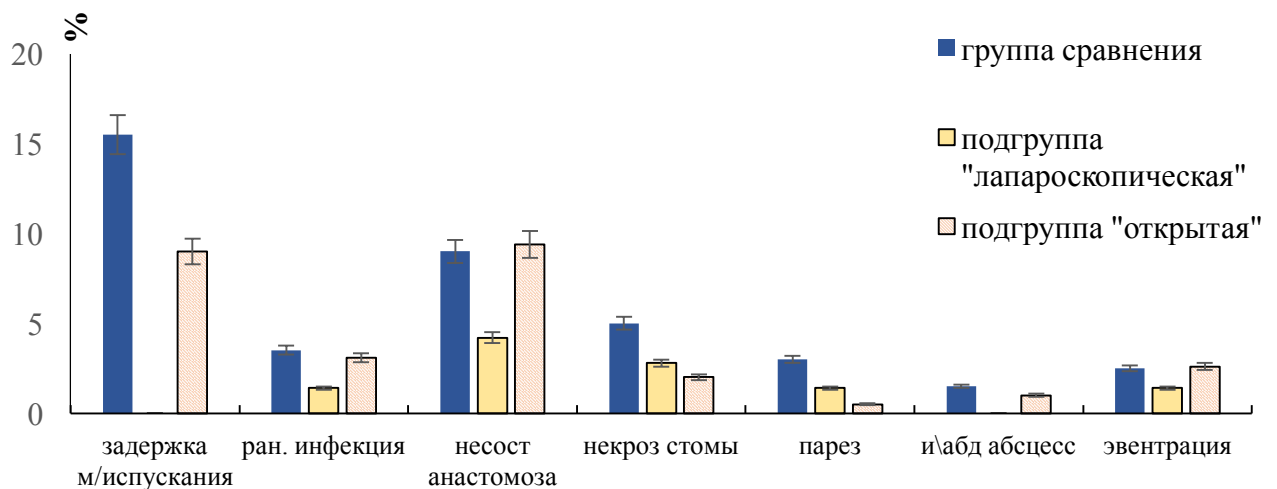


Рисунок 20 - Структура послеоперационных осложнений в изучаемых группах больных

Таблица 36 – Структура послеоперационных осложнений

послеоперационные осложнения	основная группа		группа сравнения	p ₁ , p ₂ p ₃
	подгруппа «лапароскопическая»	подгруппа «открытая»		
осложненные острые эрозии и язвы желудка и ДПК	0	0	4	-, 0,16 0,056
задержка мочеиспускания	0	15	31	0,004, <0,001 0,031
нагноение раны	1	5	7	0,34, 0,22 0,68
несостоятельность анастомоза	2	8	11	0,32, 0,18 0,6
спаечная кишечная непроходимость	0	11	11	0,04, 0,036 0,99
некроз колостомы или низведенной кишки	2	5	10	0,72, 0,23 0,26
парез кишечника	1	1	6	0,48, 0,22 0,046
тазовый абсцесс, абсцесс брюшной полости	0	2	2	0,3, 0,28 0,9
послеоперационный панкреатит	0	2	6	0,2, 0,125 0,5
антибиотико-ассоциированный колит	0	2	7	0,3, 0,12 0,09
перитонит	2	4	4	0,76, 0,76 0,9
эвентрация	1	5	5	0,54, 0,53 0,9

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

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

При распределении осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo была получена следующая картина (таблица 37).

Таблица 37 – 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		p*
		«лапаро- скопическая» 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 различий между подгруппами основной группы, p₂- достоверность различий между «лапароскопической» подгруппой и группой сравнения, p₃- достоверность различий между «открытой» подгруппой и группой сравнения.

Применение лапароскопических технологий привело к снижению частоты послеоперационных осложнений в основном за счет осложнений 2 степени.

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

способствовало сокращению сроков достижения готовности к выписке, хотя разница с «открытой» подгруппой была не значительной.

Изучено влияние видеолапароскопических технологий на содержание железа, меди, лактата в плазме крови больных колоректальным раком и проницаемости мембран эритроцитов после операции. До начала лечения содержание железа в плазме крови больных и здоровых доноров достоверно не отличалось. В обеих подгруппах основной группы не происходило существенных изменений содержания железа в плазме крови и в первые и 4 сутки после операции. В группе сравнения в первые сутки после операции содержание железа в плазме крови достоверно снижалось и оставалось сниженным к 4 суткам послеоперационного периода (таблица 38, рисунок 21).

Таблица 38 – Содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком, мкмоль/л ($M \pm m$)

сроки исследования	здоровые (n=10)	группа сравнения n=19	основная группа		p*
			«лапароскопическая» подгруппа (n=12)	открытая подгруппа (n=10)	
до лечения	21,18±3,39	20,16±4,15	24,01±6,3	21,67±3,64	p ₁ =0,8 p ₂ =0,68 p ₃ =0,92 p ₄ =0,75
1 сутки после операции		10,12±3,03	17,87±2,49	16,46±4,43	p₁=0,02 p ₂ =0,44 p ₃ =0,4 p ₄ =0,78
4 сутки после операции		8,81±2,6	17,52±6,58	15,58±4,91	p₁=0,006 p ₂ =0,62 p ₃ =0,36 p ₄ =0,8

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента,

p₁—достоверность различий группы сравнения по сравнению с здоровыми, p₂—достоверность различий лапароскопической подгруппы по сравнению со здоровыми, p₃—достоверность различий между открытой подгруппой и здоровыми, p₄— достоверность различий между подгруппами основной группы

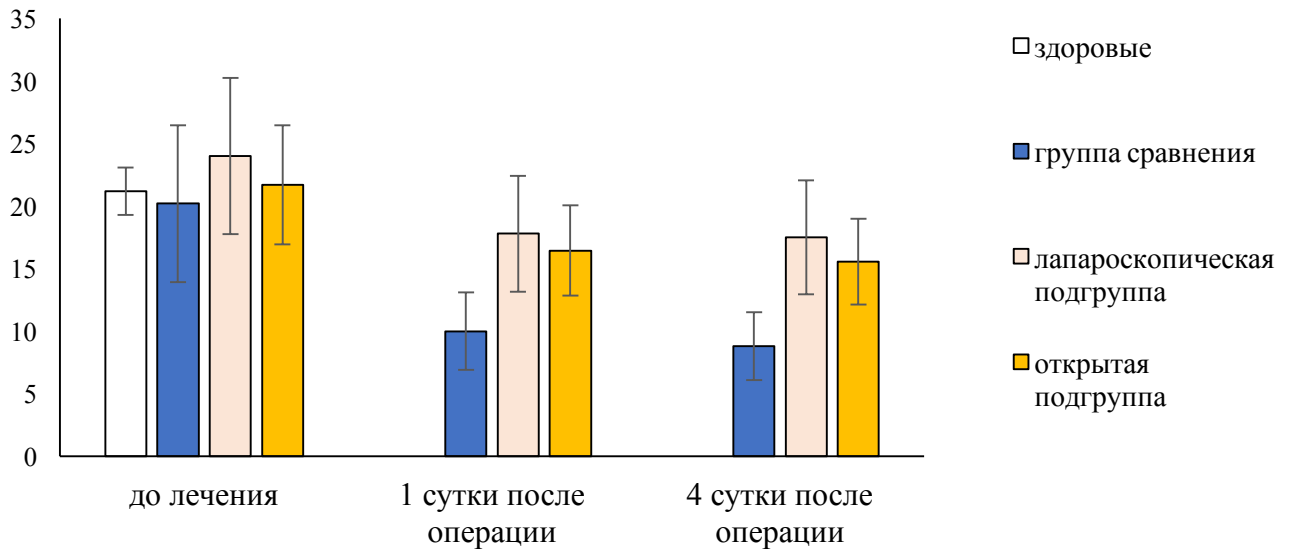


Рисунок 21 - Содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде

Содержание лактата в плазме крови больных обеих подгрупп основной группы достоверно не отличалось в 1 и 4 сутки после операции и было существенно ниже, чем у больных группы сравнения (рисунок 22, таблица 39).

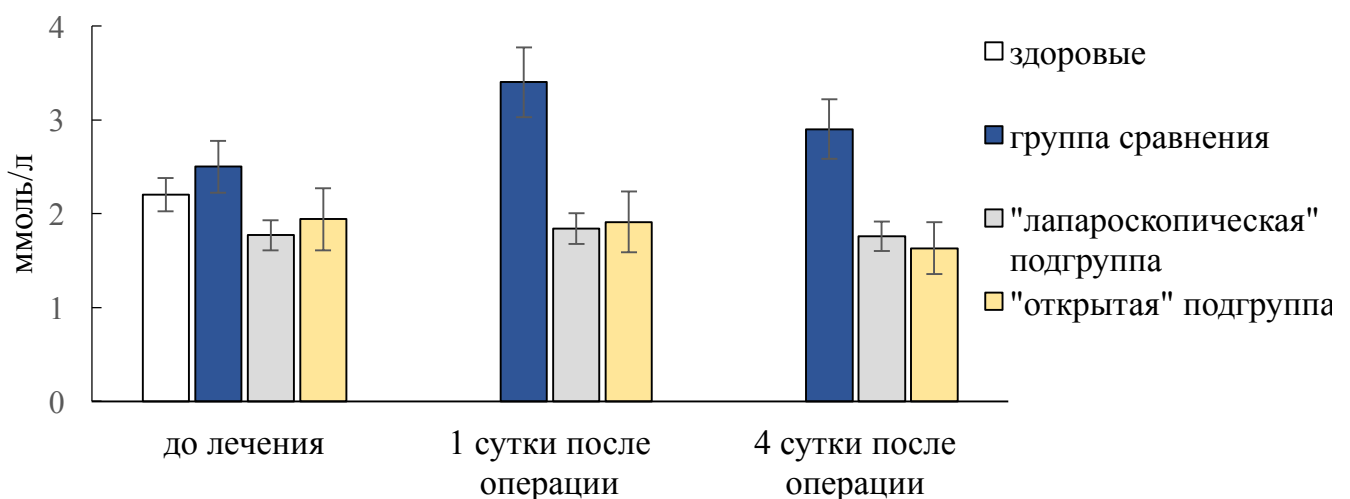


Рисунок 22 - Содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком до операции и в раннем послеоперационном периоде

Таблица 39 – Содержание лактата (ммоль\л) в плазме крови больных ($M \pm m$)

Исследуемая группа больных	Сроки исследования		
	до лечения	1 сутки после операции	4 сутки после операции
здоровые (n=15)	2,22±0,39	-	-
больные группы сравнения (n=45)	2,54±0,27	3,47±0,48	2,98±0,34
p_1^*	0,5	0,049	0,14
«открытая» подгруппа основной группы (n=17)	1,94±0,58	1,91±0,45	1,63±0,31
p_1^*	0,7	0,6	0,25
p_2^*	0,35	0,02	0,004
«лапароскопическая» подгруппа основной группы (n=8)	1,77±0,47	1,84±0,51	1,76±0,35
p_1^*	0,46	0,55	0,38
p_2^*	0,16	0,2	0,015
p_3^*	0,8	0,9	0,78

*-расчет значения p производился при помощи t -теста Стьюдента

p_1 — достоверность различий по сравнению с здоровыми, p_2 —достоверность различий между подгруппами основной группы и группой сравнения, p_3 —достоверность различий между подгруппами основной группы

При изучении содержания меди в плазме крови больных до операции существенных отличий от контроля не было выявлено. В первые сутки после операции не выявлено существенных изменений содержания меди в плазме крови больных всех групп. На 4 сутки у больных группы сравнения наблюдалось достоверное повышение содержания меди в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами. В обеих подгруппах основной группы достоверных изменений содержания меди не было зафиксировано. В подгруппе 1 наблюдалась тенденция к

снижению содержания меди, однако разница была статистически не значимой (таблица 40, рисунок 23).

Таблица 40 – Содержание меди в плазме крови больных колоректальным раком в послеоперационном периоде, мкмоль/л ($M \pm m$)

сроки исследования	здоровые (n=14)	группа сравнения n=19	основная группа		p*
			«лапароскопическая» подгруппа (n=14)	открытая подгруппа (n=13)	
до лечения	16,6±3,76	23,95±3,3	26,13±8,43	29,02±7,1	p ₁ =0,15
					p ₂ =0,3
					p ₃ =0,13
					p ₄ =0,8
1 сутки после операции		23,12±3,44	23,55±6,42	25,76±4,25	p ₁ =0,2
					p ₂ =0,36
					p ₃ =0,12
					p ₄ =0,77
4 сутки после операции		26,4±2,83	18,81±6,19	24,66±6,83	p₁=0,04
					p ₂ =0,76
					p ₃ =0,3
					p ₄ =0,5

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента,

p₁—достоверность различий группы сравнения по сравнению с здоровыми, p₂—достоверность различий лапароскопической подгруппы по сравнению со здоровыми, p₃—достоверность различий между открытой подгруппой и здоровыми, p₄— достоверность различий между подгруппами основной группы

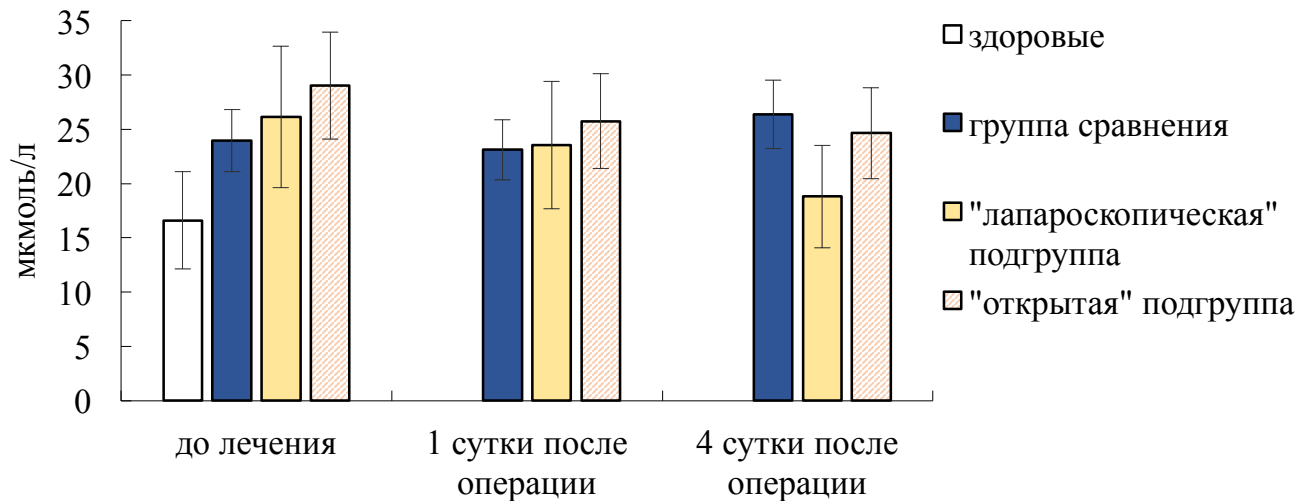


Рисунок 23 - Изменение содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде

Применение лапароскопических технологий не оказало существенного влияния на проницаемость мембран эритроцитов в 1 и 4 сутки послеоперационного периода—показатели проницаемости мембран эритроцитов больных колоректальным раком основной группы вне зависимости от выбранного доступа изменялись однонаправленно (рисунки 24 и 25).

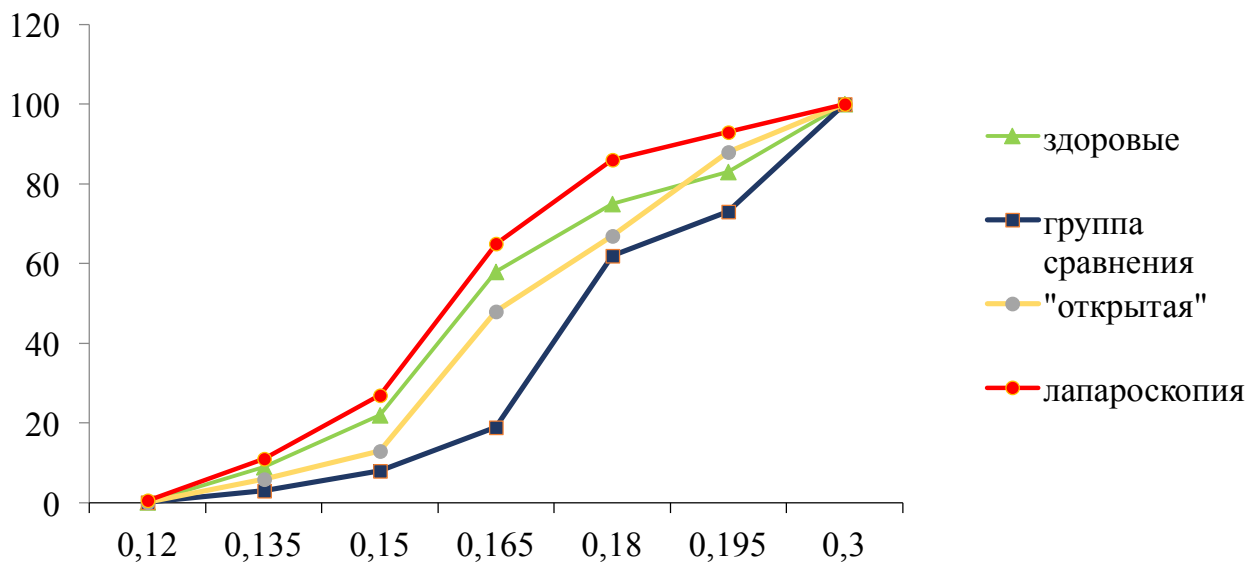


Рисунок 24 - Проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком в 1 сутки после операции

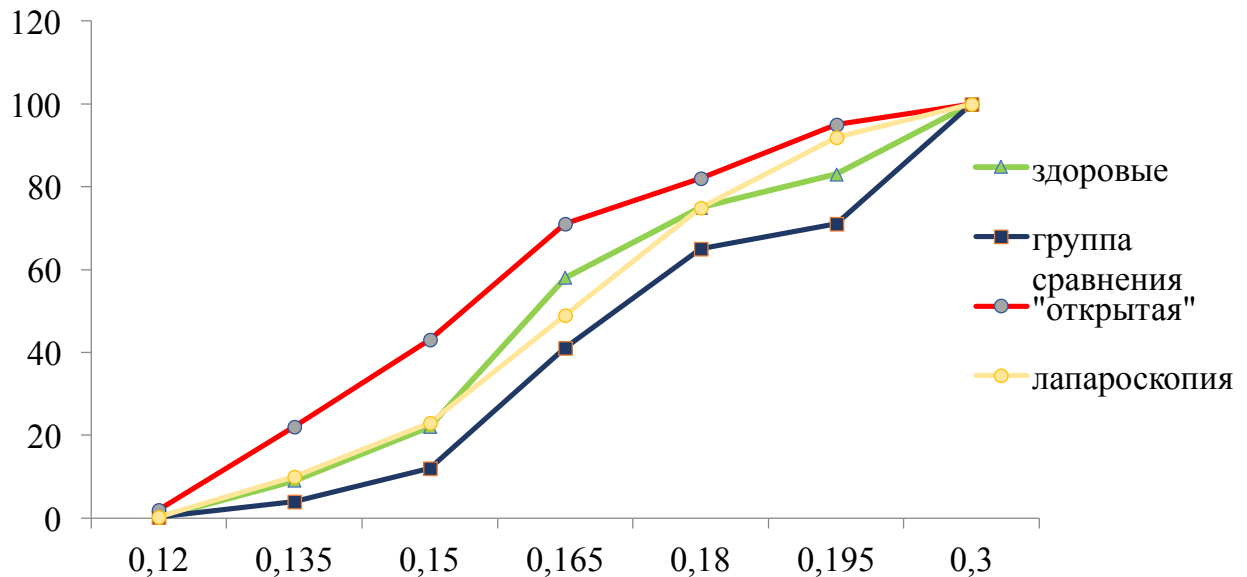


Рисунок 25 - Проницаемость мембран эритроцитов больных колоректальным раком в 4 сутки после операции

Таким образом, включение лапароскопических технологий в программу оптимизации не оказало значимого влияния на изученные показатели течения послеоперационного периода, но привело к существенному снижению частоты послеоперационных осложнений в основном 2 степени по классификации Clavien-Dindo, а также способствовало незначительному сокращению сроков достижения готовности к выписке.

Применение лапароскопических технологий и связанных с этим длительного пневмоперитонеума и пребывания в положении Тренделенбурга не привели к повышению содержания лактата и не вызвали существенных изменений содержания железа и меди в плазме крови больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде.

Глава 5. Оценка эффективности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы

Для оценки эффективности и безопасности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы мы отдельно проанализировали результаты лечения пациентов старше 70 лет. Всего в наблюдаемых группах больных таких было 181. В группе сравнения 71 пациент, остальные 110 в основной группе. Средний возраст этих больных в основной группе составил $76,3 \pm 3,35$ лет, в группе сравнения $75,4 \pm 3,34$ лет ($p=0,86$). Характеристика сравниваемых групп пациентов представлена в таблице 41.

Таблица 41 – Характеристика больных старшей возрастной группы

	основная группа (110)	группа сравнения (71)	p*
пол (муж/жен)	45/65	37/34	
правосторонняя гемиколэктомия	15	5	0,17
резекция поперечно-ободочной кишки	0	1	0,2
левосторонняя гемиколэктомия	5	5	0,47
сигмоидэктомия	17	9	0,6
колэктомия	0	1	0,2
комбинированные операции	8	3	0,4
передняя резекция прямой кишки	46	32	0,66
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	19	15	0,5
количество анастомозов	61	31	0,12

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

p—значимость различий между группой сравнения и основной группой

Продолжительность операций в группе сравнения и основной группе достоверно не отличалась – 174 ± 48 мин vs 186 ± 42 мин ($p=0,85$). Интраоперационная кровопотеря в группе сравнения составила $433,1 \pm 258$ ml и была незначительно выше, чем в основной группе – $239,4 \pm 109$ ml ($p=0,49$). Объем инфузии во время операции, в течение дня после операции и первых послеоперационных суток достоверно не отличался (таблица 42). В течение вторых суток после операции объем инфузионной терапии был значительно меньше в основной группе— 990 ± 334 мл и 1906 ± 315 мл ($p=0,047$). При этом почасовой диурез во время операции и в течение дня операции достоверно не отличался.

Сроки начала приема жидкости и энтерального питания были достоверно меньше в основной группе: $1,3 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,4$ ($p=0,047$), $2,1 \pm 0,5$ и $3,4 \pm 0,4$ ($p=0,04$). Явления синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, задержавшие начало энтерального питания отмечались у 2 пациентов группы сравнения и у одного пациента в основной.

Сроки восстановления моторной функции кишечника достоверно не отличались – первое отхождение газов происходило через $2,2 \pm 0,5$ и $3,7 \pm 0,83$ сут ($p=0,12$), первая дефекация $3,57 \pm 0,8$ сутки и $6,05 \pm 1,16$ сутки ($p=0,1$). Активизация больных происходила достоверно раньше в основной группе – $1,2 \pm 0,3$ и $2,2 \pm 0,3$ ($p=0,02$). Основные показатели течения раннего послеоперационного периода представлены в таблице 42.

Возраст не оказал существенного влияния на сроки выписки из стационара – фактический послеоперационный койко-день составил в группе сравнения $12,2 \pm 3,7$ суток для всей группы, $12,6 \pm 4,8$ для больных старше 70 лет ($p=0,94$). В основной группе $10,9 \pm 4,2$ и $11 \pm 4,3$ суток соответственно ($p=0,98$). Расчетный срок достижения готовности к выписке в группе сравнения $9,4 \pm 1,2$ суток, в основной был значительно меньше – $5,8 \pm 1,3$ суток ($p=0,04$).

Таблица 42 – Показатели течения раннего послеоперационного периода у больных старшей возрастной группы

	основная группа (n=110)	группа сравнения (n=71)	p
объем инфузионной терапии за время операции, мл	2946,9±474	3000,3±597	0,94
объем инфузионной терапии послеоперационный день 0, мл	2060,7±316	2079±314	0,96
объем инфузионной терапии за послеоперационный день 1, мл	1536±282	2013,6±256	0,2
объем инфузионной терапии за послеоперационный день 2, мл	990±334	1906±315	0,047
почасовой диурез за время операции, мл\ч	124,3±18,4	105,6±23,2	0,5
почасовой диурез за день 0, мл	105,6±13,2	97,1±19,4	0,7
срок приема жидкости после операции	1,3±0,3	2,3±0,4	0,047
срок начала энтерального питания	2,1±0,5	3,4±0,4	0,04
срок активизации, сут	1,2±0,3	2,2±0,3	0,02
первое отхождение газов, сут	2,2±0,5	3,7±0,83	0,12
первая дефекация, сут	3,57±0,8	6±1,16	0,1

*-расчет значения p производился при помощи t-теста Стьюдента

p—значимость различий между группой сравнения и основной группой

Летальность составила 1,8% в группе сравнения (1 пациент погиб после операции на фоне осложненного течения послеоперационного периода развилась тромбоэмболия легочной артерии). В основной группе погибла одна больная (1,2%), причиной смерти также стала тромбоэмболия легочной артерии. Различия не значимы (p=0,75). Осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 18 больных основной группы и 27 пациентов группы сравнения (p=0,003). У многих больных отмечалось сочетание двух и более осложнений, общее количество осложнений было также достоверно ниже в основной группе. Задержка мочеиспускания развилась у 6 больных группы сравнения и у 5 больных

основной группы ($p=0,43$). Раневая инфекция у 3 и 2 пациентов соответственно ($p=0,34$). Несостоятельность анастомоза— 4 и 2 ($p=0,162$), перитонит – 3 и 2 ($p=0,34$), спаечная кишечная непроходимость – 4 и 4 ($p=0,5$). Частота повторных операций достоверно не отличалась – 5 и 4 ($p=0,3$). Клинически выраженных стрессовых поражений слизистой оболочки желудка в основной группе больных не было выявлено. В группе сравнения у 3 больных наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, обусловленное эрозивным гастритом ($p=0,03$), консервативная терапия была эффективна во всех случаях. Тяжелый антибиотико-ассоциированный колит развился в раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов группы сравнения, чаще чем в основной группе ($p=0,012$). Парез кишечника – 3 и 0 ($p=0,03$) (таблица 43, рисунок 26).

Таблица 43 – Послеоперационные осложнения у больных старшей возрастной группы

послеоперационное осложнение	основная группа (n=110)	группа сравнения(n=71)	p
осложненные острые эрозии и язвы желудка и ДПК	0	3	0,03
задержка мочеиспускания	5	6	0,43
нагноение раны	2	3	0,34
несостоятельность анастомоза	2	4	0,162
спаечная кишечная непроходимость	4	4	0,5
некроз колостомы или низведенной кишки	4	5	0,3
парез кишечника	0	3	0,03
тазовый абсцесс, абсцесс брюшной полости	2	2	0,5
послеоперационный панкреатит	0	4	0,012
антибиотико-ассоциированный колит	0	4	0,012
перитонит	2	3	0,34
эвентрация	3	2	0,97

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

p—достоверность различий между группой сравнения и основной группой

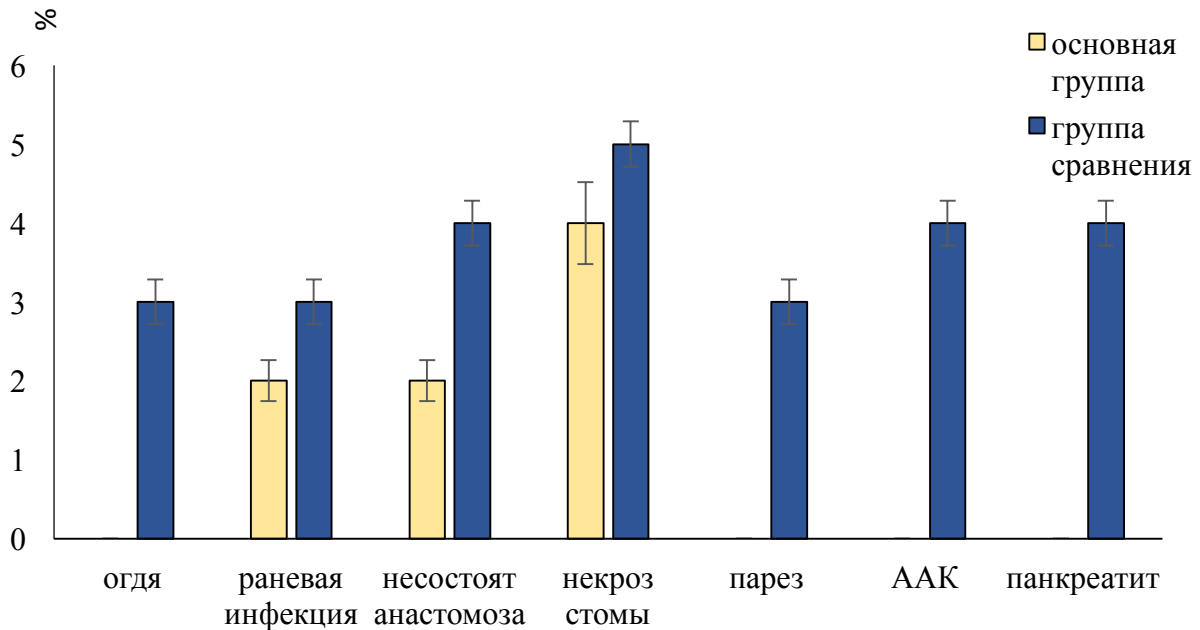


Рисунок 26 - Структура послеоперационных осложнений у больных старшей возрастной группы

При распределении осложнений по степеням в соответствии с классификацией Clavien-Dindo была получена следующая картина (таблица 44). К осложнениям первой степени было отнесено нагноение операционных ран—различия между группами не достоверны (3 и 2, $p=0,34$).

К осложнениям второй степени были отнесены случаи задержки мочеиспускания (4 и 6), паралитической кишечной непроходимости (0 и 3), спаечной непроходимости (2 и 2), острого панкреатита (0 и 4), краевой некроз колостомы (1 и 1), стрессовые язвы, осложнившиеся кровотечением (0 и 3), а также антибиотико-ассоциированный колит (2 и 7) не потребовавшие оперативного вмешательства.

К 3а степени отнесли случаи задержки мочеиспускания, потребовавшие операции под СМА (2 и 0), случаи несостоятельности анастомоза (1 и 1) и некроза низведенной кишки и колостомы, не требовавшие релапаротомии (1 и 1).

К 3b степени были отнесены случаи некроза низведенной кишки и колостомы, потребовавшие релапаротомии (2 и 3), случаи спаечной непроходимости (2 и 2), абсцессы брюшной полости и таза (2 и 2), эвентрации (2 и 1).

К 4а степени были отнесены случаи тяжелого перитонита, в том числе вызванные несостоятельностью анастомоза (3 и 1), рецидивной эвентрации (1 и 1), потребовавшие лечения в условиях отделения реанимации.

Осложнения 2 степени встречались достоверно реже в основной группе.

Таблица 44 – Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo у больных старшей возрастной группы

осложнения, степень по Clavien-Dindo	группа сравнения n=81	основная группа n=110	p*
степень 1	3	2	0,42
степень 2	24	11	<0,001
степень 3а	4	2	0,22
степень 3b	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, использование программы оптимизации у больных старшей оказалось возрастной группы безопасным и эффективным. Применение программы оптимизации способствовало снижению потребности в инфузионной терапии и ускорению активизации после операции, позволило существенно снизить частоту послеоперационных осложнений. Использование программы оптимизации позволило практически в 2 раза сократить сроки достижения готовности к выписке.

Глава 6. Оценка влияния превентивной колостомии на непосредственные результаты хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями прямой кишки

Превентивная колостомиа 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. В группе сравнения по локализации опухоли больные разделились следующим образом: верхнеампулярный отдел—62 больных, среднеампулярный – 19. В основной группе было значительно меньше больных с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе—35 ($p < 0,001$). Напротив, количество больных с опухолью среднеампулярного и нижнеампулярного отделов было существенно больше—66 ($p < 0,001$) и 9 ($p = 0,009$) соответственно. При этом по объему выполненных операций существенных отличий между группами выявлено не было. Достоверных отличий между подгруппами по возрасту также не было (таблица 45). 48 пациентов группы сравнения и 59 основной имели сопутствующие заболевания ($p = 0,44$). Самыми распространенными были артериальная гипертензия (25 в группе сравнения, 31 в основной, $p = 0,69$), ишемическая болезнь сердца (7 и 16, $p = 0,2$), сахарный диабет (8 и 8, $p = 0,5$), анемия (15 и 12, $p = 0,14$), ожирение (5 и 5, $p = 0,62$). Сахарный диабет мы считали относительным противопоказанием к формированию анастомоза, однако распределение больных с сахарным диабетом между подгруппами оказалось равномерным. Таким образом, по возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний сравниваемые группы больных существенно не отличались.

Характеристика больных и основные показатели течения операции и раннего послеоперационного периода приведены в таблице 45.

Таблица 45 – Характеристика больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки

	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 различий между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения рассчитана при помощи критерия χ^2

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

Локализация опухоли оказала значимое влияние на выбор типа операции в обеих группах. Незащищенный анастомоз достоверно чаще формировался при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе (27) по сравнению с среднеампулярным (8) ($p < 0,001$) и нижеампулярным (0) ($p < 0,001$). Операция с формированием превентивной стомы достоверно чаще выполнялась при локализации опухоли в среднеампулярном отделе (40), чем в верхнеампулярном (2) ($p < 0,001$) и нижеампулярном (5) ($p < 0,001$). Одноствольная стома также

достоверно чаще выполнялась при локализации в среднеампулярном отделе (18) по сравнению с верхнеампулярным (6) ($p < 0,001$). Стадия опухоли не оказала существенного влияния на выбор типа операции—разница между подгруппами была несущественной за исключением больных основной группы с 4 стадией опухоли— операция чаще заканчивалась одностольной колостомой (таблица 46).

Таблица 46 – Распределение больных в соответствии с стадией опухоли

	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз без стомы(35)	превент стома(47)	одноств. стома(28)	анастомоз без стомы(18)	превент. стома(34)	одноств. стома(29)
стадия 1	6	5	3	1	2	1
*р		0,39	0,47		0,9	0,7
стадия 2	22	29	14	11	20	16
р		0,39	0,3		0,8	0,69
стадия 3	6	11	5	6	12	8
р		0,5	0,9		0,88	0,68
стадия 4	1	1	6	0	1	3
р		0,8	0,02		0,46	0,16

* значение р рассчитано при помощи критерия χ^2
р-достоверность различий между подгруппой с анастомозом и остальными подгруппами соответствующей группы

Формирование превентивной колостомы приводило к незначительному увеличению времени операции. Значимых отличий по продолжительности операций и объему кровопотери в группах и подгруппах не было обнаружено (таблица 47). Средний объем инфузии за время операции и первых суток после операции, как и почасовой диурез в группах больных достоверно не отличались. На 2 сутки в основной группе объем инфузии был достоверно меньше, чем в группе сравнения. Достоверной разницы объема инфузии между подгруппами обнаружено

не было — формирование постоянной или превентивной колостомы не влияло на потребность в инфузионной терапии (таблицы 47).

Таблица 47 – Показатели течения операции и раннего послеоперационного периода

	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз без стомы	превент стома	одноств. Стома	анастомоз без стомы	превент. Стома	одноств. стома
продолжительн операций, ч	3,43±0,69	3,45±0,6	3,12±0,7	2,6±0,55	3,25±0,5	2,1±0,7
*p ₁	0,35	0,8	0,3			
p ₂		0,9	0,7		0,39	0,6
операционная кровопотеря, мл	257,4±106	278,3±139	250±88	350±88,8	425±142	450±217
p ₁	0,5	0,4	0,38			
p ₂		0,9	0,96		0,65	0,66
и/опер инфузия	3019±496	3211±618	3062,6±406	3390,3±431	3399,8±497	3217,4±782
p ₁	0,6	0,8	0,85			
p ₂		0,8	0,94		0,99	0,85
интраопер почасовой диурез, мл/ч.	107±19	117±21	86,41±16,7	82,8±13	79,6±11,2	73,7±11
p ₁	0,29	0,11	0,5			
инфузия в день 0, мл	2166±293	2021±288	2010±342	2133,3±337	2095,6±298	2206,9±367
p ₁	0,9	0,86	0,69			
почасовой диурез в день операции, мл\час	113±23	95±23,1	83,9±11	116,3±23	91,6±17	82,1±21
p ₁	0,9	0,9	0,94			

* для расчета p использовался t-тест Стьюдента.

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

Доступ в группе сравнения у всех больных широкая срединная лапаротомия. В основной группе в 47 случаях лапароскопический, в остальных лапаротомный.

Из 47 лапароскопических операций 14 были завершены постоянной колостомой, 12 превентивной колостомой и 21 незащищенным анастомозом.

Активизация больных всех подгрупп основной группы выполнялась в соответствии с программой ведения больных, достоверно раньше, чем в группе сравнения. Наличие превентивной или постоянной колостомы, вид доступа не оказывали существенного влияния на сроки и переносимость ранней активизации—достоверной разницы в сроках активизации между подгруппами в каждой группе не было (таблица 48). Пациенты основной группы достоверно раньше начинали прием жидкости после операции, за исключением подгруппы с постоянной стомой.

В группе сравнения у 5 больных (3 с анастомозом, 2 с превентивной колостомой) отмечен синдром послеоперационной тошноты и рвоты, что вынудило их задержать начало энтерального питания. У 4 из них в дальнейшем наблюдалась ранняя спаечная кишечная непроходимость. Относительный риск развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в группах достоверно не отличался (RR 0,4, границы 95% доверительного интервала включают единицу, $p>0,05$).

В группе сравнения дренирование брюшной полости выполнялось в 100% случаев. В основной группе больным с анастомозом дренирование малого таза было выполнено в 81% случаев. Пациентам с превентивной колостомой—во всех случаях, а пациентам с постоянной колостомой в 62 % случаев. Сроки удаления дренажей были существенно меньше в основной группе, за исключением подгруппы с незащищенным анастомозом. Наличие колостомы не оказало влияния на сроки удаления дренажей—достоверной разницы в сроках удаления дренажей при сравнении подгрупп в каждой группе не было найдено. Основные показатели течения раннего послеоперационного периода у больных основной группы и группы сравнения представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Основные показатели течения раннего послеоперационного периода у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки

	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз	превент стома	постоян. стома	анастомоз	превент. стома	постоян. стома
объем инфузии на 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			
p ₂		0,7	1		0,5	0,38
первый прием жидкости после опер, сут	1,1±0,18	1,0±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±0,1	1,0±0,1	1,07±0,2	1,94±0,44	1,9±0,4	2,1±0,5
p ₁	0,04	0,03	0,034			
p ₂		1	0,8		0,94	0,8

*- расчет p производился при помощи t-теста Стьюдента.

p₁ – достоверность различий между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения, p₂—достоверность различий между подгруппой с анастомозом и остальными подгруппами

Удаление уретрального катетера выполнялось достоверно раньше у больных основной группы: $1,2 \pm 0,4$ и $2,8 \pm 0,6$, $p=0,03$. Первое отхождение газов и дефекация фиксировались несколько раньше у больных основной группы, но достоверной разницы между группами и подгруппами не было. Наличие превентивной колостомы не оказывало существенного влияния на сроки восстановления моторной функции кишечника.

Летальных исходов среди больных этих групп не было зафиксировано.

Количество больных с осложненным течением послеоперационного периода было больше в группе сравнения: 25 и 17 ($p=0,012$). В основной группе, как и в группе сравнения существенной разницы между подгруппами по суммарному количеству осложнений не было обнаружено (таблица 49). В основной группе наименьшее количество осложнений было зафиксировано в подгруппе с постоянной колостомой—у 2 больных развился краевой некроз колостомы. В подгруппе с незащищенным анастомозом осложнения развились у 5 больных: несостоятельность анастомоза у одного пациента (потребовалась релапаротомия, разобщение анастомоза), раневая инфекция в 1 случае, ранняя спаечная кишечная непроходимость у 2 больных. При сравнении частоты осложнений между соответствующими подгруппами разных групп достоверной разницы обнаружено не было (таблица 49). Также не было выявлено достоверной разницы в частоте осложнений между подгруппами с незащищенным анастомозом и остальными подгруппами в каждой из групп. Задержка мочеиспускания достоверно чаще возникала у больных группы сравнения —5 и 1 в подгруппах с незащищенным анастомозом($p=0,007$), 8 и 3 в подгруппах с превентивной стомой ($p=0,027$). В подгруппах с постоянной колостомой разница оказалась не достоверной: 2 и 5 ($p=0,25$). В каждой из групп разница в частоте задержки мочеиспускания между подгруппами была не достоверной (таблица 49). Таким образом, формирование превентивной колостомы не влияло на риск развития нарушений мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде. Паралитическая кишечная непроходимость чаще возникала в группе сравнения ($p=0,042$). Раневая инфекция развилась у двух больных основной группы и трех группы сравнения ($p=0,4$).

В группе сравнения в подгруппе с незащищенным анастомозом зафиксировано 2 случая несостоятельности анастомоза. У обоих больных несостоятельность анастомоза привела к развитию разлитого перитонита, который потребовал релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости. В одном случае анастомоз был разобщен, во втором сформирована двухствольная колостома. У обоих пациентов в дальнейшем наблюдалось нагноение раны, у одного из них спаечная кишечная непроходимость. В подгруппе с превентивной колостомой несостоятельность анастомоза выявлена у 6 больных и лишь в одном случае она привела к развитию перитонита, потребовавшего релапаротомии, разобщения анастомоза, санации и редренирования брюшной полости и полости малого таза. В одном случае сформировался абсцесс малого таза, который дренировался через дефект в анастомозе. В 4 наблюдениях несостоятельность анастомоза клинически не проявлялась, выявлялась активно при ревизии анастомоза. В этих случаях проводилась консервативная терапия, в дальнейшем формировались неполные внутренние свищи прямой кишки. Нагноение раны произошло у одного больного, перенесшего релапаротомию. В 3 случаях развилась ранняя спаечная кишечная непроходимость. У 2 больных упорная консервативная терапия оказалась успешной, в одном случае потребовалась релапаротомия. В подгруппе больных с постоянной колостомой осложнения возникли в 9 случаях (31%). Паралитическая кишечная непроходимость имела место у 1 больного, эвентрация – у 2, спаечная кишечная непроходимость в 1, нарушения мочеиспускания (задержка и недержание мочи) в 2 случаях. У 3 пациентов развился некроз колостомы.

В основной группе в подгруппе с незащищенным анастомозом несостоятельность анастомоза развилась у одного пациента. Потребовалась релапаротомия, разобщение анастомоза. В подгруппе с превентивной колостомой несостоятельность анастомоза развилась у 5 пациентов. В 3 случаях несостоятельность протекала бессимптомно, выявлялась активно при ревизии прямой кишки во время перевязки. У этих больных проводилось консервативное лечение. В 2 случаях несмотря на наличие превентивной колостомы развился

перитонит. В одном случае была предпринята релапаротомия, разобщение анастомоза, колостомия, санация и дренирование брюшной полости. У этой пациентки в дальнейшем развилось нагноение операционной раны, эвентрация и абсцесс брюшной полости. У второго больного была выполнена лапароскопическая санация и редренирование брюшной полости и малого таза без разобщения анастомоза. В группе сравнения, как и в основной, достоверной разницы в частоте развития несостоятельности между подгруппами с незащищенным анастомозом и превентивной колостомой не было выявлено (таблица 49). В группе сравнения относительный риск развития перитонита вследствие несостоятельности 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, $p < 0,05$). В основной группе в подгруппе с незащищенным анастомозом единственный случай несостоятельности привел к развитию перитонита, тогда как в подгруппе с превентивной колостомой из 5 больных с несостоятельностью анастомоза перитонит развился у 2. 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, $p > 0,05$). Возможно такая статистика обусловлена малым количеством наблюдений. Отношение шансов развития перитонита в случае несостоятельности анастомоза в основной группе существенно не отличалось от группы сравнения ($p > 0,05$).

Такие осложнения, как спаечная кишечная непроходимость, эвентрация и некроз колостомы встречались чаще в группе сравнения, но по каждому из этих осложнений разница оказалась статистически не значимой.

Таблица 49 – Структура послеоперационных осложнений у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки

послеоперационные осложнения	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз	превент стома	постоян стома	анастом оз	превент стома	постоян. 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 (таза)		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			

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

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

Средний срок достижения готовности к выписке со дня операции в основной группе был достоверно меньше, чем в группе сравнения. В основной группе достоверной разницы в сроках достижения готовности к выписке между подгруппами обнаружено не было. В группе сравнения наибольший расчетный послеоперационный койко-день был в подгруппе больных с постоянной колостомой, но разница была не достоверной. Сроки достижения критериев готовности к выписке приведены в таблице 50.

Таблица 50 – Сроки достижения критериев готовности к выписке у больных, перенесших переднюю резекцию прямой кишки

критерии готовности к выписке	основная группа			группа сравнения		
	анастомоз	превентстома	постоянстома	анастомоз	превентстома	постоянстома
отсутствие жалоб	4,8±1,1	5,2±0,8	5,2±1,1	8,5±1,4	8,7±1,55	9,5±1,8
p ₁	0,04	0,048	0,04			
p ₂		0,7	0,8		0,9	0,6
потребность в парентеральных анальгетиках	4,6±0,9	4,6±0,8	4,6±0,8	6,8±1,0	6,9±1,1	7,2±1,0
p ₁	0,1	0,09	0,04			
p ₂		1	1		0,9	0,77
самообслуживание	2,7±0,7	3,0±0,9	3,8±1,0	3,8±0,5	3,7±0,6	5,6±0,9
p ₁	0,2	0,5	0,18			
p ₂		0,8	0,37		0,9	0,08
переносимость энтерального питания	2,3±0,3	2,1±0,3	1,8±0,44	3,1±0,2	3,0±0,1	2,9±0,2
p ₁	0,03	0,005	0,01			
p ₂		0,6	0,35		0,6	0,48
дефекация	3,96±1	3,77±1,2	4,13±1,13	5,4±1,01	4,97±0,9	4,4±1,3
p ₁	0,3	0,44	0,88		8	

p ₂		0,8	0,8			
мочеиспускание	1,1±0,1	1,3±0,2	1,2±0,3	1,8±0,3	2,4±0,4	1,9±0,7
p ₁	0,03	0,01	0,36			
p ₂		0,37	0,75		0,2	0,9
потребность в перевязках	2,6±0,4	2,9±1,2	3,6±0,8	4,7±0,9	7,6±1,4	6,8±1,1
p ₁	0,04	0,01	0,02			
p ₂		0,8	0,27		0,08	0,14
согласие на выписку	5,0±0,8	4,9±0,9	5,1±1,2	7,6±0,9	7,8±1,1	8,4±1,1
p ₁	0,04	0,04	0,047			
p ₂		0,9	0,9		0,88	0,57
фактический послеоперационный койко-день	8,9±2,6	9,7±2,4	9,1±3,0	10±2,5	9,8±3,2	11,7±2,8
p ₁	0,6	0,98	0,52			
p ₂		0,7	0,8		0,96	0,65

* - расчет p производился при помощи t-теста Стьюдента,

p₁ – достоверность различий между соответствующими подгруппами основной группы и группы сравнения. p₂—достоверность различий между подгруппой с анастомозом и остальными подгруппами

Формирование превентивной колостомы не оказало влияния на фактические сроки достижения готовности к выписке из стационара.

Результаты нашего исследования показали, что превентивная колостомия не оказывает отрицательного влияния на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации. Превентивная колостомия не снижает частоты развития несостоятельности анастомоза, но достоверно снижает риск развития ее тяжелых последствий, таких как перитонит и абдоминальный сепсис.

Обсуждение

Целью нашей работы было улучшение непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с заболеваниями толстой кишки путем разработки и внедрения в клиническую практику модифицированной программы оптимизации. Программа должна оказывать влияние на основные звенья патогенеза операционного стресса и быть максимально адаптированной к условиям работы в конкретной клинике и особенностям экономики здравоохранения. По сравнению с протоколом «Fast track», предложенным Н. Kehlet с соавторами, мы отказались от следующих элементов: консультация пациента анестезиологом на догоспитальном этапе, вдыхание гипероксигенированных газовых смесей (по причине недостаточной доказательной базы эффективности данного мероприятия), обязательное применение пролонгированной эпидуральной анестезии (использовали только у части больных), ранняя выписка из стационара.

Наиболее важными элементами разработанной модифицированной программы оптимизации мы считаем:

- детальное информирование больного о особенностях всех этапов предстоящего лечения, что позволяет существенно облегчить контакт с больным после операции, обеспечить понимание и полноценное выполнение пунктов программы оптимизации, снизить выраженность эмоционального стресса;
- сокращение срока предоперационного голодания и ограничения приема жидкости, раннее начало энтерального питания. Эти меры позволяют нивелировать метаболические нарушения, являются надежными средствами профилактики послеоперационного пареза кишечника, синдрома послеоперационной тошноты и рвоты, стрессовых гастродуоденальных язв;
- избирательный подход к выбору способа подготовки кишечника к операции;
- применение лапароскопических технологий, которые позволяют минимизировать операционную травму и максимально рано активизировать больного, предупреждают развитие пареза кишечника, облегчают раннее начало энтерального питания;

- ранняя активизация больных и раннее энтеральное питание;
- ограничение объема инфузионной терапии.

Всего в исследовании приняли участие 478 пациентов с заболеваниями толстой кишки. Для оценки клинической эффективности программы оптимизации все больные были разделены на 2 группы. 200 пациентов группы сравнения получали традиционную периоперационную терапию. В лечении 278 пациентов основной группы использовали модифицированную программу оптимизации.

По возрасту, полу, характеру патологии, видам операций и их продолжительности, объему кровопотери группы существенно не отличались.

Сокращение периода голодания и ограничений питьевого режима, отказ от подготовки кишечника слабительными должны приводить к уменьшению степени гиповолемии перед операцией, облегчению контроля за водно-электролитным балансом и снижению потребности в инфузионной поддержке больного во время операции. Для нас важно было выяснить, повлияет ли применение программы оптимизации на потребность в инфузионной терапии и уровень диуреза. В связи с этим объем интраоперационной инфузии искусственно не ограничивался и определялся анестезиологом исходя из общепринятых клинических критериев и установок клиники. В результате объем интраоперационной инфузионной терапии в основной группе достоверно не отличался от группы сравнения, при этом почасовой диурез за время операции был выше. Это свидетельствует о том, что применение программы оптимизации приводит к снижению потребности в инфузионной поддержке. Объем инфузии во время операции и ближайшем послеоперационном периоде может быть безопасно сокращен у больных, получающих лечение в соответствии с программой оптимизации.

Больные основной группы начинали энтеральное питание значительно раньше, чем в группе сравнения. Отмечена хорошая переносимость раннего энтерального питания—более 97% пациентов смогли выполнить предписанный программой режим питания после операции без проявлений СПТР. Пациенты основной группы были активизированы также достоверно раньше, чем в группе сравнения. Практически все больные основной группы соблюдали предписанные

программой сроки вертикализации и хорошо переносили предложенные физические нагрузки.

Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, которое оценивали по срокам первого отхождения газов и дефекации после операции, также фиксировалось достоверно раньше в основной группе.

Дренирование брюшной полости выполнялось в основной группе существенно реже, чем в группе сравнения. Удаление дренажей происходило также значительно раньше у больных основной группы. Отсутствие дренажей приводило к снижению интенсивности болевого синдрома и значительно облегчало раннюю активизацию больных. Осложнений, обусловленных отказом от использования дренажей или ранним их удалением, не было замечено.

Результаты изучения влияния модифицированной программы оптимизации на течение раннего послеоперационного периода согласуются с данными других авторов, оценивавших клиническую эффективность протоколов «fast track» или «программы ускоренного выздоровления» [2, 3, 32, 90, 234].

Общее количество осложнений и количество больных с осложненным течением послеоперационного периода были значительно выше в группе сравнения. Несмотря на отсутствие предоперационной подготовки кишечника и более короткий курс антибиотикотерапии количество гнойных осложнений — нагноения ран, несостоятельности межкишечных анастомозов, перитонита, абсцессов брюшной полости и эвентрации существенно не отличались, что также согласуется с данными литературы [92, 100, 114, 318].

Самым частым осложнением послеоперационного периода оказалась задержка мочеиспускания. Чаше она развивалась после экстирпаций или сложных низких резекций прямой кишки, сопровождавшихся травматичной мезоректумэктомией или тазовой лимфаденэктомией, при которых сложно обеспечить полноценное нервосбережение. В большинстве случаев упорная консервативная терапия приводила к восстановлению самостоятельного мочеиспускания. Только в 3 случаях (все в группе сравнения, мужчины) потребовалась цистостомия. Данное осложнение значительно чаще встречалось в

группе сравнения. Вторым по частоте осложнением стала ранняя спаечная кишечная непроходимость, которая встречалась одинаково часто в обеих группах больных. Некроз колостомы или низведенной через анальный канал ободочной кишки чаще встречались в группе сравнения.

Ранее не изучалось влияние программ оптимизации на риск развития такого осложнения, как стрессовые послеоперационные эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. До операции мы обследовали всех больных с целью выявления патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и отслеживали развитие данного осложнения в послеоперационном периоде. В группе сравнения после операции значительно чаще развивалось желудочное кровотечение, обусловленное острыми эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. Программа оптимизации оказалась эффективным способом профилактики стрессовых послеоперационных гастродуоденальных язв и их осложнений.

В группе сравнения существенно чаще, чем в основной наблюдался антибиотико-ассоциированный колит, что вероятно связано с проведением предоперационной подготовки кишечника в сочетании с более длительной антибиотикотерапией. Влияние программ оптимизации, в том числе отказа от предоперационной подготовки и сокращение антибиотикотерапии на кишечную микрофлору и риск *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи ранее не исследовалось.

Применение программы оптимизации привело к существенному снижению частоты послеоперационной паралитической кишечной непроходимости. Причинами раннего восстановления моторной функции кишечника и редкого развития послеоперационного пареза в основной группе вероятно были: сохранение питьевого режима, ограничение периода голодания, раннее начало энтерального питания, ускоренная мобилизация больных после операции. Ограничение объема инфузионной терапии во время операции и в первые сутки после может быть важным компонентом в профилактике пареза кишечника.

В исследованиях зарубежных авторов сокращение сроков пребывания больных в стационаре является обычно основной целью внедрения протоколов оптимизации. Соответственно сроки стационарного лечения становятся ключевым критерием для оценки эффективности программ оптимизации. Внедрение протоколов оптимизации как правило приводит к существенному сокращению послеоперационного койко-дня [74, 87, 90, 171, 310]. В нашей работе пациенты основной группы в большинстве случаев (за исключением больных, перенесших экстирпацию прямой кишки и левостороннюю гемиколэктомию) достигали готовности к выписке значительно раньше, чем больные группы сравнения.

Для оценки влияния программы оптимизации на метаболические проявления операционного стресса были выполнены биохимические исследования. Интенсификация свободнорадикального окисления является ранним и чувствительным индикатором тяжести операционного стресса. В связи с этим были выбраны биохимические показатели, отражающие прямо или косвенно состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Было изучено содержание лактата в плазме крови больных колоректальным раком до операции и в раннем послеоперационном периоде. В группе сравнения в 1 и 4 сутки послеоперационного периода наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации лактата в плазме крови по сравнению с контролем, тогда как в основной группе уровень молочной кислоты не менялся. Это свидетельствует о большей выраженности тканевой гипоксии у больных группы сравнения и может быть связано с тяжестью операционного стресса в этой группе пациентов. Использование лапароскопического доступа и связанного с ним пневмоперитонеума и длительного пребывания в положении Тренделенбурга не привело к повышению содержания лактата в плазме крови больных в раннем послеоперационном периоде.

Хемилюминесцентный анализ крови является достоверным и чувствительным тестом, характеризующим свободнорадикальное окисление и состояние антиоксидантной защиты [49, 50, 51]. До начала лечения у пациентов с колоректальным раком были обнаружены достоверные изменения

хемилюминесценции: максимальная интенсивность вспышки, светосумма и показатель $tg2$ в плазме крови больных значительно отличались по сравнению со здоровыми донорами. Данный факт говорит о том, что у больных злокачественными новообразованиями толстой кишки происходит интенсификация свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной защиты. В эритроцитах больных группы сравнения интенсивность вспышки и светосумма в первые сутки после операции возрастали и сохранялись повышенными в течение периода наблюдения. В то же время в основной группе к 4 суткам после операции светосумма и интенсивность вспышки в эритроцитах нормализовались. Значение показателя $tg2$ в эритроцитах основной группы к 8 суткам послеоперационного периода нормализовалось, а в группе сравнения значительно снижалось. Применение программы оптимизации способствовало ранней нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты после операции.

Нами была изучена возможность использования хемилюминесцентного анализа крови для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза. Оказалось, что возрастание в эритроцитах интенсивности вспышки (I_{max}) в 1 и 4 сутки после операции свыше 160 Мв и светосуммы (S) свыше 700 мВ*сек было связано с высоким риском развития несостоятельности анастомоза. Был разработан способ прогнозирования несостоятельности колоректального анастомоза с помощью хемилюминесцентного анализа крови основанный на том, что повышение интенсивности вспышки и светосуммы хемилюминесценции в 1 сутки послеоперационного периода и сохранение тенденции к повышению к 4 суткам свидетельствует о высоком риске несостоятельности анастомоза. Способ имеет высокую отрицательную прогностическую значимость—98,5%.

Содержание железа в плазме крови больных колоректальным раком до начала лечения не отличалось от такового у здоровых доноров. После операции у больных основной группы достоверного изменения содержания железа плазмы крови не наблюдалось, тогда как в группе сравнения происходило значительное снижение и в 1 и в 4 сутки.

Содержание меди в плазме крови больных неосложненным колоректальным раком до операции достоверно не отличалось от здоровых доноров. В послеоперационном периоде у больных группы сравнения происходило повышение содержания меди в плазме крови к 4 суткам.

Было обнаружено, что поражение печени метастазами колоректального рака сопровождается значительным повышением содержания меди в плазме крови. Был разработан способ диагностики метастазов колоректального рака в печень, отличающийся тем, что у больных с злокачественными новообразованиями толстой кишки до лечения определяют содержание меди в плазме периферической крови и его значение равное или превышающее 35 мкмоль/л говорит о наличии метастазов опухоли в печени. Способ показал очень высокую чувствительность и 100% отрицательную прогностическую значимость.

Оценка проницаемости эритроцитарных мембран считается чувствительным тестом, отражающим интенсивность свободнорадикального окисления [52]. Описаны два основных типа изменения проницаемости эритроцитарных мембран при патологии. Повышение проницаемости, наиболее выраженное в нижней половине кривой гемолиза, характерно для воспалительных заболеваний [31]. Снижение проницаемости мембран, наиболее выраженное в верхней половине кривой гемолиза, характерно для состояний, сопровождающихся интоксикацией. В нашем исследовании выявить значимых изменений проницаемости мембран эритроцитов больных колоректальным раком до и после операции не удалось.

Тяжелая хирургическая травма, длительное голодание и ограничение приема жидкости до операции и в раннем послеоперационном периоде приводят к развитию операционно-анестезиологического стресса. Одним из наиболее ранних и значимых метаболических расстройств при операционном стрессе считают интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и изменения антиоксидантной системы, которые могут способствовать развитию тяжелых осложнений. Показано, что выраженность нарушений свободнорадикального окисления коррелирует с тяжестью течения операции, тяжестью операционного стресса, риском развития послеоперационных осложнений. Повышение

показателей хемилюминесценции эритроцитов больных свидетельствует о выраженной интенсификации свободнорадикального окисления и говорит о большей тяжести операционно-анестезиологического стресса. Повышение показателей хемилюминесценции в эритроцитах сопровождалось достоверным повышением уровня лактата и снижением содержания железа в плазме крови.

Хемилюминесцентный анализ эритроцитов, определение содержания лактата и железа в плазме крови могут использоваться для оценки тяжести операционного стресса и эффективности программы оптимизации. Применение программы оптимизации способствовало ранней нормализации свободнорадикального окисления.

Для оценки эффективности и безопасности программы оптимизации у больных старшей возрастной группы мы отдельно проанализировали результаты лечения пациентов старше 70 лет в обеих группах. Продолжительность операций, объем кровопотери и инфузионной терапии, диурез у пациентов старческого возраста в группе сравнения и основной группе достоверно не отличались. Изученные показатели течения раннего послеоперационного периода у этих групп больных также не имели значимых различий. Применение программы оптимизации у пациентов старшей возрастной группы привело к значительному снижению частоты послеоперационных осложнений.

Для изучения роли видеолапароскопических технологий в программе оптимизации основная группа была условно разделена на две подгруппы— «открытую» и «лапароскопическую», пациенты которой были оперированы лапароскопически. Результаты лечения больных этих подгрупп были проанализированы отдельно.

Использование лапароскопического доступа привело к значительному снижению объема операционной кровопотери. Оказалось, что в основной группе больных выбранный доступ не повлиял на сроки начала и переносимость раннего энтерального питания после операции. При этом срок начала энтерального питания в обеих подгруппах основной группы был значительно меньше, чем в группе сравнения. Уретральный катетер в лапароскопической подгруппе удалялся во всех

случаях в течение 24 ч с момента завершения операции, случаев задержки мочеиспускания и необходимости повторной катетеризации не было.

Достоверной разницы в сроках активизации и восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника между подгруппами основной группы не было отмечено.

Использование лапароскопического доступа не оказало существенного влияния на изученные биохимические показатели.

Применение лапароскопических технологий привело к существенному изменению структуры и частоты послеоперационных осложнений. В частности, наблюдалось достоверное снижение количества таких осложнений, как задержка мочеиспускания и спаечная кишечная непроходимость. Снижение частоты осложнений в лапароскопической подгруппе происходило в основном за счет осложнений 2 степени по классификации Clavien-Dindo.

Было изучено влияние превентивной колостомии на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации. Основным показанием к формированию превентивной стомы мы считали низкий или ультранизкий колоректальный анастомоз после передней резекции прямой кишки. Практически все такие анастомозы защищались превентивной стомой. Более высоко расположенные анастомозы страховались превентивной стомой только при наличии дополнительных факторов риска – ожирение, сахарный диабет, технические трудности при формировании анастомоза, неуверенность в герметичности анастомоза. Анастомозы, расположенные на уровне тазовой брюшины и выше, никогда не защищались превентивной стомой. В связи с этим, 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

Возраст, пол, характер сопутствующей патологии, особенности предоперационной подготовки кишечника не оказывали значимого влияния на решение вопроса о необходимости кишечной стомы. Сахарный диабет мы считали относительным противопоказанием к формированию анастомоза, однако фактически распределение больных с сахарным диабетом между подгруппами было равномерным.

Формирование превентивной колостомы не оказало существенного влияния на продолжительность операций, объем кровопотери и инфузионной терапии, сроки удаления дренажей и уретрального катетера, потребность в анальгетиках, а также на сроки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника. Наличие превентивной колостомы не повлияло на сроки и переносимость раннего энтерального питания и активизации.

Все больные основной группы выполняли намеченный план ведения послеоперационного периода. Наличие превентивной колостомы не сказалось на реализации элементов программы оптимизации.

Формирование колостомы не оказало существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений. В обеих группах больных количество осложнений в подгруппах с превентивной колостомой оказалось наибольшим, но разница была статистически не значимой. Необходимо учитывать, что в подгруппы с превентивной колостомой вошли самые сложные и тяжелые больные – пациенты с раком ниже- или среднеампулярного отделов прямой кишки, которым выполнялась тотальная мезоректумэктомия и формировался низкий или ультранизкий анастомоз, присутствовали другие факторы риска. Было зафиксировано два осложнения, непосредственно связанных с формированием стомы (пролапс). В одном случае потребовалась операция.

В подгруппах с незащищенным анастомозом у всех больных с несостоятельностью анастомоза развился перитонит и абдоминальный сепсис, потребовавшие релапаротомии. В подгруппах с превентивной колостомой в большинстве случаев несостоятельность анастомоза протекала субклинически,

чаще выявлялась активно при осмотре и обычно не требовала хирургической коррекции.

У 2 пациентов в основной группе несмотря на наличие превентивной колостомы, несостоятельность анастомоза привела к развитию перитонита и сепсиса, потребовала повторного вмешательства и в одном случае разобщения анастомоза. Возникает закономерный вопрос—не стало ли применение программы оптимизации и в частности отказ от предоперационной подготовки кишечника причиной перитонита? Отсутствие ожидаемого эффекта от колостомии у этих больных можно объяснить тем, что операции выполнялись по поводу запущенного местно-распространенного рака прямой кишки, осложненного субкомпенсированной кишечной непроходимостью, сопровождались высокой обработкой магистральных сосудов, парааортальной и тазовой лимфаденэктомией, перитонеумэктомией, тазовая брюшина не ушивалась. Несостоятельность анастомоза развивалась в течение первых 3 суток с момента операции, что способствовало быстрой диссеминации инфекции. В таких условиях даже в случае проведения тщательной подготовки кишечника вероятность перитонита была высокой. На основании этих 2 случаев невозможно сделать вывод о том, повлиял ли отказ от предоперационной подготовки на риск развития перитонита вследствие несостоятельности и у больных с превентивной колостомой.

Заключение

Анализ клинических результатов исследования показал, что программа оптимизации эффективна и безопасна у пациентов с заболеваниями толстой кишки. Использование программы позволило существенно улучшить непосредственные результаты хирургического лечения.

Применение программы оптимизации облегчает контроль водно-электролитного баланса, позволяет безопасно уменьшать объем инфузионной терапии во время операции и в раннем послеоперационном периоде, благодаря чему может снижать риски осложнений, обусловленных избыточной инфузией. Подавляющее большинство больных после операций на толстой кишке хорошо переносили раннее начало энтерального питания и раннюю активизацию. Применение программы оптимизации приводило к значительному ускорению восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта.

Использование программы оптимизации привело к достоверному снижению числа больных с осложненным течением послеоперационного периода и общего количества осложнений, в основном за счет осложнений 2 и 3а степени по классификации Clavien-Dindo. Осложнения 1 степени, как и тяжелые осложнения 3б и 4 степени встречались реже в основной группе больных, но разница была статистически не значимой.

В основной группе больных отмечено существенное сокращение сроков достижения готовности к выписке из стационара, мало зависевшее от типа перенесенной операции.

Применение программы оптимизации предотвращало повышение содержания лактата в плазме крови больных колоректальным раком после операции. Использование лапароскопических технологий не привело к заметным изменениям содержания лактата в плазме крови больных основной группы в раннем послеоперационном периоде.

Применение программы оптимизации способствовало сохранению нормального содержания железа в плазме крови больных после операции.

Результаты хемилюминесцентного анализа эритроцитов и плазмы крови свидетельствуют о том, что применение программы оптимизации приводило к достоверно более ранней нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты после операции.

Развитие несостоятельности межкишечного анастомоза сопровождалось выраженным повышением показателей хемилюминесцентного анализа крови после операции. Это наблюдение позволило разработать способ прогнозирования несостоятельности анастомоза с помощью хемилюминесцентного анализа эритроцитов крови, отличающийся высокой чувствительностью. Важной особенностью данного способа является очень высокая отрицательная прогностическая значимость.

При изучении содержания меди в плазме крови больных после операции оказалось, что применение программы оптимизации предотвращало изменения содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком после операции.

Было обнаружено значительное повышение содержания меди в плазме крови больных колоректальным раком с метастазами в печени, что позволило разработать способ диагностики метастазов колоректального рака в печень при помощи определения этого микроэлемента. Способ отличается высокой чувствительностью и отрицательная прогностическая значимость.

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

Применение программы оптимизации у пациентов старшей возрастной группы не сказалось на изученных показателях течения раннего послеоперационного периода, но привело к значительному снижению частоты послеоперационных осложнений.

Включение лапароскопических технологий в программу оптимизации не оказало существенного влияния на основные клинические и лабораторные показатели течения послеоперационного периода, но позволило добиться уменьшения объема операционной кровопотери, значимого снижения частоты

послеоперационных осложнений и сокращения расчетных сроков стационарного лечения.

Использование лапароскопического доступа у больных с злокачественными новообразованиями прямой кишки оказало существенное влияние на выбор объема операции – в этой подгруппе больных операция достоверно чаще завершалась формированием незащищенного анастомоза, чем колостомой. Сочетание программы оптимизации с лапароскопическим доступом оказалось оптимальным вариантом ведения больных.

Формирование превентивной колостомы не оказало значимого влияния на течение раннего послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации. Превентивная колостомия позволяла избегать развития тяжелых последствий несостоятельности анастомоза, таких как перитонит и абдоминальный сепсис, но не оказывала существенного влияния на частоту других осложнений. Превентивная колостомия не привела к изменению фактических и расчетных сроков стационарного лечения больных.

ВЫВОДЫ

1. Применение модифицированной программы оптимизации периоперационного ведения больных приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений, ускорению восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, сокращению сроков достижения готовности к выписке.
2. Использование программы оптимизации у больных старшей возрастной группы эффективно и безопасно, позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений.
3. Сочетание программы оптимизации с лапароскопическими технологиями является оптимальным способом ведения больных.
4. Превентивная стома не оказывает значительного влияния на течение послеоперационного периода и эффективность программы оптимизации, не снижает риска возникновения несостоятельности колоректального анастомоза, но предотвращает развитие тяжелых ее последствий.
5. Применение программы оптимизации приводит к ранней нормализации процессов свободнорадикального окисления. Хемилюминесцентный анализ эритроцитов может использоваться для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза у больных колоректальным раком.
6. Применение программы оптимизации предотвращает изменение содержания лактата, железа и меди в плазме крови после операции. Определение содержания меди в плазме крови может быть использовано для диагностики метастазов колоректального рака в печень.

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. Рекомендуется использовать программу оптимизации в группе больных старческого возраста, так как применение программы позволяет добиться существенного снижения частоты послеоперационных осложнений.
3. Рекомендуется использовать программу оптимизации в сочетании с видеолапароскопическими технологиями, как наиболее эффективный способ лечения, позволяющий минимизировать операционную кровопотерю и риски послеоперационных осложнений.
4. Превентивная колостомия не оказывает негативного влияния на течение раннего послеоперационного периода и реализацию элементов программы оптимизации и должна использоваться при наличии показаний.
5. Хемилюминесцентный анализ эритроцитов больных в 1 и 4 сутки после операции рекомендуется для прогнозирования несостоятельности межкишечного анастомоза. Повышение интенсивности вспышки и светосуммы говорит о высокой вероятности несостоятельности анастомоза. Напротив, нормальное значение данных показателей говорит о очень низкой вероятности данного осложнения.
6. Определение содержания меди в плазме крови может быть рекомендовано для диагностики метастазов колоректального рака в печень.

Список литературы:

1. Атаманова, М.А. Изучение показателей обмена железа и состояние коронарного русла больных ИБС / М.А. Атаманова, А.А. Коврижкин, В.И. Быстров, С.Г. Горохова// Человек и лекарство 14 Российский национальный конгресс: сборник материалов. – 2007. - С. 277-278.
2. Ачкасов, С.И. Экономические аспекты программы ускоренного выздоровления колопроктологических больных /С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Е.С. Суровегин, И.В. Лукашевич // Колопроктология. - 2017. - №3(61). - С. 52.
3. Ачкасов, С.И. Влияние полноты реализации программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки по поводу рака на эффективность лечения / С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич, Е.С. Суровегин // Онкологическая колопроктология. - 2016. - Т.6. - №2. - С. 29-34.
4. Ачкасов, С.И. Эффективность препаратов полиэтиленгликоля при подготовке к операциям больных раком ободочной кишки / С.И. Ачкасов, А.Ф. Филон, И.Д. Калагнов // Онкологическая колопроктология. - 2012. - №4. - С. 39-43.
5. Бойко, В.В. Метастатический колоректальный рак печени. Особенности диагностики и хирургической техники / В.В. Бойко, А.М. Тищенко, Д.И. Скорый, Р.М. Смачило // Украинский журнал хирургии. - 2013. - №3 (22). - С. 14-24.
6. Богоженков, Ю.Г. Пролонгированная послеоперационная анальгезия при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости/ Ю.Г. Богоженков, В.Ю. Пиковский, И.Н. Стороженко, М.М. Стуканов // Хирургия. - 2003. - № 5. - С. 50-52.
7. Бритвин, Т. А. Клинико-биохимические показатели в оценке течения и прогноза рака толстой кишки. Дис...канд. мед наук: 14.01.17/Бритвин Т.А. – М., 1999. - 148 с.
8. Брюсов, П.Г. Стрессовые язвы желудочно-кишечного тракта у хирургических больных / П.Г. Брюсов, И.С. Осипов// Военно-медицинский журнал. - 1998. - № 1. - С. 28-38.

9. Васильева, Г.Н. Профилактика эндотоксикоза в раннем послеоперационном периоде у больных со злокачественными опухолями толстой кишки / Г.Н. Васильева, С.В. Оболенский // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162. - №4. - С. 72-75.
10. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова. – М., Медицина. - 1991. - 112 с.
11. Воробьев, Г.И. Лапароскопически-ассистированные резекции толстой кишки по поводу рака у больных старше 60 лет / Г.И. Воробьев, С.И. Ачкасов, Э.А. Степанова // Российский онкологический журнал. - 2009. - № 4. - С. 18-23.
12. Воробьев, Г.И. Результаты лечения неосложненного рака ободочной кишки / Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, Ф.Ф. Филон, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2010. - №7. - С10-14.
13. Воробьев, Г.И. Лапароскопические операции с ручной ассистенцией в колопроктологии (обзор литературы) / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов, Д.Г. Шахматов // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - Т. 15. - №5. - С. 51-56.
14. Гавриленко, Г.А. Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / Г.А. Гавриленко, В.А. Кубышкин, В.С. Тарасенко, С.В. Белоклоков // Хирургия. - 1999. - № 9. - С.16-21.
15. Гостищев, В.К. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений / В.К. Гостищев, Евсеев М.А. // Хирургия. - 2004. - № 5. – С. 46-51.
16. Грицан, А.И. Сравнительный анализ методов анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака / А.И. Грицан, Р.Т. Бельдинов, С.И. Ростовцев // Сибирское медицинское обозрение. - 2012. - №5(77). - С. 56-61.
17. Денисенко, В.Л. Ретроспективный анализ причин смерти пациентов, оперированных по поводу интраабдоминальных осложнений колоректального рака / В.Л. Денисенко, Ю.М. Гаин, А.Ф. Пучков // Хирургия Восточная Европа. - 2016. - №3 (19). – С. 404-415.
18. Денисенко, В.Л. Осложнения в лечении колоректального рака/ Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. // Эндоскопическая хирургия. - 2015. - Т.21. - С. 37-41.

19. Денисенко, В.Л. Лечение колоректального рака, осложненного кишечной непроходимостью с использованием методики ускоренного выздоровления / В.Л. Денисенко, Ю.М. Гаин // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2012. - Т. 171. - № 5. - С. 69-72.
20. Донскова, Ю.С. Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией / Ю.С. Донскова, Н.А. Осипова, Р.И. Якубовская, Е.Р. Немцова, Т.В. Сергеева, Н.В. Эделева // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - № 3. - С. 67-70.
21. Жидко, Е.В. Изменения содержания меди и проницаемости биологических мембран при механической желтухе / Е.В. Жидко, Н.А. Терехина, Н.В. Солдатенко, М.Ф. Заривчацкий // в сборнике Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России. - 2015. - С. 38-40.
22. Затевахин, И.И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке / И.И. Затевахин, И.Н. Пасечник, С.И. Ачкасов, Р.Р. Губайдулин, К.В. Лядов, Д.Н. Проценко, Ю.А. Шельгин, М.М. Цициашвили // Доктор.ру. Анестезиология и реаниматология. МЭд. Реабилитация. - 2016. - № 1(129). - С. 8-21.
23. Калинин, А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь / А.В. Калинин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - Т. 14. - № 3. - С. 22-31.
24. Калиниченко, А.Ю. Лапароскопическая хирургия рака ободочной кишки / А.Ю. Калиниченко, З.Б. Халилов, Р.Х. Азимов, И.С. Пантелеева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2017. - №7. - С.14-17.
25. Калиниченко, А.Ю. Миниинвазивные технологии в хирургическом лечении злокачественных новообразований ободочной кишки / А.Ю. Калиниченко, З.Б. Халилов, Р.Х. Азимов, И.С. Пантелеева // Доказательная гастроэнтерология. - 2017. - Т. 6. - №1. - С. 21-25.

26. Кобиашвили, М.Г. Морфофункциональная характеристика энтеральной недостаточности и способы нутритивной поддержки у пострадавших с тяжелой травмой / М.Г. Кобиашвили, И.А. Ерюхин, С.В. Гаврилин // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162. - № 4. - С. 49-53.
27. Колмаков, В.Н. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени / В.Н. Колмаков, В.Г. Радченко // Терапевтический архив. –1982. –Т.45.-№2. – С. 59-62.
28. Котельникова, Л.П. Отдаленные результаты резекций левой половины ободочной и прямой кишки / Л.П. Котельникова, Н.А. Шатрова, Я.В. Белякова // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №4. - С. 59-63.
29. Котельникова, Л.П. Осложнения резекции толстой кишки / Л.П. Котельникова, Н.А. Порошина // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т.28. - №4. - С. 26-32.
30. Кохнюк, В.Т. Подготовка кишечника к операциям у больных раком прямой кишки /В.Т. Кохнюк, А.А. Юдин, Г.И. Колядич // Актуальные проблемы колопроктологии. 5 Всероссийская конференция с международным участием. - 2001. - С. 143.
31. Кулапина, О.И. Оценка течения инфекционного процесса по проницаемости эритроцитарных мембран / О.И. Кулапина, И.А. Утц, В.Ф. Киричук // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - №3. - С. 33-36.
32. Лукашевич, И.В. Оптимизация периоперационного ведения пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки. Дис. ... кандидата мед. Наук. 14.01.17/ Лукашевич И.В. – Москва, 2015. – 125 стр.
33. Любошевский П.А. Хирургический стресс-ответ при абдоминальных операциях высокой травматичности и способы его анестезиологической коррекции. Дис. ... доктора мед. наук. 14.01.20 / Любошевский П.А. - Москва, 2012. – 203 стр.
34. Майстренко, Н.А. Послеоперационные осложнения комбинированных вмешательств у больных с распространенными формами рака толстой кишки /

Н.А. Майстренко, А.А. Хватов, А.А. Сазонов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2017. - Т. 176. - №2. - С. 86-89.

35. Мальков, О.А. Комплексная профилактика тромботических осложнений у больных колоректальным раком на этапах хирургического лечения / О.А. Мальков // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 5. - С. 52-54.

36. Овечкин, А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2. - № 2. – С. 49-62.

37. Одинченко Л.В. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение определения уровня железа в сыворотке крови при гепатитах различного генеза. Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05/ Одинченко Л.В. – М, 2006 г. - 109 стр.

38. Орлов Ю.П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях. Дис. ... доктора мед.наук: 14.01.20 / Орлов Ю.П. - Омск, 2009. - 302 стр.

39. Орлов, О.А. Динамика заболеваемости колоректальным раком населения пермской области / О.А. Орлов, А.Я. Алференко, А.В. Зеленый, В.М. Ладейщиков, Н.И. Зыкова // Современные возможности хирургического, комбинированного и комплексного лечения колоректального рака: Материалы всероссийской научно-практической конференции. – 2003. - С.111-114.

40. Павленко, А.Н. Непосредственные результаты лапароскопических операций при колоректальном раке / А.Н. Павленко, К.Г. Шостка, А.А. Сахаров, А.Н. Чеглаков // Злокачественные опухоли. - 2016. - №4-S1(20). - С. 155-156.

41. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) / М.Г. Пшенникова// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. - № 1. - С. 26-31.

42. Расулов, А.О. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком / А.О. Расулов, С.С. Гордеев, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалева // Онкологическая колопроктология. - 2016. - Т.6. - № 2. - С. 18-23.

43. Расулов, А.О. Современная диагностика и терапия рака ободочной и прямой кишки / А.О. Расулов // Фарматека. - 2014. - № 17. - С11-13.
44. Расулов, А.О. Миниинвазивные технологии в хирургии рака прямой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамедли, В.М. Кулушев, С.С. Гордеев, Х.Э. Джумбаев // Колопроктология. - 2014. - №1. - С. 28-36.
45. Савушкин, А.В. Особенности периоперационного периода у пациентов пожилого и старческого возраста с клоректальным раком / А.В. Савушкин, Э.А. Хачатурова, Е.В. Балыкова // Анестезиология и реаниматология. - 2017. - Т. 62.- №3. - С. 198-202.
46. Терёхина, Н.А. Активность аденозинтрифосфатазы эритроцитов периферической крови больных колоректальным раком / Н.А. Терёхина, Д.В. Зитта, В.М. Субботин // Клиническая лаб. диагностика. – 2005. - №5.-С.23-24.
47. Терехина, Н.А. Диагностическое значение определения содержания лактата при черепно-мозговой травме / Н.А. Терехина, П.А. Акимов, Г.В. Анисимов // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19. - №4. - С. 58-59.
48. Терёхина Н.А. Энзимопатология герпетического кератита. Дис. ...д-ра мед наук: 03.00.04/ Терехина Наталья Александровна—Пермь, Москва, 1990.—350 с.
49. Терёхина, Н.А. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом / Н.А. Терёхина, О.Ю. Ненашева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 11. - С. 38-39.
50. Терёхина Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терёхина, Ю.А. Петрович. – Пермь, 2005. – 57 с.
51. Терехина, Н.А. Диагностическое значение определения содержания меди при заболеваниях гепатобилиарной системы / Н.А. Терехина, Е.В. Жидко, Г.А. Терехин, О.Г. Горячева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2017. - №3. - С. 44-46.
52. Терехина, Н.А. Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и активности ферментов холестаза при острой алкогольной интоксикации и обострении хронического панкреатита / Н.А. Терехина, Г.А. Терехин, Е.В.

Жидко, А.Г. Орбиданс, О.Г. Горячева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - №9. - С. 132.

53. Тимербулатов В.М. Значение ишемии-реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны / В.М. Тимербулатов, А.Г. Хасанов, М.А. Садритдинов, З.А. Юлдашев, В.В. Викторов, Р.Р. Фаязов, Е.Е. Семенов, М.В. Тимербулатов, А.Г. Какаулин // Анналы хирургии. – 2003. - № 3. - С. 49-53.

54. Царьков, П.В. Мультидисциплинарный подход в плановой хирургии колоректального рака у больных старческого возраста / П.В. Царьков, В.В. Никода, В.И. Стамов, Д.Р. Маркарьян, И.А. Тулина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2012. - №2. - С. 4-13.

55. Шелыгин, Ю.А. Оптимизация периоперационного процесса у пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №4. - С. 76-81.

56. Шелыгин, Ю.А. Оценка онкологической безопасности лапароскопических правосторонних гемиколэктомий, выполненных по поводу рака (проспективное рандомизированное исследование) / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.А. Майновская, О.И. Сушков, А.Г. Запольский // Колопроктология. - 2014. - №S3. – С. 85-85а.

57. Яремчук, А.Я. Современные принципы профилактики острых послеоперационных поражений желудочно-кишечного тракта / А.Я. Яремчук, А.С. Зотов // Вестник хирургии. – 2001. - Т. 160. - № 3. - С. 101-104.

58. Aarts, M. Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay / M. Aarts, A. Okrainec, A. Glicksman // Surg Endosc. – 2012. –vol.26.- №2.- P. 442-450.

59. Abraham, N. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer / N. Abraham, J. Young, M. Solomon // Br. J. Surg. – 2004. - vol. 91. – P. 1111-1124.

60. Adolphs, J. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats / J. Adolphs, D. Schmidt, S. Mousa // *Anesthesiology*. - 2003. – vol. 99. – P. 685–92.
61. Ahmed, E. Fast track program in liver resection: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / E. Ahmed, R. Montalti, D. Nicolini, P. Vincenzi // *Medicine(Baltimore)*. - 2016. – vol. 95(28). - P. 4154.
62. Akioishi, T. Complications of loop ileostomy closure in patients with rectal tumor / T. Akioishi, Y. Fujimoto, T. Konishi et al. // *World J. Surg.* - 2010. – vol. 34. №8. - P. 1937-42.
63. Allen, M.E. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period/ M.E. Allen, B. J. Kopp, B.L. Erstad// *Am. J. Health Syst. Pharm.*-2004.-Vol. 61. - N 6. - P. 588-596.
64. Alyami, M. Laparoscopic Colonic Resection Without Urinary Drainage: Is It "Feasible"?/M. Alyami, P. Lundberg, G. Passot, O. Glehen, E. Cotte // *J. Gastrointest. Surg.* - 2016. – Vol. 20. - №7. - P. 1388-1392.
65. Andersen, H. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications / H. Andersen, S. Lewis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. - CD 004080.
66. Anderson, A. Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care / A. Anderson, C. McNaught, J. MacFie// *Br. J. Surg.* - 2003. – Vol. 90. - № 12. - P. 1497-504.
67. Apfel, C. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers / C. Apfel, E. Läärä, M. Koivuranta // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91. - №3. – P. 693-700.
68. Archibald, Lyle H. Enhanced Recovery After Colon Surgery in a Community Hospital System /L. Archibald, J. Mark, G. Craig // *Diseases of the Colon & Rectum*: July 2011. – Vol. 54. - Issue 7 – P. 840-845.
69. Ayus, J. Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy/ J. Ayus, R. Levine, A. Arief / *BMJ*. 2003. – vol. 326. – P. 382-384.

70. Baek, S. The safety of fast track program after laparoscopic colorectal surgery is comparable in older patients as in younger patients / S. Baek, S. Kim, J. Shin, J. Kwak // *Surg Endosc.* - 2013. – Vol. 27. - № 4. - P. 1225-1232.
71. Bagnall, N. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients / N. Bagnall, G. Malietzis, R. Kennedy // *Colorectal Dis.* - 2014.- Vol. 16. - № 12. – P. 947-56.
72. Barber, M. Disordered metabolic response with cancer and its management/ M. Barber, J.A. Ross, K. Fearon // *World J. Surgery.*- 2000.- Vol. 24.- N 6.- P. 681-689.
73. Barton, J. Enhanced recovery pathways in pancreatic surgery / J. Barton // *Surg. Clin. North Am.* - 2016. – Vol. 96. - № 6. - P. 1301-1312.
74. Basse, L. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study / L. Basse, D. Jakobsen, L. Bardram et al.// *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 416–423.
75. Basse, L. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? / L. Basse, M. Werner, H. Kehlet // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2000. – Vol. 25. – P. 498–501.
76. Bauer, V. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction / V. Bauer // *Clin. Colon Rectal. Surg.* - 2013. – Vol. 26. - № 3. - P. 182-185.
77. Beier-Holgersen, R. Influence of postoperative enteral nutrition on cellular immunity. A random double-blinded placebo controlled clinical trial / R. Beier-Holgersen, B. Brandstrup // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2012. – Vol. 27. - № 4. – P. 513-520.
78. Bengmark, S. Nutritional Support to Prevent and Treat Multiple Organ Failure/ S. Bengmark, L. Gianotti // *World J. Surgery.* - 1996. - Vol. 20. - N 4. - P. 474-481.
79. Beloosesky, Y. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients / Y. Beloosesky, J. Grinblat, A. Weiss et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. - P. 803–808.
80. Beppu, N. Malnutrition in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy is common and associated with treatment tolerability and

- anastomotic leakage / N. Beppu, T. Yamano, M. Yoshimura, M. Kobayashi // *Int. J. Colorect. Dis.* - 2016. – Vol. 31. - № 4. - P. 877-884.
81. Berg, R. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract / R. Berg // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – vol. 473. - P. 11-30.
82. Bilku, D. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review / D. Bilku, A. Dennison, T. Hall et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* - 2014. – Vol. 96. - № 1. - P. 15-22.
83. Biondo, S. Predictive factors for early and late onset surgical site infections in patients undergoing elective colorectal surgery. A multicenter, prospective cohort study / S. Biondo, A. Gomila, J. Carratala, J. Badia // *J. Hosp Infect.* - 2018. – Vol. 99. - № 1. - P. 24-30.
84. Bisgaard, T. Early oral feeding after elective abdominal surgery – what are the issues? / T. Bisgaard, H. Kehlet // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18. – P. 944–948.
85. Block, B. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B. Block, S. Liu, A. Rowlingson, A. Cowan // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2455–2463.
86. Bouchet-Doumenq, C. Management of postoperative bladder emptying after proctectomy in men for rectal cancer. A retrospective study of 190 consecutive patients / C. Bouchet-Doumenq, J. Lefevre, M. Bennis // *Int. J. Colorectal. Dis.* - 2016. – Vol. 31. - № 3. - P. 511-518.
87. Bona, S. Introducing an enhanced recovery after surgery program in colorectal surgery: a single center experience / S. Bona, M. Molteni, R. Rosati, U. Elmore // *World J. Gastroenterol.* - 2014. – Vol. 20. - №46. - P. 17578-17587.
88. Bozzetti, F. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support / F. Bozzetti, L. Gianotti, M. Braga // *Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 26. - № 6. - P. 698-709.
89. Braga, M. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study / M. Braga, L. Gianotti, L. Nespoli, G. Radaelli, V. Di Carlo // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 174–180.

90. Branagan, G. An enhanced recovery programme reduces length of stay after rectal surgery / G. Branagan, D. Richardson, R. Shetty // *International journal of colorectal disease*. – 2010. – Vol. 25.876 - № 11. – P. 1359-62.
91. Brandstrup, B. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial / B. Brandstrup, H. Tonnesen, R. Beier-Holgersen et al. // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 641–648.
92. Bretagnol, F. Rectal cancer surgery without mechanical bowel preparation / F. Bretagnol, A. Alves, A. Ricci et al. // *Br. J. Surg.* – 2007. - № 10. – P. 1266-71.
93. Brodner, G. Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery / G. Brodner, H. Van Aken, L. Hertle et al. // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 92. – P. 1594–1600.
94. Brown, S. A randomised controlled trial of transverse skin crease vs. vertical midline incision for right hemicolectomy / S. Brown, P. Goodfellow, I. Adam et al. // *Tech. Coloproctol.* – 2004. - № 8. – P. 15–18.
95. Brown, S. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery / S. Brown, P. Goodfellow // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. - CD 005199.
96. Bruns, E. Oral nutrition as a form of preoperative enhancement in patients undergoing surgery for colorectal cancer: a systematic review / E. Bruns, T. Argillander, Van den Heuvel, C. Buskens et al // *Surg Infect(Larchmt)*. - 2018.- Vol. 19. - №1. – P. 1-10.
97. Bucher, P. Morphologic alterations associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial / P. Bucher, P. Gervaz, J. Egger et al. // *Dis. Col. Rect.* – 2006. - № 1. – P. 109-112.
98. Bucher, P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis / P. Bucher, B. Mermillod, P. Gervaz et al. // *Arch Surg.* – 2004. - № 12. – P. 1359-1364.

99. Bucher, P. Does mechanical bowel preparation have a role in preventing postoperative complications in elective colorectal surgery? / P. Bucher, B. Mermillod, P. Morel et al. // *Swiss Med. Wkly.* – 2004. – 134. – P. 69-74.
100. Bucher, P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery/ P. Bucher, Gervaz, C. Soravia C. et al. // *British Journal of Surgery.* - 2005. - Vol. 92. - Issue 4. - P. 409 – 414.
101. Buchs, N. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / N. Buchs, Gervaz., M. Secic et al.// *Int J. Colorectal Dis.* - 2008. – Vol. 23. - № 3. - P. 265-70.
102. Burden, S. Preoperative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery / S. Burden, C. Todd, J. Hill, S. Lai // *Cochrane Database sys. Rev.* – 2012. – nov. 14;11.
103. Carlisle, J. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting / J. Carlisle, C. Stevenson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. -3: CD 004125.
104. Cawich, S. Role of oral antibiotics for prophylaxis against surgical site infections after elective colorectal surgery / S. Cawich, S. Teelucksingh, S. Hassranah // *World J. Surg.* - 2017. – Vol. 27. – iss.9. - № 12. - P. 246-255.
105. Chan, M. Laparoscopic colorectal resection with and without routine mechanical bowel preparation: A comparative study / M. Chan, C. Foo, J. Poon, W. Law // *Ann. Med. Surg.* - 2016. - №9. P. 72-6.
106. Chen, W. General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients / W. Chen, L. Ren, Y. Wei, D. Zhu, C. Miao// *Int. J. Colorectal Dis.* - 2015. –Vol. 30. - № - 4. - P. 475-481.
107. Chiu, C. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting implementation of an enhanced recovery after surgery pathway for total mastectomy / C. Chiu, P. Aleshi, L. Esserman, C. Inglis-Arkell, E. Whitlock, M. Harbell // *BMC. - Anesthesiol.* - 2018. – Vol. 16. - № 1. - P.41.
108. Choi, Y. Comparison of ramosteron and ondasteron for the treatment of established postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery: a prospective

- randomized, double-blinded multicenter trial / Y. Choi, H. Sohn, K. Min // *Ther. Clin. Risk Manag.* - 2018. – Vol. 26. - №14. - P. 601-606.
109. Chuang, S. Risk factors for the development of metachronous liver metastasis in colorectal cancer patients after curative resection / S. Chuang, Y. Su, C. Lu, Y. Hsu, K. Sun // *World J. Surg.* - 2011. – Vol. 35. - № 2. - P. 424-429.
110. Chude, G. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study/ G. Chude, N. Rayate, V. Patris // *Hepatogastroenterology.* - 2008. – Vol. 55. - P. 1562-7.
111. Collin, A. Impact of mechanical bowel preparation on survival after colonic cancer resection / A. Collin, B. Jung, E. Nilsson, L. Pahlman, J. Folkesson // *Br. J. Surg.* - 2014. – Vol. 101. - № 12. - P. 1594-1600.
112. Compagna, R. Fast track for elderly patients: is it feasible for colorectal surgery? / R. Compagna, G. Aprea, D. De Rosa// *Int. J. Surg.*– 2014. – Vol. 12. - Suppl 2:S20-22.
113. Cong, Z. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer / Z. Cong, C. Fu, H. Wang et al. // *World J. Surg.* 2009. - Vol. 33. - № 6. - P. 1292-1297.
114. Contant, C. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial / C. Contant, W. Hop, H. van't Sant et al.// *Lancet.* – 2008. - vol. 22. – P. 2112-2117.
115. Conway, D. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery / D. Conway, R. Mayall, M. Abdul-Latif, S. Gilligan, C. Tackaberry // *Anaesthesia.* – 2002. - Vol. 57. – P. 845-849.
116. Coros, M. Indications of a defunctioning stoma in colorectal anastomosis – our experience and review of the literature / M. Coros, S. Sorlea, A. Hintea et al.// *Chirurgia.* - 2016. - №2. - P. 138-143.

117. da Fonseca, L. A simplified rehabilitation program for patients undergoing elective colonic surgery—randomized controlled clinical trial / L. da Fonseca, M. da Luz, A. Lacerda-Filho // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 26. - № 5. – P. 609-616.
118. Derin, N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation/ N. Derin, V.N. Izgut-Uyzal, A. Agac, Y. Aliciguzel, N. Demir// *J. Physiology and Pharmacology.* - 2004.- Vol. 55. - N 3. - P. 595-606.
119. di Sebastiano, P. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy / P. di Sebastiano, L. Festa, A. De Bonis et al.// *J. Endourol.* - 2005 – Vol. 19. - № 10. - P. 1165-9.
120. di Sebastiano, P. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience / P. di Sebastiano, L. Festa, A. De Bonis et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 396. - № 3. –117 P. 345-51.
121. Disbrow, E. Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility / E. Disbrow, H. Bennett, J. Owings // *West. J. Med.* – 1993. – Vol.158. – P. 488–492.
122. Dolejs, S. Bowel preparation is associated with reduced morbidity in elderly patients undergoing elective colectomy / S. Dolejs, M. Guzman, A. Fajardo, B. Robb // *J. Gastrointest. surg.* - 2017. – Vol. 21. - № 2. - P. 372-379.
123. Donati, D. Comparison between midline incision and limited right skin crease incision for right-sided colonic cancers / D. Donati, S. Brown, K. Eu, Y. Ho, Seow-Choen // *F. Tech. Coloproctol.* – 2002. - № 6. – P. 1–4.
124. Duerksen, D. Stress-related mucosal disease in critically ill patients / D. Duerksen// *Best practice and research clinical gastroenterology.* - 2003. - Vol. 17. - N 3. - P. 327-344.
125. Duke, T. Dysoxia and lactate / T. Duke // *Arch. Dis. Child.* - 1999. - Vol. 81. - P. 343-350.
126. Duraes, L. The disproportionate effect of perioperative complications on mortality within 1 year after colorectal cancer resection in octagenarians / L. Duraes, L. Stocchi, D. Dietaz, M. Kalady // *Ann. Surg. Oncol.* - 2016. – Vol. 23. - № 13. - P. 4293-4301.

127. Ebara, M. Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma / M. Ebara, H. Fukuda, R. Hatano et al. // *Oncology*. – 2003. – Vol. 65. - №4. – P. 323-330.
128. Egbert, L. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. A study of doctor-patient rapport / L. Egbert, G. Battit, C. Welch, M. Bartlett // *Engl. J. Med.* – 1964. – Vol. 270. – P. 825–827.
129. Ehrlich, A. Comparison of laparoscopic and open colonic resection within fast-track and traditional perioperative care pathways: Clinical outcomes and in-hospital costs/ A. Ehrlich, S. Kellokumpu, B. Wagner // *Scand. J. Surg.* – 2015. – Vol. 104. - № 4. – P. 211-218.
130. Ephgrave, K. Are gastric, jejunal, or both forms of enteral feeding gastroprotective during stress?/ K. Ephgrave, D. Scott, A. Ong, J. Cullen, K. Broadhurst // *J. Surg. Res.* - 2000. - Vol. 88. - N 1. - P. 1-7.
131. Erstad, B. Survey of stress ulcer prophylaxis / B. Erstad, J. Barletta, J. Jacobi, A. Killian, K. Kramer, S. Martin // *Crit. Care*. -1999. - Vol. 3. - N 6. - P. 145–149.
132. Eskicioglu, C. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials / C. Eskicioglu, S. Forbes, M. Aarts // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13. - № 12. – P. 232-239.
133. Fa-Si-Oen, P. Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery / P. Fa-Si-Oen, R. Roumen, J. Buitenweg // *Dis. Col. Rect.* – 2005. - № 8. – P. 1509-1516.
134. Fa-Si-Oen, P. Effect of mechanical bowel preparation with polyethyleneglycol on bacterial contamination and wound infection in patients undergoing elective open colon surgery / P. Fa-Si-Oen, C. Verwaest, J. Buitenweg et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2005. - № 2. – P. 158-160.
135. Freise, H. Intestinal effects of thoracic epidural anesthesia / H. Freise, L. Fisher // *Curr. Opin. Anesthesiol.* - 2009. Vol. 22. - № 5. - P. 644-648.
136. Fukuda, H. Relationship between copper, zinc and metallothionein in hepatocellular carcinoma and its surrounding liver parenchyma / H. Fukuda, R. Hatano // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. - № 3. – P. 415-422.

137. da Fonseca, L. A simplified rehabilitation program for patients undergoing elective colonic surgery—randomized controlled clinical trial / L. da Fonseca, M. da Luz, A. Lacerda-Filho // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 26. -№ 5. –P. 609-616.
138. Gan, T. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting /T. Gan, P. Diemunch, A. Habib, A. Kovac, P. Kranke // *Anesth. Analg.* - 2014. – Vol. 118. - № 1. - P.85-113.
139. Gan, T. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting /T. Gan, T. Meyer, C. Apfel et al.// *Anesth. Analg.* – 2003. –Vol. 97. – P. 62–71.
140. Gan, T. Effective management of PONV and pain in ambulatory settings / T. Gan, M. Rosenblatt, J. Butterworth, J. Gross // *ASA Refresher Course in Anesthesiology.* -2010. - Vol. 38. – P. 47-54.
141. Gan, T. Society for Ambulatory Anesthesia Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting / T. Gan, T. Meyer, C. Apfel et al.// *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 105. - № 6. – P. 1615-1628.
142. Gan, T. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery / T. Gan, A. Soppitt, M. Maroof et al.// *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97. – P. 820–826.
143. Ghuman, A. Urinary retention in early urinary catheter removal after colorectal surgery / A. Ghuman, N. Kasteel, A. Karimuddin et al.// *Am. J. Surg.* - 2018.- Vol. 215(5). - P. 949-952.
144. Gianotti, L. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer / L. Gianotti, M. Braga, L. Nespoli et al. // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1763–1770.
145. Gillis, G. Patients as partners in enhanced recovery program after surgery: a qualitative patient-led study / C. Gillis, M. Gill, N. Marlett, G. MacKean, K. Germann // *BMJ open.* - 2017. – Vol. 24. - №7. – P.6.
146. Grantcharov, T. Vertical compared with transverse incisions in abdominal surgery / T. Grantcharov, J. Rosenberg // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167. – P. 260–67.

147. Grass, F. Postoperative urinary retention in colorectal surgery within an enhanced recovery pathway / F. Grass, J. Slieker, P. Frauche // *J. Surg. Res.* - 2017. – Vol. 207. - P. 70-76.
148. Guenaga, K. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K. Guenaga, A. Atallah, A. Castro et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. - CD 001544.
149. Guillou, P. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial / P. Guillou, P. Quirke, H. Thorpe et al. // *Lancet.* - 2005. – Vol. 365. – P.1718-1726.
150. Gupta, A. Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials / A. Gupta, C. Wu, N. Elkassabany, C. Krug et al. // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 99. - № 2. – P. 488-495.
151. Habib, A. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials / A. Habib, H. El-Moalem, T. Gan // *Can. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 51. - №4. – P. 311-319.
152. Haines, K. Association of postoperative pulmonary complications with delayed mobilisation following major abdominal surgery: an observational cohort study/ K. Haines, E. Skinner, S. Berney // *Physiotherapy.* – 2013. Vol. 99. - № 2. – P.119-25.
153. Hasan, A. The benefit of an enhanced recovery programme following elective laparoscopic sigmoid colectomy / A. Hasan, O. Kavanagh, L. Hassan // *Int. Journal of Colorectal Disease.* - 2010. – Vol. 25. - № 6. - P. 761-766.
154. Hatano, R. Accumulation of copper in the liver and hepatic injury in chronic hepatitis C / R. Hatano, M. Ebara, H. Fukuda et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. - № 7. – P.786-791.
155. Hathaway, D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis/ D. Hathaway // *Nurs. Res.* – 1986. – Vol. 35. – P. 269–75.

156. Hausel, J. A Carbohydrate-Rich Drink Reduces Preoperative Discomfort in Elective Surgery Patients / J. Hausel, J. Nygren, M. Lagerkranser, M. Hellström et al. // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 93. – P. 1344-1350.
157. Hildebrand, L. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery / L. Hildebrand, O. Kimberger, M. Arnberger, S. Brandt // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. - № 2. – R40.
158. Himoto, T. Roles of Copper in Hepatocarcinogenesis via the Activation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α / T. Himoto, K. Fujita, T. Nomura et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – Vol. 174. - № 1- P. 58-64.
159. Hjort, J. Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care / J. Hjort, E. Sonne, L. Basse, T. Bisgaard, H. Kehlet // *Scand. J. Surg.* – 2004. - Vol. 93. - № 1. – P. 24-28.
160. Holte, K. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess / K. Holte, N. Sharrock, H. Kehlet // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 622–632.
161. Huang, C. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity / C. Huang, R. Huang, T. Jiang, K. Huang // *BMC gastroenterol.* – 2010. – Vol. 28. - № 10. – P.127.
162. Husain, F. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity / F. Husain, M. Martin, P. Mullenix, S. Steele, D. Elliot // *Am. J. Surgery.* - 2003. - Vol. 185. - N 5. - P. 485-491.
163. Huser, N. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery / N. Huser, C. Michalski, M. Erkan et al. // *Ann. Surg.* 2008. – Vol. 248. - № 1. - P. 52-60.
164. Jesus, E. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery / E. Jesus, A. Karliczek, D. Matos, A. Castro, A. Atallah // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 18. - №4. - CD002100.
165. Jolley, S. Managing post-operative nausea and vomiting / S. Jolley // *Nurs Stand.* – 2001. – Vol. 15. - № 4. – P. 47-52.

166. Joshi, G. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery / G. Joshi, F. Bonnet, H. Kehlet // *Colorectal Dis.* - 2013. –Vol. 15. - № . - P. 146-155.
167. Jorgensen, H. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery / H. Jorgensen, J. Wetterslev, S. Moiniche, J. Dahl // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2000. - CD 001893.
168. Jung, B. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection / B. Jung, L. Pålman, P. Nyström // *Nilsson British Journal of Surgery.* - 2008. - Vol. Iss. 6. - P. 689 – 695.
169. Kam, M. Minilaparotomy left iliac fossa skin crease incision vs. midline incision for left-sided colorectal cancer / M. Kam, F. Seow-Choen, X. Peng et al.// *Tech. Coloproctol.* – 2004. - № 8. – P. 85–8.
170. Kam, M. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? / M. Kam, Y. Lim, K. Eu // *Singapore Med. J.* – 2009. – Vol. 50. - № 9. - P. 862-865.
171. Kamran, Z. Fast-Track Surgery May Reduce Complications Following Major Colonic Surgery / Z. Kamran, A. Connolly, L. Israel et al.// *Dis. Col. rect.* - 2008. - Vol 51. - № 3. - P. 343-347.
172. Kang, X. Major complications of epidural anesthesia: a prospective study of 5083 cases at a single hospital / X. Kang, F. Bao, X. Xiong // *Acta Anesthesiol. Scand.* -2014.- Vol. 58. - № 7. - P. 858-866.
173. Kehlet, H. Care after colonic operation – is it evidence-based? Results from a multinational survey in Europe and the United States / H. Kehlet, M. Buchler, R. Beart, R. Billingham, R. Williamson // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. Vol. 202. – P. 45–54.
174. Kehlet, H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery / H. Kehlet, D.Wilmore // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P.189-198.
175. Kehlet, H. Multimodal strategies to improve surgical outcome / H.Kehlet, D.Wilmore // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 183. – P. 630–41.
176. Kehlet, H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage?/ H. Kehlet // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P. 801–7.

177. Kehlet, H. Modification of Responses to Surgery by Neural Blockade: Clinical Implications. In: M. Cousins, P. Bridenbaugh(eds) Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.-P. 129-175.
178. Kehlet, H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice / H. Kehlet // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24. – P. 690–695.
179. Kehlet, H. Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? / H. Kehlet, G. Rung, T. Callesen // J. Clin. Anesth. – 1996. - № 8. – P. 441–445.
180. Kehlet, H. Length of stay after laparoscopic colonic surgery – an 11-year nationwide Danish survey / H. Kehlet, H. Harling // Colorect Dis. - 2012. – Vol. 14. № 9. - P. 1118-1120.
181. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet // Br. J. Anaesth. – 1997. - №78. – P. 606-617.
182. Kim, H. Early oral feeding following laparoscopic colorectal cancer surgery/H. Kim, S. Lee, W. Choi, H. Kim// Anz. J. Surgery.-2014. – Vol. 84. № 7-8. - P. 539-544.
183. King, P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme / P. King, J. Blazeby, P. Ewings, P. Franks et al. // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 300-308.
184. Kooij, F. Decision support increases guidelines adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis / J. Kooij, T. Klok, M. Hollmann // J. Anesth. Analg. – 2008. –Vol. 106. - №3. – P. 893-898.
185. Kooij, F. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting / F. Kooij, T. Klok, M. Hollmann, J. Kal // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 2792. - P. 187-191.
186. Kowdley, K. Hepatic copper content is normal in early primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / K. Kowdley, T. Knox, M. Kaplan // Dig. Dis. Sci. – 1994. – Vol. 39. - № 11. – P. 2416-2420.
187. Kurs, A. Prevention and treatment of perioperative hypothermia / A. Kurs// Anesthesia and critical care. - 2001. - Vol. 12 - P. 96-102.
188. Landers, J. Determination of serum copper and iron in a single small sample/

- J. Landers, B. Zak // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1958. – V. 29. - №6. -P. 590-592.
189. Lang, K. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery / K. Lang, J. Boldt, S. Suttner, G. Haisch // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 93. – P. 405–409.
190. Lee, T. Comparison of Early Mobilization and Diet Rehabilitation Program With Conventional Care After Laparoscopic Colon Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial / T. Lee, S. Kang, D. Kim // *Diseases of the Colon & Rectum.* - 2011. - Vol. 54. Iss. 1. - P. 21-28.
191. Lee, S. Early rehabilitation versus conventional care after laparoscopic rectal surgery: a prospective randomized controlled trial / S. Lee, S. Kang, J. Jang, J. Park et al. // *Surg Endosc.* – 2013.- Vol. 27. - № 10. - P. 3902-3910.
192. Leslie, K. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient / K. Leslie, D. Sessler // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 17. - №4. – P. 485-498.
193. Lewis, S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials / S. Lewis, M. Egger, P. Sylvester, S. Thomas // *Br. Med. J.* – 2001. – Vol. 323. – P. 773–776.
194. Li, Y. Meta-analysis of efficacy and safety of fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer / H. Li, T. Huo, J. Xing et al. // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. - № 12. – P. 3142-3151.
195. Lindgren, P. Midline or transverse abdominal incision for right-sided colon cancer – A randomized trial / P. Lindgren, S. Nordgren, T. Oresland, L. Hulten // *Colorectal Dis.* – 2001. - № 3. – P. 46–50.
196. Lindsey, J. Effects of commonly used bowel preparations on the large bowel mucosal-associated and luminal microflora in the rat model / J. Lindsey, J. Smith, S. McCluggage, R. Nichols // *Dis. Colon Rectum.* -1990. – Vol. 33. - № 7. –P.554-560.
197. Ljungquist, O. Preoperative fasting / O. Ljungquist, E. Soreide // *Br. J. Surg.* - 2003.- Vol. 90. - № 4. – P. 400-406.
198. Ljungquist, O. Insulin resistance and enhanced recovery after surgery/ O. Ljungquist // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* - 2012. – Vol. 36. - № 4. - P. 389-398.

199. Ljungqvist, O. Metabolic perioperative management: novel concepts / O. Ljungqvist, J. Nygren, M. Soop, A. Thorell // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2005. - №11. – P. 295–9.
200. Lobo, D. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial / D. Lobo, K. Bostock, K. Neal, A. Perkins, B. Rowlands, S. Allison // *Lancet.* - 2002. – Vol. 359. – P. 1812–1818.
201. Lohsiriwat, V. Enhanced recovery after surgery vs conventional care in emergency colorectal surgery / V. Lohsiriwat // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14. – iss. 20(38). – P. 13950–13955.
202. Lohsiriwat, V. Comparison of short-term outcomes between laparoscopically-assisted vs. transverse-incision open right hemicolectomy for right-sided colon cancer: a retrospective study / V. Lohsiriwat, D. Lohsiriwat, V. Chinswangwatanakul // *World J. Surg. Oncol.* – 2007. - № 5. – P. 49.
203. Lopez-Hellin, J. Perioperative nutrition prevents the early protein losses in patients submitted to gastrointestinal surgery / J. Lopez-Hellin, J. Baena-Fustegueras, M. Vidal, S. Riera et al. // *Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1001–1008.
204. Lowell, J. Postoperative fluid overload: not a benign problem / J. Lowell, C. Schifferdecker, D. Driscoll, P. Benotti // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18. – P. 728-733.
205. Lundberg, J. Dopamine or norepinephrine infusion during thoracic epidural anesthesia? Differences in hemodynamic effects and plasma catecholamine levels / J. Lundberg, J. Martner, C. Raner, B. Biber // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2005. – Vol. 49. - № 7. - P. 962-968.
206. Lyon, A. A qualitative study assessing the barriers to implementation of enhanced recovery after surgery / A. Lyon, M. Solomon, J. Harrison // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1374-1380.
207. Lyon, A. Enhanced recovery program in colorectal surgery: Does one size fit all? / A. Lyon, J. Christopher, J. Graham // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18(40). - P.5661-5663.

208. Macarone-Palmieri, R. Does the nasogastric tube has a role in elective colo-rectal surgery?/ R. Macarone-Palmiere, P. Amodio, M. Rizzello // G. Chir. - 2012. – Vol. 33(3). - P. 58-61.
209. MacKay, G. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery / G. MacKay, K. Fearon, A. McConnachie, M. Serpell et al.// Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 1469–1474.
210. MacLaren, R. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis / R. MacLaren, C. Jarvis, D. Fish // Ann. Pharmacother. - 2001. - Vol. 35. - N 12. - P. 1614-1623.
211. Maggiori, L. Does a combination of laparoscopic approach and full fast track multimodal management decrease postoperative morbidity?A multicenter randomized controlled trial / L.Maggiori, E. Rullier, J. Lefevre, Regimbeau et al.// Ann. Surg. - 2017. – Vol. 266. - № 5. - P. 729-737.
212. Maloney, L. Bladder cancer recovery pathways: a systematic review / L. Maloney, D. Parker, M. Cookson, S. Patel // Bladder cancer. - 2017. – Vol. 27. - №4. - P. 269-281.
213. Manasek, V. The impact of high protein nutritional support on clinical outcomes and treatment costs of patients with colorectal cancer / V. Manasek, K. Bezdek, A. Foltys, K. Klos, J. Smitka, D. Smehlik // Klin. Onkol. - 2016. – Vol. 29. - № 5. - P. 351-357.
214. Manning, B. Nasogastric intubation causes gastroesophageal reflux in patients undergoing elective laparotomy / B. Manning, D. Winter, G. McGreal, W. Kirwan, H. Redmond // Surgery. – 2001. – Vol. 130. - № 5. – P. 788-91.
215. Marik, P. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and metaanalysis / P. Marik, T. Vasu, A. Hirani, M. Pachinburavan // Crit. Care Med. -2010. – Vol. 38. - № 11. - P. 2222-2228.
216. Marret, E. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery / E. Marret, C. Remy, F. Bonnet // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 665-673.
217. Mates, J. Antioxidant enzymes and human diseases / J.M. Mates, C. Peres-Gomes, I.N. De Gastro// Clinical Biochemistry. - 1999. - Vol. 32. - N 8. - P. 595-603.

218. Matthiessen, P. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial/ P. Matthiessen, O. Hallbook, J. Rutegard / *Ann. Surgery.* - 2007. – Vol. 246. - № 2. -P. 207-214.
219. Matthiessen, P. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum/ P. Matthiessen, O. Hallbook, M. Andersson et al.// *Colorectal Dis.* - 2004. - Vol. 6. - № 6. - P. 462-9.
220. Miettinen, R. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study /R. Miettinen, S. Laitinen, J. Mäkelä et al.// *Dis. Col. Rect.* - 2000. - № 5. – P. 669-675.
221. Mikkelsen, M. Serim lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock / M. Mikkelsen, A. Miltiades, D. Gaieski, M. Goyal, B. Fuchs // *Crit. Care Med.* - 2009 – Vol. 37. - № 5. - P. 1670-1707.
222. Mordau, I. Hemostatic alterations in patients with benign and malignant colorectal disease during major abdominal surgery / I. Mordau, L. Iversen, O. Thorlacius-Ussing // *Thrombosis research.* – 2001. - Vol. 104. - N 5. - P. 309-315.
223. Moya, P. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection / P. Moya, E. Miranda, L. Soriano-Irigaray et al.// *Surg Endosc.* - 2016. – Vol. 30. - №11. - P. 4946-4953.
224. Myklejord, D. Consensus guideline adoption for managing postoperative nausea and vomiting / D. Myklejord, L. Yao, H. Liang, I. Glurich // *WMJ.* – 2012. – Vol. 111. - № 5. – P. 207-213; quiz 214.
225. Nanavati, A. A comparative study of fast track versus traditional perioperative care protocols in gastrointestinal surgeries / A. Nanavati, S. Prabhakan // *J. Gastrointest. surg.* - 2014. – Vol. 18. - № 4. - P. 757-767.
226. Nelson, R. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations / R. Nelson, B. Tse, S. Edwards // *Br. J. Surg.* – 2005. - № 92. – P. 673–680.

227. Nematihonar, B. Early versus delayed postoperative oral feeding in patients undergoing colorectal anastomosis / B. Nematihonar, S. Salami, V. Noorian, M. Samsami // *Adv. Biomed. Res.* - 2018. - № 16.- P. 30.
228. Ng, W. Evidence for early oral feeding of patients after elective open colorectal surgery: a literature review / W. Ng, J. Neill // *J. Clin. Nurs.* - 2006. – Vol. 15. - № 6. – P. 696-709.
229. Nichols, R. Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons / R. Nichols, J. Smith, R. Garcia et al.// *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – vol. 24. – P. 609-619.
230. Nisanevich, V. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery / V. Nisanevich, I. Felsenstein, G. Almogy et al.// *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103. - P. 25–32.
231. Nishino, K. Establishment of an antibody specific for cancer-associated haptoglobin: a possible implication of clinical investigation / K. Nishino, S. Loda, N. Kataoka, S. Takamatsu, M. Nakano // *Oncotarget.* - 2018. – Vol. 29. - P. 12732-12744.
232. Noblett, S. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection / S. Noblett, C. Snowden, B. Shenton et al. // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 1069–1076.
233. Noblett, S. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial / S. Noblett, D. Watson, H. Huong et al. // *Colorectal Dis.* – 2006. -№ 8. – P. 563–569.
234. Nygren, J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced recovery after surgery society recommendations / J. Nygren, J. Thacker, F. Carli, et al. // *Clin. Nutr.* - 2012. – Vol. 31. - № 6. - P. 801-806.
235. Nygren, J. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery / J. Nygren, J. Hausel, H. Kehlet, A. Revhaug // *Clin Nutr.* - 2005. – Vol. 24. - №3. – P. 455-461.
236. Nygren, J. Preoperative oral carbohydrate therapy / J. Nygren, A. Thorell, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2015. – Vol. 28. - № 3. - P. 364-369.

237. Nygren, J. An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients / J. Nygren, M. Soop, A. Thorell // *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – Vol. 52. - № 5. – P. 978-85.
238. Okori, O. Lactate: biomarker and potential therapeutic target / O. Okorie, P. Dellinger // *Crit. care Clin.* - 2011. – Vol. 27. - № 2. - P. 299-326.
239. Oliveria, L. Bowel preparation for surgery and colonoscopy. When and which preparation? / L. Oliveria // *Proktologia.* – 2006. - № 1. – P. 24.
240. Oliveira, L. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. A prospective, randomized, surgeon-blinded trial comparing sodium phosphate and polyethylene glycol-based oral lavage solutions / L. Oliveira, S. Wexner, N. Daniel et al. // *Dis. Colon and Rectum.* – 1997. - № 5. – P. 585-591.
241. Pager, C. Randomised controlled trial of preoperative information to improve satisfaction with cataract surgery / C. Pager // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. –Vol. 89. – P. 10–13.
242. Park, H. Efficacy and safety of ramosteron injection for nausea and vomiting in colorectal cancer patients undergoing a laparoscopic colectomy: a randomized, double-blind, comparative study / H. Park, M. Kim, W. Kang // *Ann Coloproctology.* - 2018. – Vol.34. - № 1. -P. 36-41.
243. Peixoto, A. Efficacy of prophylactic droperidol, ondansetron or both in the prevention of postoperative nausea and vomiting in major gynaecological surgery. A prospective, randomized, doubleblind clinical trial / A. Peixoto, F. Peixoto, L. Leães, M. Celich, M. Barros // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2000. – Vol.17. - № 10. – P. 611-615.
244. Pena-Soria, M. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery with primary intraperitoneal anastomosis by a single surgeon: interim analysis of a prospective single-blinded randomized trial / M. Pena-Soria, J. Mayol, R. Anula-Fernandez et al.// *Journal of Gastrointestinal Surgery.* - 2007. - № 5. – P. 562-567.
245. Pena-Soria, M. Single-blinded Randomized Trial of Mechanical Bowel Preparation for Colon Surgery with Primary Intraperitoneal Anastomosis /M. Pena-

- Soria, J. Mayol, R. Anula et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2008. - Vol.12. - N. 12. – P. 2103-2109.
246. Petros, J. Patient-controlled analgesia and postoperative urinary retention after hysterectomy for benign disease / J. Petros, F. Alameddine, E. Testa, E. Rimm, R. Robillard // J. Am. Coll. Surg. – 1994. – Vol. 179. – P. 663–667.
247. Pirrera, B. Transversus abdominis plane (TAP) block versus thoracic epidural analgesia in laparoscopic colon surgery in ERAS program / B. Pirrera, V. Alagna, A. Licchi / Surg Endosc. - 2018. – Vol. 32. - № 1. - P. 376-382.
248. Platell, C. Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery / C. Platell, N. Barwood, G. Makin // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 427–33.
249. Poon, J. Enhanced recovery program in laparoscopic colectomy for cancer / J. Poon, J. Fan, O. Lo // International Journal of Colorectal Disease. – 2011. – Vol. 26. - № 1. – P. 71-77.
250. Ram, E. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study / E. Ram, Y. Sherman, R. Weil et al.// Arch. Surg. – 2005. - № 3. – P. 285-288.
251. Raue, W. 'Fast-track' multimodal rehabilitation program improves outcome after laparoscopic sigmoidectomy: a controlled prospective evaluation / W. Raue, O. Haase, T. Junghans, M. Scharfenberg et al.// Surg. Endosc. – 2004. – Vol. 18. – P. 1463–1468.
252. Regenbogen, S. Populatio-based assessment of intraoperative fluid administration practices across three surgical specialities / S. Regenbogen, N. Shah, S. Collins et al. // Ann Surg. - 2017. – Vol. 265. - № 5. - P. 930-940.
253. Rees, P. Colorectal cancer and thrombosis / P. Rees, H. Clouston, S. Duff, C. Kirwan // Int. J. Colorectal Dis. - 2018. – Vol. 33. - № 1. - P. 105-108.
254. Reintam, B. Early enteral nutrtnion in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines / B. Reintam, J. Starkopf, W. Alhazzani et al. // Intensive care med. - 2017. – Vol. 43. - № 3. - P. 380-398.

255. Rodgers, A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials /A. Rodgers, N. Walker, S. Schug et al.// Br. Med. J. – 2000. – Vol. 321. – P. 1493–1505.
256. Rogers, L. The impact of enhanced recovery after surgery protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer / L. Rogers, D. Bleetman, D. Messenger, N. Joshi // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2018. – Vol. 155. - № 4. - P. 1843-1852.
257. Roig, J. Mechanical bowel preparation and antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: use by and opinions of Spanish surgeons / J. Roig, A. García-Fadrique, J. García-Armengol // Colorectal Disease. - 2009. - Vol. 11.- Issue 1. - P. 44 – 48.
258. Rollins, K. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: a meta-analysis/ K. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, D. Lobo // World J. Gastroenterol. - 2018. – Vol. 28. - №4. - P. 519-536.
259. Ruggiero, R. Postoperative peritonitis due to anastomotic dehiscence after colonic resection. Multicenter experience, retrospective analysis of risk factors and review of the literature / R. Ruggiero, L. Sparavigna, G. Docimo et al.// Ann. Ital. Chir. – 2011. – Vol. 82. - № 5. - P. 369-75.
260. Ruttman, T. The coagulation changes induced by rapid in vivo crystalloid infusion are attenuated when magnesium is kept at the upper limit of normal / T. Ruttman, L. Montoya-Pelaez, M. James// Anesth. Analg. – 2007. – Vol. 104. - № 6. - P. 1475-1480.
261. Ryska, O. Compliance with the procedures of modern perioper (Enhanced recovery after surgery) at surgery departments in Czech republic- result of a national survey / O. Ryska, Z. Sercova // Chir. - 2013. – Vol. 92. - № 8. - P. 435-442.
262. Sarin, A. Successful implementation of an Enhanced Recovery After Surgery program shortens length of stay and improves postoperative pain, and bowel and bladder function after colorectal surgery / A. Sarin, E. Litonius, R. Naidu // BMC Anesthesiol. - 2016. – Vol. 3. - № 1. - P. 55.

263. Scharfenberg, M. "Fast-track" rehabilitation after colonic surgery in elderly patients—is it feasible? / M. Scharfenberg, W. Raue, T. Junghans et al.// International Journal of Colorectal Disease. - 2007. - Vol. 22. - № 12.
264. Schein, M. Is mechanical bowel preparation necessary before primary colonic anastomosis? An experimental study / M. Schein, A. Assalia, S. Eldar, D. Wittmann // Dis. Colon Rectum. – 1995. – Vol. 38. - № 7. – P. 749-752.
265. Schussman, N. Does nasogastric tube decompression get used less often with laparoscopic and hand-assisted compared with open colectomy? / N. Schussman, M. Brown, M. Johnson, G. Da Silva, S. Wexner // Surg. Endosc. - 2013. - Vol. 27. - № 12. - P. 4564-8.
266. Schwenk, W. "Fast-track" rehabilitation after rectal cancer resection / W. Schwenk, J. Neudecker, W. Raue, O. Haase, J. Müller // Int. J. Colorectal. Dis. - 2006. –Vol. 21. - № 6. – P. 547-53.
267. Schwenk, W. "Fast-track" rehabilitation for elective colonic surgery in Germany—prospective observational data from a multi-centre quality assurance programme / W. Schwenk, N. Günther, P. Wendling // International Journal of colorectal disease. -2008. – Vol. 23. - № 1. - P. 93-99.
268. Segelman, J. Evidence or eminence in abdominal surgery: recent improvements in perioperative care / J. Segelman, J. Nygren // World J. Gastroenterol. - 2014. – Vol. 28. – Iss. 20(44). - P. 16615-16619.
269. Seiler, C. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: a randomized, double-blind equivalence trial / C. Seiler, A. Deckert, M. Diener// Ann. Surgery. - 2009. – Vol. 249. - № 6. - P. 913-920
270. Senagore, A. Randomized clinical trial comparing epidural anesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy / A. Senagore, C. Delaney, N. Mekhail et al.// Br. J. Surg. - 2003. – Vol. 90. - № 10. - P. 1195-1199.
271. Senturk, J. The development of enhanced recovery after surgery across surgical specialities / J. Senturk, G. Kristo, J. Gold et al.// J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. - 2017. – Vol. 27. - № 9. - P. 863-870.

272. Sharma, A. Closure of defunctioning loop ileostomy is associated with considerable morbidity / A. Sharma // *Colorectal dis.* - 2013. – Vol.15. - № 4. - P. 458-462.
273. Shibata, J. Surgical stress response after colorectal resection: a comparison of robotic, laparoscopic and open surgery / J. Shibata, S. Ishihara, N. Tada et al.// *Tech Coloproct.* - 2015. – Vol. 19. - №5. - P. 275-280.
274. Shida, D. Modified Enhanced recovery after surgery protocols for patients with obstructive colorectal cancer / D. Shida, K. Tagawa, K. Inada et al.// *BMC Surg.* -2017. – Vol. 16. - №17(1). - P. 18.
275. Shida, D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols for colorectal cancer in Japan / D. Shida, K. Tagawa, K. Inada et al.// *BMC Surg.* – 2015. –Vol. 15.-№16(1) –P. 90.
276. Shime, N. Perioperative assessment of blood lactate levels in pediatric heart surgery/ N. Shime, K. Kageyama, H. Ashida, M. Ueda, Y. Kitamura, Y. Tanaka// *Masui.* - 2001. - Vol. 50. - N 7. - P.752-757.
277. Siegel, L. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery / L. Siegel, H. Dalton, J. Hertzog et al.// *Intensive Care Med.* - 1996. -Vol. 22. - N 12. - P. 1418-1423.
278. Sielenkamper, A. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats / A. Sielenkamper, K. Eicker, H. Van Aken // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93. – P. 844– 846.
279. Sietses, C. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication / C. Sietses, M. Wiezer, Q. Eijsbouts et al. // *Surgery.* - 1999.-Vol. 126:5. – P.9.
280. Silva, Y. Does the addition of deep breathing exercises to physiotherapy-directed early mobilisation alter patient outcomes following high-risk open upper abdominal surgery? Cluster randomised controlled trial / Y. Silva, S. Li, M. Rickard// *Physiotherapy.* – 2013. – Vol. 99. - № 3. – P.187-193.

281. Slim, K. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation / K. Slim, E. Vicaut, Y. Panis, J. Chipponi // *Br. J. Surg.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1125–1130.
282. Smith, M. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery / M. Smith, J. McCall, L. Plank, G. Herbison, M. Soop, J. Nygren // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2014. - Aug 14; 8.
283. Smith, I. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care / I. Smith, P. Kumar, S. Molloy, A. Rhodes, P.J. Newman, R.M. Grounds, E.D. Bennett// *Intensive Care Med.*- 2001. - Vol. 27. - N 1. - P. 74-83.
284. Song, F. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials / F. Song, A. Glenny// *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 1232–1241.
285. Soop, M. Optimizing perioperative management of patients undergoing colorectal surgery: what is new? / M. Soop, J. Nygren, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2006. –Vol.12. - № 2. – P.166-70.
286. Soop, M. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance / M. Soop, J. Nygren, P. Myrenfors et al.// *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 280. – P. 576–583.
287. Soreide, E. Pre-operative fasting guidelines: an update /E. Soreide, L. Eriksson, G. Hirlekar et al.// *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2005. – Vol. 49. – P. 1041–1047.
288. Spackman, D. Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomized comparison of epidural bupivacain with systemic morphine/ D. Spackman// *Intensive care Med.* – 2000. - Vol. 26. – N. 11. - P. 837-844.
289. Sprung, J. Predicting the difficult neuraxial block: a prospective study/ J. Sprung, D. Bourke, J. Grass et al.// *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 89. – P. 384–389.
290. Stojkovic, L. Can preoperative CEA and CA 199 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? / L. Stojkovic, S. Stankovic, M. Stojkovic, D. Markovic // *Hell. J. Nucl. Med.* - 2017. – Vol. 20. - № 1. - P. 41-45.

291. Stipa, F. Transverse minilaparotomy as an access route in right colon disease: a valid alternative to midline laparotomy / F. Stipa, M. Barreca, G. Lucandri, E. Fernades, P. Mercantini, L. Meli, V. Ziparo // *Chir. Ital.*-2000.-Vol. 52. - № 1. - 91-96.
292. Sun, L. Serum haptoglobin as a novel molecular biomarker predicting colorectal cancer liver metastasis / L. Sun, S. Hu, L. Yu, Z. Yang // *Int. J. Cancer.* - 2016.- Vol. 138. - № 11. - P. 2724-2731.
293. Tambyraja, A. Patterns and clinical outcomes associated with routine intravenous sodium and fluid administration after colorectal resection / A. Tambyraja, F. Sengupta, A. MacGregor, D. Bartolo et al.// *World J. Surg.* – 2004. – Vol. 28. – P.1046-1051. - discussion 1051-1052.
294. Thorell, A. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery / A. Thorell, J. Alston-Smith, O. Ljungqvist // *Nutrition.* - 1996. – Vol. 12. - P. 690–695.
295. Thorell, A. Insulin resistance: a marker of surgical stress / A. Thorell, J. Nygren, O. Ljungqvist // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 1999. - № 2. – P. 69–78.
296. Turrentine, F. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients / F. Turrentine, H. Wang, V. Simpson, R. Jones // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 203. – P. 865–877.
297. Veenhof, A. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standart perioperative care: a randomized trial / A. Veenhof, M. Vlug, M. Pas et al.// *Ann Surg.* - 2012. –Vol. 255. - №2. - P. 216-221.
298. Veenhof, A. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial / A. Veenhof, C. Sietses, B. von Blomberg// *International Journal of Colorectal Disease.* - 2010. - №12. - P.133-136.
299. Waitzberg, D. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support/ D. Waitzberg, H. Saito, L. Plank et al.// *World J. Surg.*–2006.–Vol.30. – P. 1592–1604.

300. Wakeling, H. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery / H. Wakelin, M. McFall, C. Jenkins et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 95. – P. 634–42.
301. Walter, C. A randomized controlled trial of the efficacy of ultrasound –guided transversus abdominis plane block in laparoscopic colorectal surgery/ C. Walter, C. Maxwell-Armstrong, T. Pinkney // *Surg. Endosc.* - 2013. – Vol. 27. - № 7. - P. 2366-2372.
302. Wang, Q. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial / Q. Wang, J. Suo, J. Jiang, C. Wang, Y. Zhao, X. Cao // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. - №8. – P. 1009-1013.
303. Watt, D. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery? A Systematic Review / D. Watt, S. McSorley, P. Horgan, D. McMillan // *Medicine (Baltimore).* – 2015. - Vol. 94(36). – P.1286.
304. Weimann, A. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation / A. Weimann, M. Braga, L. Harsanyi et al. // *Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 25. – P. 224–244.
305. White, P. The POST-OP Study Group. The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: a prospective study on high-risk patients / P. White, J. O’Hara, C. Roberson, R. Wender, K. Candiotti // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 107. - № 2. – P. 452-458.
306. Wichmann, M. Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study / M. Wichmann, R. Eben, M. Angele, F. Brandenburg, A. Goetz, K. Jauch // *ANZ. J. Surg.* – 2007. – Vol. 77. - № 7. – P. 502-507.
307. Wichmann, M. Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study / M. Wichmann, T. Huttli, H. Winter, F. Spelsberg // *Arch. Surg.* - 2005. – Vol. 140. -№ 7. - P. 692-697.

308. Wille-Jørgensen, P. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis / P. Wille-Jørgensen, K. Guenaga, D. Matos, A. Castro // *Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 7. - №4. – P. 304-310.
309. Wilmore, D. Management of patients in fast track surgery / D. Wilmore, H. Kehlet// *British Medical Journal.* - 2001. – Vol. 322. – P. 473-476.
310. Wind, J. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery /J. Wind, S. Polle, K. Fung et al.// *Br. J. Surg.* - 2005. – Vol. 93. - №7. – P. 800–809.
311. Wind, J. Perioperative strategy in colonic surgery: Laparoscopy and/or FAst track multimodal management versus standard care (LAFa trial) / J. Wind, J. Hofland, B. Preckel et al.// *BMC Surg.* – 2006. - № 6. – P. 16–24.
312. Wong, N. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study / N. Wong, K. Eu// *Dis. Colon Rectum.* - 2005. – Vol. 48. - № 11. – P. 2076-2079.
313. Wu, F. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial / F. Wu, C.Sietses, B. von Blomberg, P. van Leeuwen, S. Meijer // *Dis. Colon Rectum.* - 2003. – Vol. 46. – P. 147–155.
314. Yang, Y.X. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients/ Y. Yang, J.D. Lewis// *Semin. Gastrointest. Dis.* - 2003. - Vol. 14. - N 1. - P.11-19.
315. Yagci, G. Effects of preoperative carbohydrate loading on glucose metabolism and gastric contents in patients undergoing moderate surgery: a randomized controlled trial / G. Yagci, M. Can, E. Ozturk et al.// *Nutrition.*- 2008.- Vol. 2493. - P. 212-216.
316. Zhuang, C. Laparoscopic versus open colorectal surgery within enhanced recovery after surgery programs: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Zhuang, D. Huang, F. Chen // *Surg Endosc.* – 2015. – Vol. 29. - № 8. – P. 2091-2100.
317. Zhuang, C. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Zhuang, X. Ye, X. Zhang et al.// *Dis. Col. Rect.* – 2013. – Vol. 56. - № 5. – P. 667-678.

318. Zmora, O. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial / O. Zmora, A. Mahajna, B. Bar-Zakai et al. // *Tech. Coloproctol.* - 2006. - № 2. – P. 131-135.
319. Zmora, O. Bowel preparation for colorectal surgery / O. Zmora, A. Pikarsky, S. Wexner // *Dis. Colon and Rectum.* - 2001. – vol. 44. – P. 1537–1549.
320. Zmora, O. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial / O. Zmora, A. Mahajna, B. Bar-Zakai et al // *Ann. Surg.* – 2003. - № 3. – P. 363-367.