

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ПРОГРАММА БЫСТРОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ (ERAS) ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Негардинов А.З.*², Кочатков А.В.^{1,2}

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.16.29.019

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

² Клиническая больница № 1 АО ГК Медси, Москва

Резюме. Проанализированы данные литературы, включая мета-анализы, многоцентровые исследования. Описаны ключевые компоненты программы быстрого восстановления (ERAS) в послеоперационном периоде при хирургическом лечении больных раком ободочной кишки с точки зрения патофизиологии и нейрогуморальной регуляции. Послеоперационное ведение пациентов предполагает эффективную аналгезию, раннюю активизацию, энтеральное питание и регидратацию. Применение основных алгоритмов концепции мультимодальной программы ускоренной реабилитации, начиная с предоперационной подготовки пациентов, позволяет улучшить непосредственные результаты хирургического лечения, снизить длительность послеоперационной реабилитации, а так же риски послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: PUF, Fast Track, ERAS, мультимодальное обезболивание, лапароскопическая хирургия, рак ободочной кишки, колоректальная хирургия.

Программа ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) – ранняя реабилитация после операции основана на патофизиологических принципах, основным из которых является ограничение периоперационной травмы и соответствующая редукция стрессорного ответа организма. Стресс – термин, означающий неспецифическую реакцию организма на внешние раздражители с последующими изменениями гомеостаза, необходимыми для приспособления к изменившимся условиям внешней среды. У человека реакция на стресс происходит по рефлекторному принципу и регулируется ЦНС. Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса выделяют кортикотропин – рилизинг гормон, активируя систему гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников и симпатoadреналовую систему. Другие ядра гипоталамуса активируют автономную нервную систему, в частности симпатический ее отдел. Последствие данных реакций и является стрессорным ответом организма на раздражение, и проявляется, в первую очередь, изменениями гемодинамики, дыхания и метаболическими нарушениями – процессы катаболизма преобладают над анаболизмом. Стимуляция гипоталамо-гипофизарной системы проявляется количественным увеличением глюкокортикоидов,

MULTIMODAL RAPID RECOVERY PROGRAM (ERAS) AFTER SURGICAL TREATMENT OF COLON CANCER-CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Negardinov A.Z.*², Kochatkov A.V.^{1,2}

¹ Department of surgery, faculty of fundamental medicine, Moscow state University. M.V. Lomonosova

² AO GC Medsi Clinical hospital No. 1, Moscow

Abstract. The review analyzed data from the world scientific literature, including meta-analyses, multicenter studies and databases. Based on the analysis, the key components of the fast recovery program (ERAS) in the postoperative period in the surgical treatment of colon cancer are described in detail from the point of view of pathophysiology and neurohumoral regulation. Postoperative management of patients involves effective analgesia, early activation, early administration of enteral nutrition and rehydration. The use of the basic algorithms of the concept of a multimodal accelerated rehabilitation program, starting with preoperative preparation of patients, can improve the immediate results of surgical treatment, reduce the duration of postoperative rehabilitation, as well as the risks of postoperative complications.

Keywords: PUF, Fast Track, ERAS, multimodal anesthesia, laparoscopic surgery, colon cancer, colorectal surgery.

а стимуляция симпато-адреналовой системы – катехоламинов [1]. Чрезмерные катаболические реакции приобретают системный характер и приводят к истощению пула соматических белков, в частности мышечной ткани, гликогена, а в терминальной фазе – висцеральных протеинов. Впервые синдром системной реакции на травматическое повреждение описал Sir David Cuthbertson в 20-х гг. прошлого века, исследуя метаболизм кальция у пациентов с переломами трубчатых костей нижних конечностей [2]. Была отмечена закономерная потеря азота с мочевиной, а также калия, фосфора, серы и креатинина – причем в разы больше, чем среди здоровых добровольцев. На основе полученных результатов был сделан вывод о том, что травма вызывает системную метаболическую реакцию, которая проявляется гиперкатаболизмом белков, основная масса которых происходит из мышечной ткани. Аргументированные доказательства взаимосвязи уровня катехоламинов и интенсивности системной метаболической реакции получила группа ученых Института хирургических исследований при Вооруженных силах США во главе с Wilmore D.W. в 70-х гг. прошлого века [3] на основании изучения течения ожоговой болезни. Было отмечено значительное повышение уровня катехолами-

* e-mail: nega041156@yandex.ru

нов, которые выделялись с мочой в начале болезни, и постепенное снижение этого уровня по мере заживления ран. Также была доказана возможность значительного уменьшения проявлений системного метаболического ответа путем назначения β -адреноблокаторов, а также возможность спровоцировать этот синдром у здоровых лиц путем введения эпинефрина.

Таким образом, в результате изучения основных патофизиологических особенностей системного стрессорного ответа организма на вызванную травму, были определены три основных метода предотвращения, или редукции последствий стрессорного ответа: уменьшение объема хирургической травмы, борьба с болью, а также адекватная и своевременная коррекция гомеостатических и метаболических нарушений путем периоперационной нутритивной поддержки и инфузионной терапии.

Все оперативные вмешательства сопровождаются болью, которая может усиливать эндокринные и метаболические реакции, вегетативные рефлексы, мышечный спазм, тошноту, послеоперационный парез кишечника и тем самым замедлять процесс выздоровления пациента; наркотические анальгетики применяются в хирургической практике как эффективные средства для контроля болевого синдрома. Связь между болевой афферентацией от тканей передней брюшной стенки и брюшины и угнетением моторики кишечника впервые была установлена в 1906 году Cannon и Murphy в эксперименте на животных. Тонкая и толстая кишка получают симпатическую иннервацию от волокон симпатического ствола (T5–L2) и парасимпатическую – от блуждающего нерва и волокон крестцового сплетения (S2–S4), а кожа и другие мягкие ткани передней брюшной стенки получает чувствительную иннервацию от 5–12 пар межреберных грудных нервов, чувствительные ядра которых находятся в аналогичных сегментах спинного мозга (T5–T12). При избыточной болевой афферентации возникает иррадиация нервных импульсов в ядра симпатического ствола и чрезмерная симпатическая стимуляция кишечника, которая провоцирует нарушение перистальтики. В этой связи блокада афферентации от чувствительных волокон с сохранением парасимпатической иннервации даст возможность эффективно противодействовать нарушению функциональной активности тонкой и толстой кишки. По данным Lindgren PG et al. вскрытие передней брюшной стенки в пределах одного дерматома (косо-поперечный разрез, выполняемый в проекции между двумя параллельными ветвями межреберных нервов), дает возможность не только уменьшить послеоперационный болевой синдром, но и сократить период послеоперационного пареза кишечника [4]. Однако более эффективным методом периоперационного обезболивания является селективная блокада чувствительных афферентных волокон спинного мозга без влияния на моторные и вегетативные центры, что достигается применением эпидуральной анестезии, которая на уровне грудного отдела спинного мозга по сравнению с парентеральным применением опиоидных

анальгетиков обеспечивает не только лучшую послеоперационную аналгезию, но и способствует сокращению периода послеоперационного пареза кишечника, что клинически выражается в более раннем восстановлении перистальтики вне зависимости от примененного локального анестетика [5].

Максимальное уменьшение объема повреждения тканей без воздействия на адекватность объема хирургического вмешательства было и остается главным принципом миниинвазивной хирургии, концепция которой основана на понятиях первичного и вторичного поражения во время оперативного вмешательства. Первичное поражение – непосредственно травма передней брюшной стенки вследствие оперативного доступа, а также органов и тканей брюшной полости в результате выполнения хирургических манипуляций. Вторичное поражение связано с патофизиологическими изменениями, обусловленными кровотечением, искусственной вентиляцией легких, вазомоторными нарушениями, проявлениями болевой афферентации, позицией на операционном столе, а также интраабдоминальной гипертензией, обусловленной карбоксиперитонеумом. Уменьшение проявлений повреждения при миниинвазивной хирургии возможно путем минимизации нейрогуморальной стимуляции, обусловленной уменьшением оперативного доступа и использованием технических средств, позволяющих минимизировать травматическое повреждение тканей во время выполнения основного этапа операции. Травма передней брюшной стенки может быть уменьшена за счет изменения ориентации лапаротомного доступа. [6]. Существенно уменьшить травму передней брюшной стенки дает возможность лапароскопический доступ. Новыми перспективными направлениями ограничения травмы передней брюшной стенки в лапароскопической хирургии является мини лапароскопия, SILS (Single incision laparoscopic surgery – лапароскопическая хирургия из единого разреза), NOTES (Natural Orifice Transluminal Extraction of Specimen – удаление макропрепарата через естественные отверстия и проемы) и гибридные лапаро-эндоскопические технологии – CELS (Combined Laparoscopic Endoscopic Surgery – комбинированная лапароскопическая и эндоскопическая хирургия) [7].

С высокой степенью доказательности установлено, что лапароскопические оперативные вмешательства связаны с меньшими кровопотерей и частотой возникновения спаечной болезни брюшной полости за счет уменьшения травмы серозной оболочки органов брюшной полости и париетальной брюшины [8]. Использование современных источников энергии, например ультразвука или технологий на основе сварки («sealing») для диссекции тканей, способствует уменьшению коллатерального термического поражения и кровопотери, и, соответственно, уменьшению количества выброса в кровеносное русло провоспалительных цитокинов [9].

Прошло более 20 лет с тех пор, как Jacobs M. впервые успешно выполнил правостороннюю гемиколэктомию

лапароскопическим доступом [10]. Преимущества лапароскопического доступа в хирургическом лечении РОК были обобщены в мета-анализе Abraham N. et al., согласно результатам которого применение лапароскопического доступа позволило снизить частоту послеоперационных осложнений и летальности, сократить период восстановления функциональной активности пищеварительного канала на 33,5%, увеличить начало раннего энтерального питания на 23,9%, уменьшить необходимость применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде на 36,9%, сократить общую продолжительность пребывания в стационаре на 20,6% при всего одном недостатке – увеличении времени оперативного вмешательства на 32,9% по сравнению с открытым доступом [11].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования LAFA продемонстрировали достоверно более частое возникновение послеоперационных вентральных грыж и случаев спаечной тонкокишечной непроходимости у пациентов, которым оперативное вмешательство по поводу РОК выполнялось открытым доступом по сравнению с лапароскопическим, без значимых различий в онкологических результатах [12].

Тем не менее, с первых лет применение лапароскопического доступа для хирургического лечения РОК вызвало ряд обоснованных сомнений. Через несколько лет начали появляться сообщения о нецелесообразности применения этого метода из-за значительного количества имплантационных метастазов в местах установки портов, локорегионарных рецидивов, а также недостаточного количества удаленных регионарных лимфатических узлов [13]. В то время, как для открытого оперативного вмешательства имплантационное метастазирование в зону послеоперационного рубца считалось казуистическим и наблюдалось менее чем в 1% случаев, после первых лет апробации лапароскопического доступа появился ряд сообщений, согласно которым частота метастатического поражения зоны установки портов составляла от 10 до 20% [14].

Первым многоцентровым рандомизированным исследованием, призванным дать объективную и беспристрастную оценку роли лапароскопического доступа в хирургическом лечении РОК было исследование COLOR, начатое в 1997 и завершенное в 2009 г. [15]. Частота положительных краев резекции, количество удаленных лимфатических узлов, уровень послеоперационных осложнений и летальности оказался одинаковым в группах лапароскопического и открытого доступа. Общая 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 74,2 и 76,2%, соответственно, общая 3-летняя выживаемость для всех стадий составила 81,8% для группы лапароскопического доступа и 84,2% – для открытого доступа (различия недостоверны, $p > 0,1$).

Другим крупномасштабным многоцентровым рандомизированным исследованием отдаленных результатов лечения больных РОК с применением лапароскопического доступа было MRC CLASSIC [16]. Не получено

статистически достоверной разницы в уровнях общей и безрецидивной, 5 и 10-летней выживаемости, медиане выживаемости, а также частоты локорегионарных рецидивов. Безопасность и высокая эффективность применения лапароскопического доступа в хирургическом лечении РОК и доброкачественных нозологий толстой кишки было доказано в работе Кучера Н.Д. Так, было доказано достоверное уменьшение периода восстановления перорального питания, снижение количества обезболивания, сокращение периода послеоперационной реабилитации, а также числа послеоперационных осложнений без существенных различий по отдаленным онкологическим результатам лечения [17].

Несмотря на многократно доказанные безопасность и эффективность применения миниинвазивных оперативных доступов, в том числе лапароскопического, для хирургического лечения РОК, в настоящее время во многих клинических центрах данный метод имеет ограничения, и не применяется в качестве «золотого стандарта» хирургического лечения рака ободочной кишки. Данное обстоятельство имеет несколько весомых причин. Во-первых, существует ряд убедительных сообщений с высокой степенью доказательности (рекомендации EAES – Европейская ассоциация эндоскопической хирургии и FSDS – Французская ассоциация гастроинтестинальной хирургии) о неудовлетворительных результатах (снижение общей и безрецидивной выживаемости, увеличение частоты локальных рецидивов) при применении лапароскопического доступа у пациентов с местнораспространенным РОК [18]. Рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная сеть по исследованию рака) последней версии (2.2016) относят к противопоказаниям по применению лапароскопического оперативного доступа местное распространение первичной опухоли и осложненное течение РОК – острая кишечная непроходимость, перфорация ободочной кишки, перитонит и другие [19].

Согласно данным Tekkis P. et al. необходимым минимальным опытом для достижения хороших результатов при лапароскопическом доступе должно быть выполнение 55 оперативных вмешательств для правосторонней и 62 – для левосторонней гемиколэктомии [20]. Более того, в последнее время, в связи с развитием технологий миниинвазивных вмешательств и с накоплением отдаленных результатов оперативных вмешательств, в последние годы минимальное количество выполненных лапароскопических операций по поводу РОК для достижения плато «Кривой обучения» имеет тенденцию к увеличению. Так, по результатам исследования Pendlimari R. et al. необходимым порогом для минимизации уровня послеоперационных осложнений и овладения методикой заявляется не менее 105 оперативных вмешательств. В-третьих, на всех этапах развития лапароскопической колоректальной хирургии одной из основных проблем была необходимость выполнения конверсий (изменения лапароскопического оперативного доступа на открытый). Частота конверсий

в основных опубликованных многоцентровых рандомизированных исследованиях колеблется от 12 до 38%, а основной причиной перехода к конверсии является интраоперационное выявление местного распространения опухоли, интраоперационное кровотечение и низкий уровень опыта хирурга [21].

Согласно рекомендациям Общества по ускоренному восстановлению после операции, Европейского общества клинического питания и метаболизма и Международной ассоциации по хирургическому метаболизму и питанию, в высокоспециализированных центрах оперативные вмешательства по поводу РОК могут быть выполнены лапароскопическим доступом более чем у 90% пациентов с уровнем конверсии менее 10% [22]. Стоимость оборудования и расходных материалов, необходимых для выполнения оперативного вмешательства по поводу РОК лапароскопическим доступом, на всех этапах развития и внедрения методики была и остается высокой, что также необходимо учитывать.

Таким образом, вопрос об альтернативе миниинвазивным оперативным доступам и выборе оперативного доступа при необходимости конверсии на сегодня остается актуальным. Возможным путем решения данной проблемы является применение поперечных лапаротомных доступов. Первые литературные сообщения о наличии преимуществ поперечных лапаротомных доступов над срединными датируются 80-ми гг. прошлого столетия. Так, в исследовании Ellis H. et al. не продемонстрировано никаких существенных различий в частоте возникновения послеоперационных вентральных грыж и инфицирования послеоперационной раны при срединных и поперечных лапаротомных доступах [23]. В 2009 году опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования INSECT-T, целью которого было формирование консенсуса относительно оптимальной техники оперативного доступа при операциях на ободочной кишке [24].

Традиционно неотъемлемой частью подготовки к операции по поводу РОК является механическая очистка толстой кишки и прекращение приема пищи перед операцией. Первые данные о связи механической очистки ободочной кишки с повышением частоты послеоперационных осложнений были опубликованы в 1971 г. Condon R.E. et al., однако в исследовании отсутствовало патофизиологическое обоснование результатов [25]. В дальнейшем, основываясь на результатах собственного клиничко-экспериментального исследования, Bucher P. и соавт. объясняли подтвержденную взаимосвязь механической очистки ободочной кишки с более высоким уровнем осложнений эксфолиацией энтероцитов, «смывкой» защитного слизистого слоя вместе с поверхностными иммуноглобулинами и питательными веществами, а также провокацией транслокации микрофлоры из проксимальных в дистальные отделы толстой кишки при антеградной (осмотические слабительные средства) очистке, и из дистальных отделов в проксимальные (при очистительных клизмах) [26].

Мультицентровое рандомизированное исследование Fa-Si-Oen P. et al. продемонстрировало достоверно больший уровень несостоятельности анастомоза и инфицирования послеоперационной раны в группах пациентов, которым проводилась механическая очистка ободочной кишки [27]. По данным Schwarz R.E. et al. недостатком назначения осмотических слабительных средств является электролитный дисбаланс из-за значительной потери жидкости и провоцирование дефицита магния в раннем послеоперационном периоде [28].

В публикации Holte K. et al. отмечается, что подобные изменения (повышение осмолярности плазмы крови, уровня мочевины и фосфатов одновременно со снижением уровня калия и кальция) наблюдались даже у здоровых добровольцев после приема стандартной дозы осмотических слабительных средств на основе полиэтиленгликоля [29]. Последний мета-анализ Güenaga K. et al., в котором анализируются результаты хирургического лечения почти 6 тыс. пациентов с РОК, свидетельствует о том, что механическая подготовка ободочной кишки не влияет на частоту развития послеоперационных осложнений, но и не дает никаких преимуществ при открытой хирургии, в этой связи ее применение целесообразно только при выполнении оперативного вмешательства лапароскопическим доступом, поскольку доказательная база относительно вреда этого аспекта подготовки к лапароскопической операции недостаточна [30].

Не смотря на то, что прекращение энтерального питания перед операцией на долгие годы закрепились в мире хирургии как догма, существуют доказательства, что это усиливает метаболический стресс вследствие хирургической травмы, вызывает дефицит жидкости и провоцирует развитие инсулинорезистентности [31].

Предотвращение развития инсулинорезистентности путем предоперационной нутритивной поддержки обосновывается следующим образом: нормальный биоритм человека делится на две фазы – дневной метаболизм, который начинается с завтрака, и ночной метаболизм, во время сна. Обе фазы являются зависимыми от инсулина. Начиная с утреннего приема пищи, выделение инсулина потенцирует анаболические процессы в течение дня. Поскольку пищеварение – длительный процесс, занимающий несколько часов, активность инсулина сохраняется при следующих приемах пищи. Таким образом, дневной метаболизм – это преимущественно анаболический процесс формирования запасов энергетических субстратов под влиянием инсулина. В течение ночи интервал между приемами пищи растет, а эффект инсулина теряется, увеличивается активность контринсулярных гормонов, основными из которых являются кортизол и глюкагон, ответственные за катаболизм, гликолиз, липолиз и протеолиз. В случае прекращения энтерального питания за сутки до операции стрессорная реакция на хирургическое вмешательство может усиливать указанные метаболические процессы и вызывать состояние гиперкатаболизма [32]. В этой связи назначение питательных смесей за несколько часов до операции дает возможность

перевести организм в состояние утреннего метаболизма, пополнить запасы глюкозы и повысить чувствительность к инсулину после операции. Следует отметить, что раннее энтеральное питание после операции имеет другую цель – предотвратить процессы глюконеогенеза, для которого используются гликогенные аминокислоты и жирные кислоты, образующиеся в результате протеолиза мышечных волокон и липолиза адипоцитов.

Wang Z. и соавт. установили, что у пациентов, получавших углеводные смеси до операции, на мембранах рабдомиоцитов обнаружено достоверно большее число рецепторов к инсулину, чем у тех, кто получали плацебо. Hendry P. et al. подчеркивают, что прием цельной пищи за 6 часов и питьевых углеводных смесей за 2 часа до операции в полной мере обеспечивает метаболическую компенсацию, уменьшает предоперационный страх и жажду, послеоперационную тошноту и рвоту, а также повышает чувствительность к инсулину, особенно у больных с сахарным диабетом [33].

В настоящее время с позиций доказательной медицины (материалы базы данных The Cochrane Database) установлено, что отмена энтерального питания с вечера перед операцией не влияет на частоту регургитации, аспирации и традиционно связанных с ними послеоперационных осложнений со стороны дыхательной системы, а потребление пищевых веществ за 2–6 час. до операции не повышает риск их развития [32; 34].

Оперативные вмешательства по поводу РОК традиционно завершаются такими манипуляциями, как дренирование брюшной полости, установление назогастрального зонда, центрального венозного и мочевого катетеров. Поскольку большинство пациентов с локализацией РОК в правой половине ободочной кишки имеют железодефицитную анемию средней или тяжелой степени, периперационная гемотрансфузия часто является неотъемлемой составляющей хирургического лечения таких пациентов. Доказательная база в отношении этих неотъемлемых составляющих хирургического лечения РОК в последние десятилетия была существенно дополнена, что требует нового критического анализа и определенного переосмысления показаний и доказательств целесообразности перечисленных традиционных манипуляций.

Дренирование брюшной полости используется для ликвидации жидкостных скоплений, таких, как асцитическая жидкость, кровь, желчь, лимфа, панкреатический сок или кишечное содержимое. Другой функцией дренажей является выявление осложнений раннего послеоперационного периода, в числе которых кровотечение, несостоятельность анастомоза и др. Таким образом, роль профилактического дренирования брюшной полости трудно переоценить. Дренирование брюшной полости было популяризовано британским хирургом Lawson Tait, который впервые сформулировал показания к нему: «When in doubt – drain» («Когда имеешь сомнения – дренируй») [35]. В то же время Smith S. et al. в результатах проведен-

ного исследования отметили достоверно большее количество спаек в брюшной полости, более частое развитие несостоятельности и гистологически более выраженные признаки воспаления в зоне анастомоза у тех животных, которым было выполнено дренирование [36]. В первом из опубликованных мета-анализов оценки эффективности дренирования брюшной полости после резекции ободочной кишки Urbach D. et al. заявляют об отсутствии его преимуществ [37]. В двух крупнейших опубликованных мета-анализах Karliczek A., Petrowsky H. et al. на основании анализа 14 мультицентровых рандомизированных исследований сообщается об одинаковой частоте несостоятельности толстокишечного анастомоза при наличии или отсутствии дренирования брюшной полости; одинаковой частоте диагностики несостоятельности клинично-радиологическими методами и с помощью дренажа, а также о несущественных различиях в общей частоте послеоперационных осложнений и летальности в группах пациентов с дренированием брюшной полости и без него [38].

Установку назогастрального зонда впервые выполнил Levin в 1921 г., аргументировав целесообразность данной манипуляции уменьшением продолжительности послеоперационного пареза кишечника за счет декомпрессии желудка и обеспечения «функционального покоя» для репарации в зоне анастомозов [39]. С тех пор назогастральная декомпрессия и начало энтерального питания только после аускультативной фиксации перистальтических шумов или восстановления пассажа по пищеварительному каналу было традиционной практикой в хирургическом лечении РОК. В последние годы увеличивается количество публикаций, свидетельствующих о сомнительности целесообразности данного мероприятия. По данным мета-анализа 37 рандомизированных исследований с участием 6850 пациентов, Cheatham M.L. et al. сообщают, что применение назогастрального зонда достоверно повышает частоту возникновения послеоперационной пневмонии, и его применение оправдано и имеет объективные показания лишь в 5% наблюдений [40].

Катетеризация мочевого пузыря в колоректальной хирургии производится с целью обеспечения контроля периперационного диуреза, мониторинга острого повреждения почек, адекватности их функционирования и профилактики задержки мочи в послеоперационном периоде, особенно у пациентов, которым выполнялась эпидуральная анестезия. Публикации последних лет демонстрируют низкую степень доказательности этих утверждений, подчеркивая, наоборот, лишь достоверное повышение инфицирования мочевыводящих путей, частота которого составляет от 3 до 14% и прямо пропорциональна продолжительности постановки мочевого катетера [41].

Почти 70% больных РОК в момент первичного выявления заболевания имеют хроническую железодефицитную анемию различной степени выраженности. Это

состояние является предиктором ухудшения не только непосредственных, но также и отдаленных результатов лечения [42]. В течение длительного времени остается нерешенным вопрос о целесообразности проведения периоперационных гемотрансфузий (ПГТ) у этой категории пациентов, не определены оптимальные показания к ним, влияние ПГТ на непосредственные и отдаленные результаты лечения. С одной стороны, гемотрансфузии дают возможность повысить кислородную емкость крови, предупреждая тем самым развитие патологических состояний, обусловленных тканевой и гемической гипоксией, однако, с другой стороны, аллогенная кровь и ее компоненты составляют комплекс генетически чужеродных тканей, белков и цитокинов, активирующих в организме реципиента каскад аутоиммунных, аутоагрессивных и иммуносупрессивных реакций, большинство из которых на сегодня недостаточно изучены. Обширный мета-анализ рандомизированных исследований, посвященных влиянию ПГТ на отдаленные результаты лечения больных РОК, впервые опубликован Amato A. et al. [43]. Подтверждено неблагоприятное воздействие ПГТ на отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РОК, при этом определена прямая положительная корреляционная связь между числом неблагоприятных результатов и количеством доз препаратов, применяемых для ПГТ. Поскольку в большинстве исследований отсутствовала стратификация пациентов по стадиям заболевания и объему операции, а исследования носили ретроспективный характер, авторы публикации отметили необходимость проведения дальнейшего, более тщательного анализа. Результаты следующего мета-анализа на основе базы данных «The Cochrane Database» продемонстрировали негативное влияние ПГТ на общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость у больных РОК, выделив ПГТ как независимый неблагоприятный прогностический фактор [44].

Чрезвычайно важным и недостаточно изученным вопросом является патогенетический механизм влияния препаратов аллогенной крови на организм пациентов, перенесших операцию по поводу РОК. Как отмечалось выше, патогенетическим субстратом стрессорных реакций организма на полученную операционную травму является дисбаланс и гиперпродукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что подпадает под понятие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Существует достаточно данных, подтверждающих потенцирование иммуносупрессии и ССВО у пациентов, которым проводилась трансфузия препаратов крови. Основными эффекторами данного процесса является CD-8⁺ и CD-4⁺ лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, моноциты и натуральные киллеры [45]. Следовательно, возникает проблема поиска оптимального компромиссного решения – при каких условиях проведения ПГТ будет безопасной и полезной для пациента опцией? Достаточно однозначный ответ на вопрос о минимальном «толерантном» уровне гемоглобина, при

котором возможно избежать ПГТ, получен в проспективном рандомизированном исследовании «Инициативы по редукции гемотрансфузии» («Transfusion Reduction Initiative») Froman J. et al. Авторы на основе мультивариантного анализа определяют уровень гемоглобина в 73 г/л как «безопасный», однако отмечают, что при отсутствии клинико-лабораторных признаков гемической гипоксии данный уровень может быть еще ниже [46].

Не менее важным компонентом редукции стрессорных реакций организма на хирургическую травму является адекватная инфузионная поддержка, направленная на коррекцию нарушений водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Главной целью периоперационной инфузионной терапии у больных, которым проводится хирургическое лечение РОК, является поддержание на достаточном уровне показателей тканевой перфузии и оксигенации. Можно констатировать, что раньше, в соответствии с принятыми хирургическими догмами, пациент, которому энтеральное питание отменялось более чем за сутки до операции, и была проведена механическая очистка толстой кишки, прибывал в операционную уже с имеющимся дефицитом воды и электролитов и «стартовавшими» катаболическими процессами.

Кроме того, постулат о необходимости гипергидратации и создания «контролируемой гемодилюции» с начала операции оказалась не только бесполезным, но и вредным. Не зная на то, что в норме суточная потребность человека в натрии и воде составляет соответственно 1 ммоль/кг и 25–30 мл/кг, стандартной практикой для компенсации потерь жидкости в экстрацеллюлярном пространстве длительное время считалось введение до 5000 мл жидкости и 700 ммоль/л электролитов. Стандартным патофизиологическим механизмом ответа организма на травму является уменьшение экскреции воды и электролитов для сохранения внутрисосудистого объема жидкости. Таким образом, при гипергидратации избыток введенных растворов аккумулируется в межклеточном пространстве, вызывая отеки и тем самым ухудшая перфузию тканей. Накопление избыточного количества жидкости в интерстиции легких нарушает газообмен и приводит к появлению дыхательного ацидоза, который подавляет инотропный эффект миокарда, уменьшает почечный кровоток и может выступать триггерным фактором экспрессии провоспалительных цитокинов [47].

С другой стороны, недостаточная гидратация может повлечь не меньший вред, чем гипергидратация. При недостаточной инфузионной поддержке уменьшается объем крови, поступающей к сердцу, уменьшается тканевая перфузия на фоне повышения вязкости крови. Нарушение легочной перфузии может проявляться в повышении вязкости бронхиальной слизи, что приводит к формированию ателектазов. Недостаточность воды и электролитов, таким образом, приводит к гипоперфузии тканей, в том числе и пищеварительного канала, замедляет реабилитацию больных и может провоцировать

развитие послеоперационных осложнений. Поддержание оптимального водно-электролитного баланса требует динамической оценки потребности в жидкости во время операции, главным показателем которой является состояние гемодинамики и состояние перфузии тканей. Стандартный кардиомониторинг выступает недостаточно точным индикатором этих факторов, поскольку опирается на среднее артериальное давление, и зависит одновременно от сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. В то же время, указанные величины непосредственно связаны с сердечным индексом и ударным объемом. На сегодняшний день для интегральной оценки гемодинамики, насыщения крови кислородом, ОЦК, изотропной функции миокарда и тканевой перфузии наиболее точным инструментом является интраоперационная трансэзофагеальная доплерография, на основе данных которой возможно с максимальной точностью определить потребность в жидкости и электролитах. Такой подход к коррекции водно-электролитного баланса называется целенаправленной инфузионной терапией и в соответствии с рекомендациями Британского общества инфузионной терапии (GIFTASUP) рекомендован к применению у всех больных, которым выполняется оперативное вмешательство на органах брюшной полости, поскольку достоверно уменьшает количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации [48].

По данным Bundgaard-Nielsen M. et al. большинство первичных больных РОК находятся в состоянии отрицательного водно-электролитного баланса, подвержены гемоконцентрации и, соответственно, требуют предоперационной коррекции, цель которой – повышение ударного объема левого желудочка минимум до 200 мл, что требует индивидуализации как оценки степени дефицита жидкости, так и подбора инфузионной среды. По результатам большинства исследований последних лет, достижение оптимального ударного объема левого желудочка с одновременным предотвращением увеличения преднагрузки с помощью целенаправленной инфузионной терапии и трансэзофагеальной доплерографии достоверно влияет на улучшение непосредственных результатов хирургического лечения – дает возможность сократить продолжительность послеоперационной реабилитации пациентов на 1,5 суток и снизить риск послеоперационных осложнений на 22% [49].

Таким образом, основные компоненты программы быстрого восстановления, перечисленные выше, отличаются высоким уровнем доказательности с позиций ЕВМ («evidence based medicine»). Результаты применения компонентов программы в значительной степени аналогичны среди основных авторских коллективов, которые исследуют эту проблематику. Разработке программы быстрого восстановления предшествовали десятилетия клинико-экспериментальных исследований, которые обеспечили достаточно четкую, логичную и последовательную аргументацию объединения спосо-

бов предотвращения и предупреждения периоперационных стрессорных реакций организма на хирургическую травму в единую систему. В 2013 г. совместным авторским коллективом Общества по ускоренному восстановлению после операции, Европейского общества клинического питания и метаболизма и Международной ассоциации хирургического метаболизма и питания впервые были опубликованы рекомендации по периоперационному ведению пациентов с РОК по программе быстрого восстановления. Для аргументации рекомендаций авторами использована система GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – градация рекомендаций, исследований, разработок и оценок), предусматривавшая возможность предоставлять слабые или сильные рекомендации без прямой зависимости от уровня существующей доказательной базы. Несмотря на четкость и последовательность действий и конкретику формулировок, только отсутствие механической подготовки ободочной кишки, седации сильнодействующими препаратами, тромбопрофилактика, антибиотикопрофилактика, применение эпидуральной анальгезии, лапароскопического оперативного доступа, предупреждения гипотермии, отсутствие назогастрального зонда, отказ от необоснованного дренирования брюшной полости, контроль инфузионной поддержки на основе кардиомониторинга, мультимодальная низкоопиоидная стратегия послеоперационного обезболевания, ранняя активизация, раннее начало энтерального питания и предупреждения гипергликемии имеют не только высокую степень доказательности, но и сильный уровень рекомендации. В то же время тромбопрофилактика, антибиотикопрофилактика и избежание гипотермии является стандартом хирургического лечения всех пациентов с колоректальным раком, а не только тех, которые привлекаются к программе ускоренной реабилитации. Однако до сих пор нет ответа на вопрос – равноценны ли параметры, имеющие наивысшую степень доказательности и рекомендации? Возможно достичь таких же результатов при их селективном применении, или их эффект реализуется лишь в синергии? В течение последних десятилетий применение мультимодальных программ быстрого восстановления многократно и убедительно доказывало свою эффективность в комплексе хирургического и комбинированного лечения больных РОК. По результатам опроса в 123 крупнейших центрах колоректальной хирургии по всему миру по состоянию на 2012 г. Программа быстрого восстановления была включена в стандарт оказания медицинской помощи в 63% клиник [34].

Результаты мета-анализа 1353 публикаций в крупнейших базах данных за последние 20 лет, проведенного Jun-hua Zhao et al., подчеркивают несомненные преимущества применения программы быстрого восстановления в комплексе хирургического лечения РОК не только за счет существенного снижения уровня послеопера-

ционных осложнений и летальности, но и вследствие повышение качества жизни пациентов и значительного сокращению затрат на лечение [50]. Но параллельно со стремительным прогрессом в исследовании и понимании фундаментальных закономерностей ответа организма на травму, течения стрессорных реакций, метаболических, нейроэндокринных и иммунологических нарушений у больных РОК возникает вопрос – может ли патофизиологически обоснованная программа быстрого восстановления, компоненты которой являются направленными на блокирование конкретных звеньев патогенеза, дать несколько больше, чем сокращение периода пребывания больного в стационаре и уменьшения количества послеоперационных осложнений, а именно – прямо или косвенно оказать влияние на отдаленные результаты комбинированного лечения рака толстой кишки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946;6:117–230. doi: 10.1210/jcem-6-2-117.
- Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg.* 2002;236(5):643–648. doi: 10.1097/0000658-200211000-00015.
- Wilmore DW, Long JM, Mason AD Jr, et al. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg.* 1974;180(4):653–668. doi: 10.1097/0000658-197410000-00031.
- Lindgren PG, Nordgren SR, Oresland T, Hultén L. Midline or transverse abdominal incision for right-sided colon cancer — a randomized trial. *Colorectal Dis.* 2001;3(1):46–50. doi: 10.1046/j.1463-1318.2001.00203.x.
- Levy B, Dowson HM, Fawcett WJ, et al. The effect of regional anaesthesia on haemodynamic changes occurring during laparoscopic colorectal surgery. *Anaesthesia.* 2009;64(7):810. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05966_24.x.
- Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005199. doi: 10.1002/14651858.CD005199.pub2.
- Redan JA, Humphries AR, Farmer B, et al. “Big operations using mini instruments”: the evolution of mini laparoscopy in the surgical realm. *Surg Technol Int.* 2015;27:19–30.
- Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003145. doi: 10.1002/14651858.CD003145.pub2.
- Allaix ME, Furnée EJ, Arezzo A, et al. Energy sources for laparoscopic colorectal surgery: is one better than the others. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(4):264–269. doi: 10.1089/lap.2016.0076.
- Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144–150.
- Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. Metaanalysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2007;77(7):508–516. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04141.x.
- Bartels SA, Vlug MS, Hollmann MW, et al. Small bowel obstruction, incisional hernia and survival after laparoscopic and open colonic resection (Lafa study). *Br J Surg.* 2014;101(9):1153–1159. doi: 10.1002/bjs.9585.
- Martinez J, Targarona EM, Balagué C, et al. Port site metastasis. An unresolved problem in laparoscopic surgery. A review. *Int Surg.* 1995;80(4):315–321.
- Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet.* 1994;344(8914):58. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91079-0.
- Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):44–52. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3.
- Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(1):75–82. doi: 10.1002/bjs.8945.
- Захараш М.П., Кучер М.Д., Шевелюк С.Б., и др. Лапароскопическая хирургия ободочной кишки // *Клінічна хірургія*. — 2001. — № 1. — С. 45–47. [Zaharash MP, Kucher MD, Shevelyuk SB, et al. Laparoskopicheskaia khirurgiya obodochnoi kishki. *Klin Khir.* 2001;(1):45–47. (In Russ).]
- Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic resection of colon cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2004;18(8):1163–1185. doi: 10.1007/s00464-003-8253-3.
- Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(10):1432–1438. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e78815.
- Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg.* 2005;242(1):83–91. doi: 10.1097/01.sla.0000167857.14690.68.
- Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg.* 1998;228(5):652–663. doi: 10.1097/0000658-199811000-00004.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):259–284. doi: 10.1007/s00268-012-1772-0.
- Ellis H, Coleridge-Smith PD, Joyce AD. Abdominal incisions - vertical or transverse? *Postgrad Med J.* 1984;60(704):407–410. doi: 10.1136/pgmj.60.704.407.
- Rahbari NN, Knebel P, Diener MK, et al. Current practice of abdominal wall closure in elective surgery — is there any consensus? *BMC Surg.* 2009;9:8. doi: 10.1186/1471-2482-9-8.
- Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1971;132(2):323–337.
- Bucher P, Gervaz P, Soravia C, et al. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(4):409–414. doi: 10.1002/bjs.4900.
- Fa-Si-Oen P, Roumen R, Buitenweg J, et al. Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(8):1509–1516.
- Schwarz RE, Nevarez KZ. Hypomagnesemia after major abdominal operations in cancer patients: clinical implications. *Arch Med Res.* 2005;36(1):36–41. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.01.001.
- Holte K, Nielsen KG, Madsen JL, Kehlet H. Physiologic effects of bowel preparation. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(8):1397–1402. doi: 10.1007/s10350-004-0592-1.
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4.
- Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):181–186. doi: 10.1097/MCO.0b013e32801481df.
- Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, et al. Effect of “preoperative” oral carbohydrate treatment on insulin action — a randomised cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr.* 2005;24(5):815–821. doi: 10.1016/j.clnu.2005.05.002.
- Hendry PO, Balfour A, Potter MA, et al. Preoperative conditioning with oral carbohydrate loading and oral nutritional supplements can be combined with mechanical bowel preparation prior to elective colorectal resection. *Colorectal Dis.* 2008;10(9):907–910. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01499.x.
- Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004423. doi: 10.1002/14651858.CD004423.
- Robinson JO. Surgical drainage: a historical perspective. *Br J Surg.* 1986;73(6):422–426. doi: 10.1002/bjs.1800730603.
- Smith SR, Connolly JC, Crane PW, Gilmore OJ. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. *Br J Surg.* 1982;69(3):153–155. doi: 10.1002/bjs.1800690313.
- Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage, a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 1999;229(2):174–180. doi: 10.1097/0000658-199902000-00003.
- Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2004;240(6):1074–1084. doi: 10.1097/01.sla.0000146149.17411.c5.
- Levin AL. A new gastroduodenal catheter. *JAMA.* 1921;76(15):1007. doi: 10.1001/jama.1921.92630150031014d.

40. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg.* 1995;221(5):469–476. doi: 10.1097/0000658-199505000-00004.
41. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(6):542–548. doi: 10.1097/aap.0b013e3181ae9fac.
42. Edna TH, Karlsen V, Jullumstro E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):713–716. doi: 10.5754/hge11479.
43. Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(5):570–585. doi: 10.1007/bf02235262.
44. Amato AC, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005033. doi: 10.1002/14651858.cd005033.pub2.
45. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1992;79(6):513–516. doi: 10.1002/bjs.1800790613.
46. Froman JP, Mathiason MA, Kallies KJ, et al. The impact of an integrated transfusion reduction initiative in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Am J Surg.* 2012;204(6):944–950. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.019.
47. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0,9% saline. *Clin Nutr.* 2008;27(2):179–188. doi: 10.1016/j.clnu.2008.01.008.
48. Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia.* 2009;64(3):235–238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
49. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(4):488–498. doi: 10.1017/S0029665110001734. Erratum in *Proc Nutr Soc.* 2010;69(4):660.
50. Li Q, Cai G, Li D, et al. Better long-term survival in young patients with non-metastatic colorectal cancer after surgery, an analysis of 69,835 patients in SEER database. *PLoS One.* 2014;9(4):e93756. doi: 10.1371/journal.pone.0093756.