

doi: 10.17116/hirurgia2017376-85

Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта

Е.А. ХОМЯКОВ, Е.Г. РЫБАКОВ

ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» (дир. — проф. Ю.А. Шельгин) Минздрава России, Москва

Ключевые слова: послеоперационный парез, желудочно-кишечный тракт.

Postoperative paresis of the gastrointestinal tract

Е.А. KHOMYAKOV, E.G. RYBAKOV

Ryzhikh State Research Center of Coloproctology (director — prof. Yu.A. Shelygin), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Keywords: postoperative paresis, gastrointestinal tract.

В силу до конца не определенных факторов после операций на брюшной полости происходит нарушение нормальной согласованной пропульсивной моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это состояние динамической кишечной непроходимости называется послеоперационным парезом ЖКТ [25, 111, 121].

Клиническая картина послеоперационного пареза ЖКТ характеризуется невозможностью перорального приема пищи, отсутствием перистальтики, газов и стула на протяжении 5 дней после лапаротомии или в течение 3 дней после лапароскопической операции [44, 80, 109].

Актуальность проблемы

Парез ЖКТ — одно из наиболее часто встречающихся послеоперационных осложнений [1, 11, 90].

Члены ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии поставили парез ЖКТ на 5-е место в списке актуальных проблем колопроктологии [119].

Пациенты с кишечной непроходимостью обездвижены, испытывают дискомфорт и боль, у них возрастает риск легочных осложнений. Паралитическая кишечная непроходимость — важная причина длительной госпитализации [43, 80].

Об актуальности проблемы также свидетельствует тот факт, что расходы на лечение пациентов при развитии такого осложнения возрастают значительно. Так, S. Луег и соавт. [63] ретроспективно оценили затраты на лечение пациентов с парезом ЖКТ в послеоперационном периоде, проанализировав 17 876 наблюдений. Средняя продолжительность госпитализации пациентов с послеоперационным парезом ЖКТ (13,8 дня) была значимо больше, чем пациентов без пареза (8,9 дня) ($p < 0,001$). Это очевидным образом отразилось на стоимости лечения: медиана стоимости лечения пациентов с парезом составила 25 089 долларов США по сравнению с 16 907 долларами США при его отсутствии ($p < 0,001$). По оценкам E. Livingston и E. Passaro, в США парез ЖКТ обходится

государству в 750 млн долларов в год (1500 долларов США на одного пациента) [53, 80].

Патофизиология послеоперационного пареза ЖКТ

Нормальная моторика кишечника — результат координированной сократительной активности гладкой мускулатуры на всем протяжении ЖКТ. Он имеет различный профиль перистальтической активности при наличии содержимого в просвете и при его отсутствии. Миоэлектрический импульс определяет направление и скорость перистальтики кишечника. В периоды голода мигрирующий моторный комплекс (ММК) инициируется в желудке и продолжается в течение 2 ч до дистального отдела подвздошной кишки. После завершения цикла ММК в желудке начинается новый цикл. ММК состоит из трех фаз: фаза I — период покоя, характеризуется генерацией медленных волн, не сопровождающихся потенциалами действия, продолжается 30—60 мин; фаза II подразумевает нарастающую сократительную активность и продолжается на протяжении примерно 60 мин; фаза III (фронтальной активности) — период интенсивных сокращений кишечника с максимальной скоростью, продолжается около 10 мин. Прием пищи нарушает эту предсказуемую схему и замещает фазы случайными спорадическими сокращениями [79].

В толстой кишке заметных ММК не происходит. Правые отделы ободочной кишки обладают способностью ретроградных сокращений для улучшения абсорбции воды. Пропульсивная волна в левых отделах ободочной кишки служит для продвижения кала в дистальном направлении. Прием пищи усиливает перистальтическую активность толстой кишки и может привести к возникновению весьма длительной пропульсивной волны.

Перистальтическая активность кишечника регулируется местными факторами, моделируемыми деятельностью гладкой мускулатуры, рефlekсами, пути которых замыкаются в пределах вегетативной нервной системы,

гормонами и центральной нервной системой. По данным ряда исследований, каждая из этих систем играет независимую патогенетическую роль в развитии послеоперационного пареза ЖКТ [10, 41].

Спонтанный основной электрический ритм в желудке инициируется сразу после операции, но обычно возвращается к норме в течение 24 ч; на протяжении этого времени двигательная активность, как правило, отсутствует. ММК желудка в послеоперационном периоде крайне непредсказуемы и мало коррелируют с разрешением пареза ЖКТ. Возможность желудка к опорожнению сильно снижается в течение первых 24 ч после операции на органах брюшной полости и медленно восстанавливается с нарастанием частоты и амплитуды сокращений в течение 3–4 дней [88].

Единичные перистальтические импульсы в тонкой кишке появляются, как правило, через 4–8 ч после операции, а перистальтика возвращается к нормальному уровню приблизительно через 24 ч. Толстая кишка возобновляет свою функцию в период 48–72 ч после операции [39].

В определенной степени при активизации соматовисцеральных рефлексов все операции на органах брюшной полости приводят к нарушению моторики ЖКТ. Теоретически нарушение моторики ЖКТ вследствие операций из трансабдоминального доступа может быть минимизировано за счет снижения раздражения брюшины ограничением разреза и контакта с кишкой, однако применение малоинвазивных технологий не всегда возможно. Так, в абдоминальной онкохирургии часто требуется довольно большой разрез для обеспечения адекватного хирургического доступа. Таким образом, эта группа пациентов наиболее подвержена риску нарушений моторики кишки в послеоперационном периоде, развитию так называемого послеоперационного пареза ЖКТ [121].

Существует общее мнение, что в некоторой степени послеоперационный парез ЖКТ — «нормальный» и обязательный физиологический ответ на операцию на органах брюшной полости [88, 124].

Патогенез пареза весьма сложен и имеет несколько причин [18, 27, 38, 54, 61, 80, 92]. Угнетение спинномозговых кишечных рефлексов, активация симпатической иннервации, прием опиоидных анальгетиков и нарушение водно-электролитного баланса способствуют угнетению моторики ЖКТ после операции [26].

Считается, что нейрогенные механизмы играют наиболее важную роль в запуске пареза ЖКТ [88]. В послеоперационном периоде происходит активация симпатической нервной системы, которая подавляет моторику ЖКТ [87, 99]. В экспериментах на крысах A. Sagrada и соавт. [107] изучали влияние фентоламина (неселективный α -адреноблокатор), йохимбина (имеет высокий аффинитет к α_2 -адренорецепторам и умеренный аффинитет к α_1 -адренорецепторам) и празозина (селективный блокатор α_2 -адренорецепторов) на течение послеоперационного пареза ЖКТ. Авторы пришли к выводу, что блокада как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторов снижает тяжесть послеоперационного пареза ЖКТ ($p < 0,05$). α_2 -адренорецептор (ингибитор ММК) — основной рецептор, отвечающий за развитие пареза ЖКТ в послеоперационном периоде. H. Tanila и соавт. [117] изучали роль α_2 -адренорецепторов в развитии послеоперационного пареза ЖКТ путем подкожного введения крысам метопролола (селективный агонист α_2 -адренорецепторов) или атипамезола (селек-

тивный антагонист α_2 -адренорецепторов). Авторы отметили, что введение метопролола замедляет пассаж по тонкой кишке, но не влияет на скорость опорожнения желудка.

Противоположным свойством обладает парасимпатическая нервная система, стимулы которой способствуют высвобождению ацетилхолина в межмышечном сплетении Ауэрбаха и в свою очередь активизации перистальтики [87].

В XIX веке в области физиологии ЖКТ произошли значимые фундаментальные открытия. В 1872 г. F. Goltz на модели экстериоризированной модели кишки отметил, что пересечение спинного мозга на уровне продолговатого мозга значительно повышает частоту спонтанных кишечных сокращений [55, 93]. В 1899 г. W. Bayliss и E. Starling [24] показали, что пересечение ветвей чревных нервов способствует усиленной моторике кишечника в послеоперационном периоде. Веком позже T. Zittel и K. Lloyd [128] в опытах на животных открыли, что блокирование импульсов афферентных сенсорных нейронов с помощью капсаицина способствует усиленной перистальтике ЖКТ. Эти фундаментальные исследования показывают, что ингибирующий симпатический рефлекс играет важную роль в развитии послеоперационного пареза ЖКТ.

Все симпатические волокна, иннервирующие нижние отделы ЖКТ, отходят на уровне сегментов ThV—LIV спинного мозга. Фармакологическая блокада путем введения местных анестетиков в эпидуральное пространство на данном уровне блокирует симпатическую иннервацию кишки. Эпидуральная анестезия часто используется в качестве дополнения к наркозу во время полостных операций. Этот метод не только позволяет осуществить введение местных анестетиков для медикаментозной «симпатэктомии», но и блокирует афферентные нервные импульсы, снижая стресс-ответ организма и выраженность воспалительных процессов [52]. Преимущества эпидуральной анестезии в колоректальной хирургии подкреплены убедительной доказательной базой [85].

В целом вид анестезии и препараты для обезболивания могут влиять на продолжительность послеоперационного пареза ЖКТ. Предположительно, ингаляционные анестетики, в частности закись азота, оказывают угнетающее действие на перистальтику кишечника [37]. Системные катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) также ингибируют перистальтику ЖКТ.

Общепризнано, что опиоидные анальгетики усугубляют течение послеоперационного пареза ЖКТ. Опиоиды с коротким периодом полураспада, которые обычно используются при общем наркозе, лишь временно подавляют моторику ЖКТ. Они оказывают влияние на гладкую мускулатуру ЖКТ прежде всего посредством воздействия на энтеральную нервную систему [115]. Сульфат морфина, например, повышает кишечный тонус и амплитуду сокращений, но ослабляет пропульсивную волну в толстой кишке, что приводит к угнетению моторики [49, 83]. Опиаты угнетают возвращение перистальтики в послеоперационном периоде даже после незначительных вмешательств, например цистоскопии [127].

При системном введении все опиоиды подавляют функцию ЖКТ [19, 76]. Селективные μ -агонисты опиоидных рецепторов в отличие от δ -агонистов вызывают повышение тонуса и способствуют увеличению частоты сокращений, особенно в дистальном отделе толстой кишки;

однако эти сокращения не имеют пропульсивного характера [19], что усугубляет течение пареза ЖКТ [105].

По данным исследований на животных, воспалительные медиаторы также способствуют парезу ЖКТ [112]. Воспалительные изменения (активация макрофагов, увеличение количества лейкоцитов и нейтрофильная инфильтрация) в ответ на манипуляции на кишечнике угнетают его двигательную активность [66, 84, 88]. Также в исследовании на животных было показано, что в ответ на хирургическую травму происходит каскад устойчивых воспалительных и гормональных реакций, которые приводят к функциональным изменениям в гладкой мускулатуре кишечника [65]. Травма тканей приводит к высвобождению простагландинов, оксида азота и ряда цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1b и интерлейкина-6, которые действуют непосредственно на энтеральную нервную систему и нарушают нормальную моторику ЖКТ [43]. В опытах на мышах было показано, что высвобождение простагландинов при участии циклооксигеназы-2 — важное звено патогенеза послеоперационного пареза ЖКТ [113].

Ряд гормонов и нейротрансмиттеров (оксид азота, вазоактивный кишечный пептид и субстанция P), по-видимому, также способствует развитию пареза ЖКТ в послеоперационном периоде [42, 88, 128].

Внимание ученых привлек мотилин — гормон, наиболее тесно сопряженный с ММК. В послеоперационном периоде концентрации мотилина в плазме низки, а их возвращение к нормальному уровню коррелирует с разрешением непроходимости [126].

В опытах на животных также было показано, что октреотид (аналог соматостатина) сокращает продолжительность пареза ЖКТ, тогда как повышенные концентрации вазопрессина (антидиуретический гормон) в сыроворотке после операции и кортикотропин-релизинг-фактор могут способствовать послеоперационному парезу кишечника [20].

Предполагается, что прием пищи стимулирует секрецию гормонов ЖКТ, тем самым способствуя восстановлению его нормальной функции в послеоперационном периоде [108].

Нарушения водно-электролитного баланса также могут способствовать развитию пареза ЖКТ [74, 102]. Его моторика непосредственно зависит от концентрации ионов калия, натрия, магния и кальция. В норме концентрация ионов калия снаружи клетки ниже, чем внутри ее, соответственно ионы калия выходят наружу до тех пор, пока натрий-калиевый канал открыт. Поток ионов натрия внутрь клетки сквозь активируемый ацетилхолином канал сильно превышает выход ионов калия наружу. В результате происходит локальная деполяризация мембраны мышечной клетки и возникает потенциал действия, вследствие которого временно открываются кальциевые каналы в мембране саркоплазматического ретикулума, что позволяет ионам кальция проникать внутрь клетки. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция вызывает сокращение миофибрилл в мышечной клетке. Магний является антагонистом кальция и служит для стабилизации клеточной мембраны и снижения электрического возбуждения [74].

Таким образом, как анестезиологическое обеспечение, так и хирургические аспекты операции выступают в роли модификаторов послеоперационной моторики ЖКТ. Ограничение влияния этих аспектов составляет ос-

нову большинства терапевтических вариантов снижения тяжести и продолжительности послеоперационного пареза ЖКТ [43].

Факторы риска развития послеоперационного пареза ЖКТ

Частота послеоперационного пареза ЖКТ варьирует, по данным литературы, в зависимости от типа операции. Считается, что операции на нижнем отделе брюшной полости (требующие полноценного лапаротомического доступа и манипуляций с кишкой) сопряжены с более высоким риском развития пареза ЖКТ, чем операции на верхнем отделе брюшной полости с минимальными манипуляциями в брюшной полости (например, холецистэктомия) [90].

По данным некоторых авторов, отсутствие перистальтики более 5 дней наблюдается у 40% пациентов, перенесших операцию на брюшной полости с использованием открытого доступа, или 3 дней после лапароскопической операции [16, 43, 82]. По данным другого крупного исследования, парез ЖКТ после резекции толстой кишки возникает лишь в 12,7% наблюдений [90].

Согласно ретроспективному исследованию A. Artinua и соавт. [16], объем интраоперационной кровопотери и суммарная доза опиоидных анальгетиков — независимые факторы риска развития длительного пареза. Некоторые исследования свидетельствуют, что ожирение также коррелирует с повышенным риском послеоперационной динамической кишечной непроходимости [116], однако данные по этому поводу разнятся [74].

P. Chapuis и соавт. [32] и U. Kronberg и соавт. [74] независимо выделили факторы риска послеоперационного пареза ЖКТ в колоректальной хирургии — мужской пол, периферические сосудистые заболевания, экстренный характер операции и выведение стомы.

По данным другого крупного исследования, включавшего 27 560 пациентов, риск развития тяжелого пареза ЖКТ повышают инфекционные заболевания на предоперационном этапе — сепсис, септический шок, синдром системной воспалительной реакции (ОШ=1,63; $p<0,01$), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ=1,27; $p=0,02$), высокая степень анестезиологического риска, наличие двух и более синхронных или местно-распространенных опухолей (ОШ=1,24; $p=0,01$) [90]. К аналогичным выводам приходят авторы двух других исследований [89, 100].

Операции с использованием открытого доступа сопряжены с более высокой частотой развития пареза ЖКТ по сравнению с лапароскопическими (ОШ=0,51; $p<0,01$) [90], поскольку при лапароскопическом доступе минимизируется хирургическая травма передней брюшной стенки и, следовательно, отсутствует стимуляция тормозных рефлексов; у пациентов после лапароскопических операций возникает меньшая потребность в использовании наркотических анальгетиков, кроме того, имеет место более раннее начало кормления и активизации [27, 61].

Более низкая частота динамической кишечной непроходимости была выявлена Z. Moghadamyeghaneh и соавт. [90] и M. Polacek и A. Close [100] у пациентов после предоперационной подготовки кишечника и при пероральном приеме антибиотиков (ОШ=0,77; $p<0,01$).

На частоту развития пареза ЖКТ в колоректальной хирургии также влияет уровень формирования кишечного анастомоза. В категорию наиболее высокого риска попадают больные с тонко-толстокишечным анастомозом,

Дифференциальная диагностика пареза ЖКТ и механической кишечной непроходимости

Симптом	Парез	Механическая непроходимость
Вздутие живота	Может присутствовать	Может присутствовать
Перистальтические шумы	Приглушены или отсутствуют	Перистальтика усилена или может отсутствовать
Запор	Может присутствовать	Может присутствовать
Боль	Диффузная и переносимая	Умеренный или выраженный болевой синдром, колики
Перитонеальные симптомы	Отсутствуют	Могут присутствовать
Рентгенографические	Расширенные петли кишечника	Расширенные петли кишечника, дифференцируются уровни воздуха и жидкости, отсутствие газа в толстой кишке
Лихорадка, тахикардия	Отсутствуют	Может присутствовать
Рвота	Может присутствовать	Может присутствовать, может быть желчным или мутным отделяемым

меньшим риском сопровождаются операции с формированием толстокишечного анастомоза. После операций с формированием колоректального анастомоза риск возникновения пареза ЖКТ наименьший (15% против 11,5%; ОШ=1,25; $p<0,01$). Пациенты с явлениями кишечной непроходимости или воспалительными заболеваниями кишечника имеют значимо более высокий риск развития пареза ЖКТ в послеоперационном периоде [51, 90].

Диагностика послеоперационного пареза ЖКТ

Симптомы пареза ЖКТ могут включать вздутие живота, диффузные, постоянные боли в животе, тошноту и/или рвоту, задержку отхождения газов, невозможность перорального приема пищи. Особенности, отличающие послеоперационный парез ЖКТ от механической кишечной непроходимости, приведены в **таблице**.

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости — первое диагностическое звено при жалобах пациента на вздутие живота, тошноту или боль. Обзорный снимок делается в положении больного на спине и в вертикальном положении. При парезе ЖКТ визуализируются расширенные за счет газа петли кишечника без зоны переходов (которые предполагают механическую непроходимость кишечника) и без скоплений газа в свободной брюшной полости (наблюдается при перфорации полых органов) [63]. Рентгенологические исследования с контрастным усилением (пассаж бария или ирригоскопия) также играют важную роль в дифференциальной диагностике послеоперационного пареза ЖКТ и механической кишечной обструкции [2].

Если диагноз неясен, возможно проведение компьютерной томографии органов брюшной полости [63, 64]. КТ брюшной полости имеет чувствительность 90%, а специфичность 100% в дифференциальной диагностике механической кишечной непроходимости [63]. Кроме того, КТ брюшной полости нередко может выявить вторичные причины пареза или непроходимости, например абсцессы малого таза, гематомы, а в случае механической непроходимости — локализовать место обструкции [118].

Лабораторная оценка направлена на выявление обратимых факторов, которые могут способствовать послеоперационному парезу ЖКТ, или на поиск другого послеоперационного осложнения. В лабораторных исследованиях имеются метаболические и электролитные изменения в крови. В исследование U. Kronberg и соавт. [74] были включены 413 пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию толстой кишки, у 42 из которых имел место послеоперационный парез ЖКТ. Согласно получен-

ным результатам, сывороточный уровень кальция был достоверно ниже у пациентов с парезом (8,14 ммоль/л против 8,29 ммоль/л; $p=0,042$; ОШ=0,69); медиана концентрации магния в послеоперационном периоде была несколько выше в группе пациентов с парезом (1,92 ммоль/л против 1,82 ммоль/л; $p=0,09$). При анализе медианы послеоперационной концентрации калия в плазме крови достоверных различий между группами получено не было (3,97 ммоль/л против 3,94 ммоль/л; $p=0,55$). Тем не менее при сравнении минимальных показателей концентрации калия самый низкий показатель отмечался в группе пациентов с парезом ЖКТ (3,43 ммоль/л против 3,66 ммоль/л; $p<0,001$). Концентрация сывороточного альбумина в послеоперационном периоде была достоверно ниже у пациентов с послеоперационным парезом ЖКТ (38,3 г/л против 40,9 г/л; $p=0,039$; ОШ=0,90). Аналогичным образом пациенты с парезом имели достоверно более низкие показатели концентрации гемоглобина в послеоперационном периоде (97 г/л против 104 г/л; $p=0,021$).

Некоторые другие предлагаемые методы диагностики послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (фоноэнтерографическое исследование органов брюшной полости, баллонография, иономанометрия, прямая миография и др. [3, 8, 11, 13]) не получили широкого распространения в клинической практике и мало пригодны из-за тяжести состояния больных в раннем послеоперационном периоде [9].

Лечение послеоперационного пареза ЖКТ

Адекватной, общепризнанной схемы лечения послеоперационного пареза ЖКТ в настоящее время нет. На протяжении долгого времени лечение послеоперационного пареза ЖКТ подразумевало только установку назогастрального зонда, инфузионную терапию и коррекцию электролитных нарушений [33]. Некоторые методы лечения послеоперационного пареза не нашли широкого применения в клинической практике из-за выраженных побочных эффектов или недоказанной эффективности.

Цизаприд — антагонист серотониновых (5-HT_4) рецепторов, способствует высвобождению ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний в межмышечном сплетении Ауэрбаха, что косвенно улучшает моторику ЖКТ [60]. По данным И.А. Соловьева и А.В. Колунова [10], применение серотонина при послеоперационном парезе кишечника — патогенетически обоснованный метод, способствующий улучшению результатов лечения. Вместе с тем проспективных рандомизированных исследований эффективности цизаприда не проводилось.

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D_2) рецепторов, а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов (в высоких дозах). Он используется для стимуляции перистальтики ЖКТ и не влияет на секрецию желудка. В большинстве клинических испытаний, оценивающих влияние метоклопрамида на послеоперационный парез ЖКТ, не отмечено преимуществ его использования по сравнению с показателями пациентов, получавших плацебо, по срокам отхождения газов, кишечной перистальтики и первой дефекации [60, 120]. В двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 115 пациентов, перенесших операцию на брюшной полости с использованием открытого доступа. Больные были разделены на две группы: группа А — пациенты после лапаротомии без формирования желудочно-кишечного анастомоза или выведения стомы; группа Б — пациенты, у которых оперативное вмешательство подразумевало формирование анастомоза или стомы. В ходе этого исследования была проведена оценка влияния метоклопрамида на развитие пареза ЖКТ. Согласно полученным результатам, метоклопрамид снижал явления тошноты и рвоты в послеоперационном периоде. Существенное влияние метоклопрамида на способность больных к употреблению пищи через рот отмечалось только в группе А [40].

В исследованиях, оценивающих эффективность неостигмина в лечении послеоперационного пареза ЖКТ, получены противоречивые результаты [30, 57, 59]. Так, в 1969 г. В. Catchpole [30] сообщил об успешном первичном опыте использования системных симпатолитических лекарственных средств в лечении динамической кишечной непроходимости. Автор использовал неостигмин для блокирования симпатической и потенцирования парасимпатической нервной системы. Тем не менее результаты двойного слепого исследования, опубликованные в 1971 г., не подтвердили эффективности неостигмина в разрешении явлений паралитической кишечной непроходимости [59].

Р. Каси [68] на основании анализа единичных случаев пришел к выводу, что применение неостигмина — простая, безопасная и эффективная стратегия; однако указал на необходимость мониторинга побочных эффектов антихолинергических препаратов, таких как брадикардия, что может потребовать введения атропина.

Эффективность неостигмина в лечении другого состояния динамической кишечной непроходимости (синдром Огилви) оценивалась в проспективном исследовании, проведенном R. Hutchinson и С. Griffiths [62] в 1992 г. Это исследование включало 11 пациентов с острой динамической кишечной непроходимостью, получавших неостигмин. У 8 (73%) из 11 пациентов отмечено отхождение газов, стула и разрешение клинических симптомов.

В ретроспективном исследовании, проведенном С. Loftus и соавт. [81], были проанализированы результаты лечения 34 пациентов с динамической кишечной непроходимостью различной этиологии, 18 из которых получали неостигмин в дозе 2 мг внутривенно. Разрешение симптомов кишечной непроходимости отмечено у 16 из 18 пациентов, у 11 из них был достигнут устойчивый ответ. Пациенты, получавшие неостигмин, имели значительно меньшую медиану времени до разрешения симптомов по сравнению с пациентами, у которых симптомы разрешились самостоятельно (2 и 4 дня соответственно; $p=0,038$).

В 1988 г. было проведено двойное слепое рандомизированное исследование эффекта неостигмина на послеоперационный парез ЖКТ, включавшее 90 пациентов. Неостигмин в дозе 0,5 мг вводили внутримышечно 3 раза в день на 3-й день после лапаротомии либо до отхождения первых газов или стула. В случае отсутствия эффекта после трех инъекций неостигмин отменяли. Различия между пропорциями эффекта в группах составили $-0,15$ (95% ДИ $-0,24$ — $-0,06$) и не достигли статистической достоверности. Авторы пришли к выводу, что или 0,5 мг 3 раза в день — недостаточная доза, или неостигмин неэффективен в лечении послеоперационного пареза ЖКТ [91].

В 1999 г. R. Ponес и соавт. [101] провели небольшое двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 21 пациента с острой динамической кишечной непроходимостью. У всех больных диагноз был подтвержден рентгенологически. Пациенты были случайным образом распределены в группу неостигмина (внутривенно 2,0 мг в сутки) или без него. У 10 из 11 пациентов, которые получили неостигмин, вскоре наступила декомпрессия кишки, ни у одного из 10 пациентов, получавших плацебо, такого результата добиться не удалось ($p<0,001$). Медиана времени до ответа составила 4 мин (3—30 мин).

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном E. Orlando и соавт. [98], оценивалась эффективность эндоанального приема неостигмина по сравнению с плацебо при парезе ЖКТ у больных, перенесших холецистэктомию. В исследовании приняли участие 40 пациентов (16 мужчин и 24 женщины) в возрасте 22—76 лет. Лечение продолжали в течение 4 дней или до отхождения газов или первого стула. За период наблюдения эффекта удалось достичь у 74% пациентов, получавших неостигмин, и у 45% в группе плацебо ($p=0,009$).

В проспективном двойном слепом контролируемом исследовании, включавшем 45 пациентов после операций на брюшном отделе аорты, E. Caliskan и соавт. [28] убедительно показали, что эпидуральное введение неостигмина способствует раннему восстановлению перистальтики без выраженных побочных эффектов. В группе неостигмина время восстановления перистальтики составило $11,6 \pm 11,2$ ч по сравнению с $22,6 \pm 12,8$ ч в группе плацебо, а отхождения газов — $21,8 \pm 15,6$ ч против $36,6 \pm 19,1$ ч ($p<0,05$). Тем не менее влияние неостигмина на клинический исход в конкретных наблюдениях в этом исследовании проанализировано не было.

Клиническая целесообразность назначения неостигмина больным в послеоперационном периоде может быть ограничена проявлением побочных эффектов, включающих судороги, чрезмерное слюноотделение, рвоту и брадикардию [60]. Неостигмин и его аналоги оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие на сердце и в связи с этим противопоказаны при бронхиальной астме, стенокардии, брадикардии. Кроме того, действие неостигмина на гладкую мускулатуру желудка и тонкой кишки кратковременно [5, 23].

М. Emirleroglu и соавт. [47] в недавнем рандомизированном исследовании на мышах изучали влияние неостигмина на заживление кишечного анастомоза и сроки восстановления перистальтики после операции. Усвояемость потребляемой пищи оценивали с помощью двукратного измерения массы тела животных, веса потребляемой пищи и каловых масс через каждые 48 ч после операции. О заживлении анастомоза судили по результатам измерения разрывного давления (с помощью дозированной

инсуффляции жидкости в просвет кишки после препаровки мышей) и по уровню гидроксипролина (аминокислоты, входящей в состав коллагена) в зоне анастомоза. В группе мышей, получавших пищу, обогащенную белками, и неостигмин, отмечалась существенная прибавка в массе: медиана 154,4 г против 148,3 г в группе мышей, получавших только декстрозу ($p < 0,001$). Кроме того, у мышей первой группы медиана разрывного давления была существенно выше: 67,1 мм рт.ст. против 32,1 мм рт.ст. в группе мышей, получавших только декстрозу ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что ранее начало питания в комбинации с неостигмином в послеоперационном периоде сокращает сроки послеоперационного пареза ЖКТ и способствует заживлению толстокишечных анастомозов.

J. Elsner и соавт. [46] провели в 2012 г. метаанализ результатов использования неостигмина при динамической кишечной непроходимости, имеющихся в литературных источниках (8 проспективных, 3 ретроспективных исследований, 9 клинических случаев и только 1 рандомизированное исследование). Исходя из полученных данных, авторы сделали заключение, что применение неостигмина — эффективный метод лечения паралитической кишечной непроходимости, однако указали на необходимость проведения крупных рандомизированных исследований.

Также проведенный в 2012 г. систематический обзор материалов 51 статьи, посвященной роли неостигмина в клинической практике, показал, что применение неостигмина достоверно сокращает сроки восстановления перистальтики при развитии пареза ЖКТ [69].

Другой метаанализ включал 4 рандомизированных клинических исследования. Число пациентов, включенных в каждое исследование, варьировало в пределах 21—42, и составляло в общей сложности 127. Они были разделены на две группы: 65 (51,2%) в группе неостигмина и 62 (48,8%) в контрольной группе. Медиана возраста 64—66,7 года. Соотношение мужчин и женщин 1,7:1. Только в трех исследованиях изучалась эффективность внутривенного введения неостигмина (доза 2,0—5,0 мг). Учитывая неоднородность включенных исследований (I^2 -индекс=63,34%), исследование E. Orlando и соавт. [98] было удалено из анализа; эффективность неостигмина в лечении пареза ЖКТ составила 95,6% по сравнению с 0,00 в контрольной группе. Важно отметить, что включение в метаанализ только четырех исследований с однозначными выводами подразумевает слишком низкую силу анализа для реальной оценки эффективности препарата [123].

Метаанализ эффективности фармакологического лечения пареза ЖКТ, проведенный U. Traut и соавт. [122], включал 39 рандомизированных контролируемых исследований и показал, что использование большинства имеющихся в арсенале клинициста препаратов (в том числе эритромицина, холецистокинина, цизаприда и антагонистов допамина) не оправдано. Авторы также пришли к выводу, что неостигмин усиливает перистальтику кишечника, однако необходимы дополнительные исследования, посвященные безопасности и эффективности препарата в лечении послеоперационного пареза ЖКТ.

Большая часть исследований, посвященных использованию неостигмина в лечении пареза ЖКТ, отличается малой выборкой пациентов с несопоставимыми контрольными группами, в них использованы различные дозы и пути введения неостигмина, они не имеют радиологического подтверждения разрешения [14, 15]. Таким образом, необходимы крупные рандомизированные исследова-

ния с большой выборкой пациентов для лучшего понимания и интерпретации полученных результатов [68].

Поскольку воспаление может также привести к развитию послеоперационного пареза ЖКТ (абсцесс в брюшной полости или в полости малого таза, сепсис или раневая инфекция, хирургическая травма кишечника), меры, направленные на его предупреждение, могут быть эффективны в периоперационном периоде [23]. Данные отдельных клинических испытаний, посвященных изучению роли только нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактике пареза ЖКТ, отсутствуют, но их использование как компонента медикаментозного сопровождения послеоперационного периода оправдано, по мнению С. Delaney [44] и J. Grass и соавт. [56].

Учитывая отрицательное воздействие опиоидов на моторику ЖКТ, ингибирование активации μ -опиоидных рецепторов — оптимальная мишень опиоидно-индуцированной дисфункции кишечника. В данном контексте подходят клинические испытания два препарата — альвимопан и метилналтрексон [45, 125].

Альвимопан и метилналтрексон — периферические антагонисты μ -опиоидных рецепторов, прошли клинические испытания и, как было показано, значительно сократили по сравнению с плацебо сроки восстановления перистальтики (18—22 ч) после оперативного вмешательства на брюшной полости и полости малого таза [45].

Альтернативные методы лечения послеоперационного пареза ЖКТ, например прием слабительных препаратов, мало изучены. В одном рандомизированном исследовании пациенты получали бисакодил или плацебо 2 раза в день, начиная с первого дня после операции. В группе получавших бисакодил отмечалось сокращение сроков отхождения первого стула по сравнению с группой плацебо — 25 ч и 56 ч соответственно. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для оценки действия слабительных препаратов на послеоперационный парез ЖКТ [60].

Определенный интерес также представляет электростимуляция ЖКТ [79], однако сведения об эффективности этого метода недостаточны [35].

Профилактика

Практический опыт лечения послеоперационного пареза свидетельствует о том, что борьба с ним начинается лишь тогда, когда он уже развивается, в то время как мероприятия по лечению пареза должны проводиться в раннем послеоперационном периоде до появления его клинических признаков [1—3, 5].

Предупреждение послеоперационного пареза ЖКТ — эффективная стратегия с позиций сокращения сроков пребывания пациентов в стационаре, с экономических позиций и с точки зрения самого пациента. Имеющиеся данные литературы позволяют выделить несколько потенциально эффективных стратегий снижения клинических последствий послеоперационной динамической кишечной непроходимости, в том числе минимизацию интраоперационной травмы, использование эпидуральной анестезии с расположением катетера в среднегрудном отделе, что сводит к минимуму потребность в опиоидных анальгетиках для снижения выраженности болевого синдрома [43].

H. Jorgensen и соавт. [64] в кокреновском систематическом обзоре 22 литературных источников сравнили действие эпидуральной анестезии и опиоидных анальгетиков на развитие послеоперационного пареза ЖКТ, появление тошноты и рвоты, а также увеличение выраженности бо-

левого синдрома после операции на брюшной полости. Согласно полученным результатам, использование эпидуральных местных анестетиков позволило сократить сроки восстановления кишечной функции — 24 ч против 37 ч при использовании системных опиоидных анальгетиков (оценивалось время отхождения газов или первого стула). Авторы также обнаружили, что добавление центральных (опиоидных) анальгетиков к местным при эпидуральной анестезии обеспечивает более выраженный обезболивающий эффект по сравнению с применением только местных анальгетиков без увеличения вероятности развития пареза ЖКТ. Тем не менее J. Neudecker и соавт. [95], R. Kuruba и соавт. [75] не смогли воспроизвести результаты предыдущих исследований, оценивающих влияние эпидуральной анестезии на продолжительность послеоперационного пареза после лапароскопической резекции ободочной кишки.

Было доказано, что лапароскопическая хирургия (в том числе при колоректальном раке) и применение малоинвазивных методов лечения способствуют уменьшению более в послеоперационном периоде, потребности в анальгетиках, более быстрому восстановлению дыхательной функции и, как следствие, меньшей продолжительности пребывания пациента в стационаре [99, 104]. Согласно проведенным рандомизированным исследованиям, сравнивающим лапароскопические и открытые операции при колоректальном раке, при лапароскопической хирургии отмечается сокращение сроков послеоперационного пареза ЖКТ [22, 71]. Более быстрое восстановление кишечной функции при лапароскопических операциях может быть объяснено меньшим контактом с кишкой и, как следствие, снижением воспалительных реакций, что укладывается в концепцию роли воспалительных изменений в развитии пареза ЖКТ [26, 34, 67].

Перспективной мерой профилактики послеоперационного пареза ЖКТ является раннее начало энтерального (зондового) питания, которое способствует более быстрому восстановлению функциональной активности ЖКТ [4].

Мультимодальная стратегия послеоперационной реабилитации (fast-track) [6, 70, 72] имеет убедительную доказательную базу. Программа оптимизированной реабилитации пациентов в периоперационном периоде имеет преимущества, включающие сокращение сроков восстановления перистальтики. Так, более чем у 90% пациентов в исследовании H. Kehlet и соавт. [71] первый стул был в течение 48 ч после операции, они могли употреблять твердую пищу, а продолжительность госпитализации составила 2—4 дня после открытой операции на толстой кишке.

В двойных слепых рандомизированных исследованиях мультимодальные программы послеоперационной реабилитации показали аналогичные результаты с точки зрения продолжительности послеоперационного пареза ЖКТ как при открытых, так и лапароскопических резекциях ободочной кишки [7, 22, 71].

Ряд авторов отмечают положительное влияние «ложного кормления», заключающегося в употреблении жевательной резинки, на моторику кишечника у больных с послеоперационным парезом ЖКТ [29, 31, 77, 97].

Было проведено несколько рандомизированных исследований влияния жевательной резинки на восстановление функции кишечника после аппендэктомии [96], кесарева сечения [12, 14], резекции ободочной кишки [17,

78, 86, 103, 110], операций на мочевом пузыре [36] и других кишечных или гинекологических операций [31, 48, 50, 77].

В 2002 г. T. Asao и соавт. [17] в рандомизированном контролируемом исследовании пришли к выводу, что «ложное кормление» в послеоперационном периоде сокращает сроки отхождения газов. Тем не менее эти результаты не были подтверждены в двух из трех последующих рандомизированных исследованиях [86, 103, 110]. На основании данных проведенного в 2007 г. метаанализа пяти исследований, включавших пациентов, перенесших открытую или лапароскопическую резекцию прямой кишки, отмечалось сокращение сроков первых перистальтических шумов, отхождения газов и продолжительности пребывания пациента в стационаре [31]. К аналогичным выводам пришли авторы проведенного позже систематического обзора 17 исследований [77].

Кроме перечисленного выше, имеются сведения о положительном влиянии на моторику ЖКТ приема большими пробиотиков в пред- и послеоперационном периоде [21, 100].

Рутинная профилактическая установка назогастрального зонда, согласно проведенным рандомизированным исследованиям и метаанализам, не только неэффективна, но и потенциально увеличивает сроки появления перистальтики после операций на ЖКТ.

В кокрановском систематическом обзоре проведена оценка результатов 28 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние рутинной установки назогастрального зонда в ближайшем послеоперационном периоде на развитие пареза ЖКТ. В систематический обзор вошли данные более 4000 пациентов, перенесших открытую операцию на брюшной полости [94]. Согласно полученным результатам, у пациентов, которым был установлен назогастральный зонд, значительно медленнее восстанавливалась функция кишечника, были более продолжительные сроки пребывания в стационаре, кроме того, прослеживалась тенденция к увеличению частоты легочных осложнений, зонд доставлял этим больным выраженный дискомфорт.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают выраженными противовоспалительными свойствами, однако препараты этой группы повышают частоту несостоятельности анастомозов в колоректальной хирургии [73, 106].

Таким образом, послеоперационный парез остается важной проблемой здравоохранения; его развитие приводит к увеличению расходов на лечение пациентов и увеличивает сроки госпитализации. Патогенез этого состояния и влияние анестезиологического обеспечения на его развитие в послеоперационном периоде до конца не изучены. Парез является многофакторным симптомокомплексом и соответственно оптимальная тактика его лечения — комбинация различных подходов. Ограничение использования наркотических анальгетиков за счет нестероидных противовоспалительных препаратов, эпидуральная анестезия, избирательная назогастральная декомпрессия и коррекция электролитного баланса — важные факторы, влияющие на продолжительность послеоперационного илеуса и восстановление кишечной перистальтики. Тем не менее адекватной, общепризнанной схемы лечения и профилактики послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта в настоящее время не разработано.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Ю.М. *Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника*. М.: Медицина; 1975.
2. Грибков Ю.И., Урбанович А.С. Ранняя диагностика и лечение послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта. *Хирургия*. 1992;2:120-123.
3. Доценко Н.Я. Сравнение информативности регистрации трех методов регистрации моторики кишечника. *Пат физиол. и эксперим тер.* 1990;2:42-43.
4. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В. *Синдром кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии*. М.: МедЭксперт-Пресс; 2005.
5. Закиров Д.Б. *Оценка моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта у хирургических больных*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1994.
6. Мельников П.В., Забелин М.В., Савенков С.В., Пашаев А.А., Сафонов А.С. Перспективы и становление программы Fast track — Enhanced Recovery Program в онкоколопроктологической практике. *Колопроктология*. 2014;4:68-75.
7. Лукашевич И.В., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Савушкин А.В. Результаты внедрения оптимизированного протокола периоперационного ведения пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки. *Колопроктология*. 2015;3:52-59.
8. Сафронов Б.Г. *Диагностика и коррекция моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с хирургическими заболеваниями, сопровождающимися болевым абдоминальным синдромом*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2007.
9. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Клюжев В.М. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник инт тер.* 2005;1:53-57.
10. Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника — проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013;8:2:112-118.
11. Черпак Б.Д. *Профилактика и лечение послеоперационных парезов и параличей пищеварительного канала*: Дис. ... д-ра мед. наук. Киев. 1988.
12. Abd-El-Maeboud KH, Ibrahim MI, Shalaby DA, Fikry MF. Gum chewing stimulates early return of bowel motility after caesarean section. *BJOG*. 2009;116:1334.
13. Abell ThL, Malagelada JR. Electrogastrography. Current assessment and future perspectives. *Dig Dis Sci*. 1988;33(8):982-992.
14. Abeysa BJ, Albrecht RM, Schermer CR. Retrospective study of neostigmine for the treatment of acute colonic pseudoobstruction. *American Surgeon*. 2001;67(3):265-268.
15. Althausen PL, Gupta MC, Benson DR, Jones DA. The use of neostigmine to treat postoperative ileus in orthopedic spinal patients. *J Spinal Disorders*. 2001;14:541-545.
16. Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S et al. Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg*. 2008;32(7):1495-1500.
17. Asao T, Kuwano H, Nakamura J et al. Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg*. 2002;195:30.
18. Baker LW, Webster DR. Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs. *Brit J Surg*. 1968;55(5):374-378.
19. Bardon T, Ruckebusch Y. Comparative effects of opiate agonists on proximal and distal colonic motility in dogs. *Eur J Pharm*. 1985;110:329-334.
20. Barquist E, Bonaz B, Martinez V et al. Neuronal pathways involved in abdominal surgery-induced gastric ileus in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;270:888-894.
21. Barzoi G, Carluccio S, Bianchi B et al. Morphine plus bupivacaine vs. morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surg*. 2000;11(6):393-399.
22. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg*. 2005;241:416-423.
23. Bauer AJ, Boeckxstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:54-60.
24. Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervations of the small intestine. *J Physiol (Lond)*. 1899;24:99-143.
25. Bederman SS, Betsy M, Winiarsky R et al. Postoperative ileus in the lower extremity arthroplasty patient. *J Arthroplasty*. 2001;16:1066.
26. Behm B, Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(2):71-80.
27. Bohm B, Milsom JW, Fazio VW. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. *Arch Surg*. 1995;130(4):415-419.
28. Caliskan E, Turkoz A, Sener M et al. A prospective randomized double-blind study to determine the effect of thoracic epidural neostigmine on postoperative ileus after abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*. 2008;106(3):959-964.
29. Castro SM, van den Esschert JW, van Heek NT et al. A systematic review of the efficacy of gum chewing for the amelioration of postoperative ileus. *Dig Surg*. 2008;25:39-45.
30. Catchpole BN. Ileus: use of sympathetic blocking agents in its treatment. *Surgery*. 1969;66:811-820.
31. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2149.
32. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A et al. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg*. 2013;257:909.
33. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg*. 1995;221:469-478.
34. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJ et al. Laparoscopic colectomy compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1):61-65.
35. Chen JDZ, McCallum RW. Clinical applications of electrogastrography. *Amer J Gastroenterol*. 1993;88(9):1324-1336.
36. Choi H, Kang SH, Yoon DK et al. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical cystectomy for bladder cancer: a prospective randomized comparative study. *Urology*. 2011;77:884.
37. Condon RF, Cowles V, Ekbom GA et al. Effects of halothane, enflurane, and nitrous oxide on colon motility. *Surgery*. 1987;101:81-85.
38. Condon RF, Cowles VE, Schulte WJ et al. Resolution of postoperative ileus in humans. *Ann Surg*. 1986;203:574-581.
39. Cuttillo G, Maneschi F, Franchi M et al. Early feeding compared with nasogastric decompression after major gynecologic surgery: a randomized study. *Obstet Gynecol*. 1999;93:41-45.
40. Davidson ED, Hersh T, Brinner RA. The effects of metoclopramide on Postoperative Ileus. *Ann Surg*. 1979;190(1):27-30.
41. De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudoobstruction. *British Journal of Surgery*. 2009;96(3):229-239.
42. De Winter BY, Robberecht P, Boeckxstaens GE et al. Role of VIP1/PACAP receptors in postoperative ileus in rats. *Br J Pharmacol*. 1998;124:1181-1186.
43. Delaney C, Kehlet H, Senagore AJ et al. Clinical consensus update in general surgery [Internet]. 2006. Roswell: pharmaceutical, LLC. http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg_WEB.pdf
44. Delaney CP. Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(suppl 2):61-66.
45. Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER et al. Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg*. 2007;245:355-363.
46. Elsner JL, Smith JM, Ensor CR. Intravenous neostigmine for postoperative acute colonic pseudo-obstruction. *Ann Pharmacother*. 2012;46(3):430-435.

47. Emirleroglu M, Ekci B, Durgun V. The effect of neostigmine on postoperative ileus and the healing of colon anastomoses. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(6):309-313.
48. Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A et al. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2013;131:118.
49. Ferraz AA, Cowles VE, Condon RE et al. Nonopioid analgesics shorten the duration of postoperative ileus. *Am Surg*. 1995;61(12):1079-1083.
50. Fitzgerald JE, Ahmed I. Systematic review and meta-analysis of chewing-gum therapy in the reduction of postoperative paralytic ileus following gastrointestinal surgery. *World J Surg*. 2009;33:2557.
51. Forbes A. Crohn's disease: rehabilitation after resection. *Dig Dis*. 2014;32:395-398.
52. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2004;91(7):828-841.
53. Frager DH, Baer JW, Rothpearl A, Bossart PA. Distinction between postoperative ileus and mechanical small-bowel obstruction: value of CT compared with clinical and other radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:891.
54. Garcia-Caballero M, Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy: a comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc*. 1993;7(5):416-419.
55. Goltz F. Studien über die Bewegungen der Speiseröhre und des Magens des Frosches. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1872;616-642.
56. Grass JA, Sakima NT, Valley M et al. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology*. 1993;78:642-648.
57. Hallerback B, Ander S, Glise H. Effect of combined blockade of beta-adrenoceptors and acetylcholinesterase in the treatment of postoperative ileus after cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:420-424.
58. HCUP Nationwide Inpatient Sample. Healthcare Cost and Utilization Project; 2006. <http://hcupnet.ahrq.gov>. Accessed April 2009.
59. Heimbach DM, Crout JR. Treatment of paralytic ileus with adrenergic neuronal blocking drugs. *Surgery*. 1971;69:582-587.
60. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs*. 2002;62:2603-2615.
61. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg*. 2000;87:1480-1493.
62. Hutchinson R, Griffiths C. Acute colonic pseudo-obstruction: a pharmacological approach. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992;74:364-367.
63. Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(6):485-494.
64. Jørgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. CD001893.
65. Kalf J, Carlos TM, Schraut WH et al. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology*. 1999;117(2):378-387.
66. Kalf J, Schraut WH, Billiar TR et al. Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents. *Gastroenterology*. 2000;118:316-327.
67. Kalf J, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg*. 1998;228:652-663.
68. Kasi PM. The Use of Intravenous Neostigmine in Palliation of Severe Ileus. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/796739>
69. Kayani B, Spalding DR, Jiao LR et al. Does neostigmine improve time to resolution of symptoms in acute colonic pseudo-obstruction? *International Journal of Surgery*. 2012;10:453-457.
70. Kehlet H et al. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362:1921-1928.
71. Kehlet H et al. Laparoscopic colonic surgery — mission accomplished or work in progress? *Colorectal Dis*. 2006;8:514-517.
72. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet*. 2008;371:791-793.
73. Klein M, Krarup PM, Burcharth J et al. Effect of diclofenac on cyclooxygenase-2 levels and early breaking strength of experimental colonic anastomoses and skin incisions. *Eur Surg Res*. 2011;46:26.
74. Kronberg U, Kiran RP, Soliman MS et al. A characterization of factors determining postoperative ileus after laparoscopic colectomy enables the generation of a novel predictive score. *Ann Surg*. 2011;253:278.
75. Kuruba R, Fayard N, Snyder D. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence of prolonged ileus in elective colon resections. *Am J Surg*. 2012;204:613.
76. Lee J, Shim JY, Choi JH et al. Epidural naloxone reduces intestinal hypomotility but not analgesia of epidural morphine. *Canad J Anaesth*. 2001;48(1):54-58.
77. Li S, Liu Y, Peng Q et al. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1122.
78. Lim P, Morris OJ, Nolan G et al. Sham feeding with chewing gum after elective colorectal resectional surgery: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2013;257:1016.
79. Lin Z, Chen JD. Advances in gastrointestinal electrical. *Crit Rev Biomed Eng*. 2002;30(4-6):419-457.
80. Livingston EH, Passaro EP. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci*. 1990;35(1):121-132.
81. Loftus CG, Harewood GC, Baron T. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3118-3122.
82. Lubawski J, Saclarides T. Postoperative ileus: strategies for reduction. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):913-917.
83. Luckey A, Livingston E, Tache Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg*. 2003;138(2):206-214.
84. Mann FC, Douglas DM. The effect of peritoneal irritation on the activity of the intestine. *Br Med J*. 1941;1:227-231.
85. Marret E, Remy C, Bonnet F. Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2007;94:665.
86. Matros E, Rocha F, Zinner M et al. Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg*. 2006;202:773.
87. Mattei P, Rombeau JL. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J Surg*. 2006;30(8):1382-1391.
88. Miedema BW, Johnson JO. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol*. 2003;4(6):365-372.
89. Millan M, Biondo S, Fracalvieri D, Frago R, Golda T, Kreisler E. Risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *World J Surg*. 2012;36:179-185.
90. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH et al. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc*. 2016;30(2):603-609.
91. Myrhoj T, Olsen O, Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis: a double-blind, clinical, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:378-379.
92. Mythen MG. Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction. *Anesth Analg*. 2005;100(1):196-204.
93. Neely J, Catchpole B. Ileus: the restoration of alimentary-tract motility by pharmacological means. *Br J Surg*. 1971;58:21-28.
94. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. CD004929.
95. Neudecker J, Schwenk W, Junghans T et al. Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg*. 1999;86(10):1292-1295.
96. Ngowe MN, Eyenga VC, Kengne BH et al. Chewing gum reduces postoperative ileus after open appendectomy. *Acta Chir Belg*. 2010;110:195.
97. Noble EJ, Harris R, Hosie KB et al. Gum chewing reduces postoperative ileus? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2009;7:100.

98. Orlando E, Finelli F, Colla M et al. A double-blind study of neostigmine versus placebo in paralytic ileus as a result of surgical interventions. *Minerva Chir.* 1994;49:451-455.
99. Person B, Wexner SD. The management of postoperative ileus. *Curr Probl Surg.* 2006;43(1):6-65.
100. Polacek MA, Close AS. The effect of antibiotic bowel preparation and peritoneal irrigation on the duration of post-operative ileus. *Am J Surg.* 1963;105:768-770.
101. Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999;341(3):137-141.
102. Prasad M, Matthews JB. Deflating postoperative ileus. *Gastroenterology.* 1999;117(2):489-492.
103. Quah HM, Samad A, Neathey AJ et al. Does gum chewing reduce postoperative ileus following open colectomy for left-sided colon and rectal cancer? A prospective randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2006;8:64.
104. Reza MM, Blasco JA, Andradas E et al. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(8):921-928.
105. Rivière PJM, Pascaud X, Chevalier E et al. Fedotozine reverses ileus induced by surgery or peritonitis: action at peripheral μ -opioid receptors. *Gastroenterology.* 1993;104:724-731.
106. Rushfeldt CF, Sveinbjörnsson B, Søreide K, Vonen B. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1501.
107. Sagrada A, Forgeas MJ, Beuno L. Involvement of α -1 and α -2 adrenoceptors in the postlaparotomy intestinal motor disturbances in the rat. *Gut.* 1987;28:955-959.
108. Sarr MG, Duenes JA, Tonaka M. A model of jejunoileal in vivo neural solation of the entire jejunioleum: transplantation and the effects on intestinal motility. *J Surg Res.* 1989;47:266-272.
109. Schein M, Sajja S. *Postoperative Ileus vs Intestinal Obstruction.* Berlin. New York: Springer; 2005.
110. Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K. Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. *Arch Surg.* 2006;141:174.
111. Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed, Brunicaardi FC (Ed). *McGraw Hill.* 2005.
112. Schwarz NT, Beer-Stolz D, Simmons RL, Bauer AJ. Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg.* 2002;235(1):31-40.
113. Schwarz NT, Kalf JC, Türler A et al. Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus. *Gastroenterology.* 2001;121:1354-1371.
114. Shang H, Yang Y, Tong X et al. Gum chewing slightly enhances early recovery from postoperative ileus after cesarean section: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Perinatol.* 2010;27:387.
115. Sternini C. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. μ -Opioid receptors in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:8-15.
116. Svatek RS, Fisher MB, Williams MB et al. Age and body mass index are independent risk factors for the development of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy. *Urology.* 2010;76:1419.
117. Tanila H, Kauppila T, Taira T. Inhibition of intestinal motility and reversal of postlaparotomy ileus by selective α 2-adrenergic drugs in the rat. *Gastroenterology.* 1993;104:819-824.
118. Taourel PG, Fabre JM, Pradel JA et al. Value of CT in the diagnosis and management of patients with suspected acute small-bowel obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:1187.
119. Tiernan J et al. Use of modified Delphi approach to develop research priorities for the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal disease.* 2014;16:12:965-970.
120. Tolleson PO, Cassuto J, Faxen A. Lack of effect of metoclopramide on colonic motility after cholecystectomy. *Euro Surgery.* 2001;157:355-358.
121. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice*, 17th ed, Elsevier Saunders, 2004.
122. Traut U et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2008;1:CD004930.
123. Valle RGL, Godoy FL. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction: A meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery.* 2014;3:60-64.
124. Wilson JP. Postoperative motility of the large intestine in man. *Gut.* 1975;16:689.
125. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM et al. Alvimopan, a novel, peripherally acting μ -opioid antagonist. *Ann Surg.* 2004;240:728-735.
126. Yokoyama T, Kitazawa T, Takasaki K et al. Recovery of gastrointestinal motility from post-operative ileus in dogs: effect of Leu 13-motilin (KW-5139) and prostaglandin F₂. *Neurogastroenterol Motil.* 1995;7:199-210.
127. Yukioka H, Bogod DG, Rosen M. Recovery of bowel motility after surgery. *Br J Anaesth.* 1987;59:581-584.
128. Zittel TT, Lloyd KC, Rothenhöfer I et al. Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat. *Surgery.* 1998;123:518-527.