

Реабилитационные аспекты нутритивной коррекции после обширных сочетанных резекций кишечника

А. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова

БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Цель. Тактика нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника. Представлены метаболические характеристики синдрома короткой кишки и последствий сочетанных тонко-толстокишечных резекций, а также адаптивные и регенераторные возможности кишки. Приведена оптимальная схема нутритивной коррекции при последствиях сочетанных резекций кишечника.

Вывод. Для стимуляции адаптивно-регенераторных процессов в кишечнике целесообразно использовать тедуглутид (аналог GLP-2), при неэффективности может быть рекомендована хирургическая реабилитация.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутриционная реабилитация, тедуглутид, резекция кишечника.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rehabilitation aspects of nutritional correction after extensive combined sequity resection

L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose is the tactics of nutritional rehabilitation after extensive intestinal resection. The metabolic characteristics of the short intestine syndrome and the consequences of combined fine-binding resections, as well as the adaptive and regenerative capabilities of the bowel, are presented. The optimal scheme of nutritional correction for the consequences of combined bowel resections is presented.

Conclusion. To stimulate adaptive-regenerative processes in the intestine, it is advisable to use teduglutide (analogue of GLP-2); if ineffective, surgical rehabilitation can be recommended.

KEY WORDS: nutritional rehabilitation, teduglutide, intestinal resection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

Актуальность рассматриваемой тематики обусловлена рядом причин: эпидемиологических, этиопатогенетических, адаптивно-регенераторных. Рассматривая группу *эпидемиологических* причин, видим, что современный уровень развития хирургии, анестезиолого-реаниматологического пособия и нутрициологии обеспечивает выживаемость пациентов даже с минимальной остаточной культей кишечника. Однако метаболическая коррекция последствий обширных (особенно сочетанных) резекций кишечника требует огромных усилий в связи с потерей массы тела, снижением концентрации альбумина плазмы крови менее 30 г/л, электролитными нарушениями, органной недостаточностью и пр. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки (СКК), постколэктомического синдрома (ПКЭС) и последствий сочетанных резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелы изменения после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, распространенность которых продолжает возрастать.

По данным из Великобритании, частота СКК составляет 2 случая на 1 млн жителей, при этом регистрируют 50 новых случаев в год, из них 50 % составляют дети, последствия сочетанных резекций продолжают расти. В Испании СКК встречается с частотой 1,8 на 1 млн человек,

в Германии – 2–3 на 100 тыс. человек, а в связи с развитием хирургии прогнозируемая частота СКК составляет до 4 новых случаев на 1 млн человек в год [1] с преобладанием сочетанных последствий. В. Jeppesen [2] распространенность синдрома короткой кишки считает невысокой, однако другие авторы свидетельствуют о значительной его частоте.

С ростом онкологической патологии в мире и ее лечением увеличивается количество пациентов с резецированным кишечником по поводу рака. Развитие энтерологической науки свидетельствует о расширении показаний к резекциям кишечника при тяжелых ВЗК. Необходимость в резекции кишечника через 5 лет существования болезни Крона составляет 40 % случаев, через 10 лет – 70 %, через 20 лет – почти 90 % [3]. Диффузный семейный полипоз, вероятность трансформации которого составляет 100 %, подлежит обязательному оперативному лечению, и зачастую это обширные тонко-толстокишечные резекции [4]. Анализ данных по пациентам, получающим домашнее парентеральное питание (ДПП), показал, что около 10 тыс. человек получают таковое в связи с СКК [5]. Учитывая данные, согласно которым больные с СКК в Европе составляют 35 % числа всех пациентов, получающих ДПП, можно полагать, что распространенность СКК составляет

приблизительно 1,4 случая на 1 млн человек. При этом в Европе она существенно варьирует в зависимости от региона: от 0,4–1,1 в Польше до 3,4 случая на 1 млн в Дании. Расчетная распространенность использования ДПП на 1 млн жителей: в Испании – 5,1; в Великобритании – 3,7; во Франции – 3,0; в Нидерландах – 3,7; в Дании – 3,4; в Бельгии – 3,0 [6]. Если в Европе распространенность СКК – около 1,4 случая, то в США таких пациентов – около 30 на 1 млн.

Данные о встречаемости тонко-толстокишечных резекций весьма разноречивы, что затрудняет единообразие тактических подходов к лечению их последствий. Поэтому **цель работы** – поднять проблему объективного анализа эффективности программ нутриционной коррекции при укороченной кишке вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и охарактеризовать возможные пути коррекции метаболических осложнений после данного типа оперативных вмешательств, учитывая, что сведений о последствиях сочетанных резекций в литературе недостаточно.

Этиопатогенетические причины актуальности изучения метаболического статуса важны для выбора тактики нутритивной коррекции. В зависимости от уровня резекции возникают те или иные сдвиги, как минимум в белково-энергетическом и электролитном обмене. Так, в случае удаления всей двенадцатиперстной кишки в организм поступает недостаточное количество железа, кальция, магния, фолиевой кислоты, жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), так как эти нутриенты всасываются в основном в двенадцатиперстной и начальных отделах тонкой кишки, нарушается энтерогепатическая циркуляция. При удалении подвздошной кишки нарушается всасывание желчных кислот и витамина В₁₂. Если слизистая оболочка подвздошной кишки воспалена или удалена, то соли желчных кислот проникают в толстую кишку и выделяются со стулом, жир хуже всасывается, появляется стеаторея. Помимо этого, соли желчных кислот стимулируют перистальтику толстой кишки, что усугубляет диарею. Потеря с калом желчных кислот, необходимых для усвоения жиров и жирорастворимых витаминов, приводит к их дефициту в организме. При вовлеченности в процесс толстой кишки нарушаются и микробиотические компоненты обработки рациона. Наклаиваются также метаболические нарушения, обусловленные характером патологии (опухоли, воспаления, тромбозы, травмы и др.).

Особого внимания заслуживают *адаптивные и регенераторные* возможности самой кишки. Адаптивные перестройки направлены на напряжение возможностей кишки в плане повышения уровня пищеварительно-транспортных процессов. В близлежащих с анастомозом зонах возможны элементы регенерации. Из существующих видов регенерации (физиологическая, репаративная, патологическая) наибольший интерес после резецированного кишечника представляет репаративная клеточная, варианты клинического течения которой существенно влияют на выбор программы нутриционного лечения.

Материал и методы

Обследованы пациенты с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (42 мужчины и 46 женщин). Резекции были выполнены по поводу спаечной кишечной непроходимости, мезентериального тромбоза, полипоза кишечника, рака кишки, болезни Крона, травматической болезни. Нами описывались метаболические сдвиги, нутритивные особенности, некоторые адаптивные и репаративные реакции под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов. Для оценки нутриционного статуса пользовались параметрами известного АВД – алиментационно-волеического диагноза [7], оценку метаболических сдвигов проводили также по показателям плазмы (общий белок, альбумин, электролиты) и биоимпедансной оценке состава тела, репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L (продукта, участвующего в лизосомальном окислении, внутриклеточного маркера метаболизма) в сыворотке методом ИФА (иммуноферментного анализа). Для оценки литературных данных применен метод сравнительного анализа. Статистическая обработка выполнялась программой Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Вследствие SBS у пациентов в оставшейся кишке развиваются процессы, нацеленные на восстановление функций и коррекцию метаболических нарушений. Нами описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и некоторые характеристики адаптивно-репаративных процессов при проведении нутриционного лечения у пациентов с обширной сочетанной резекцией кишечника. Попытка организма восстановить утраченные функции основана на механизмах адаптации и частично клеточной регенерации.

Известно, что электромоторная активность кишечника обуславливает его пищеварительно-всасывательные процессы [8, 9 и др.] (рис. 1) в целом.

Однако было недостаточно сведений о проведении электрического импульса после резекции кишки через зону анастомоза. При регистрации нами электрической активности в этой зоне было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, как бы перескакивает на отделы ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных



Рисунок 1. Влияние электромоторной активности, гормональной и нервной регуляции на процессы абсорбции и секреции в тонкой кишке (цит. по [8]).

Таблица 1
Амплитудно-частотные характеристики электрической активности кишечника после обширной резекции тонкой кишки

Орган	Медленные волны			Спайковая активность			Пропульсивная активность
	Частота, ед./мин	Амплитуда, мВ	Мощность тонических сокращений	Частота	Амплитуда, мВ	Мощность фазных сокращений	
Кишка выше резекции	19,3 ± 0,6	0,150 ± 0,008	2,895 ± 0,180	4,3 ± 0,2	0,040 ± 0,002	0,172 ± 0,020	16,5 ± 0,9
Кишка ниже резекции	20,0 ± 0,5	0,120 ± 0,003	2,400 ± 0,130	3,3 ± 0,2	0,030 ± 0,005	0,099 ± 0,003	24,0 ± 1,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Таблица 2
Клинические проявления последствий сочетанной резекции кишечника

Клинические проявления	Сочетанная резекция кишечника			
	Менее 4 м тонкой кишки + ПКЭЗ (n = 66)		Более 4 м тонкой кишки + ПКЭЗ (n = 26)	
	Менее 2 лет (n = 22) %	Более 2 лет (n = 44) %	Менее 2 лет (n = 20) %	Более 2 лет (n = 6) %
Боли в различных отделах живота	36,6 ± 7,0	13,6 ± 5,0	10,0 ± 7,0	16,7 ± 15,0
Вздутие и урчание в животе	40,9 ± 11,0	59,1 ± 7,0	50,0 ± 11,0	66,7 ± 19,0
Поливитаминовая и минеральная недостаточность	14,0 ± 5,5	16,6 ± 7,2	23,8 ± 8,3	41,7 ± 5,4
Диарея	47,4 ± 3,6	25,0 ± 6,0	28,3 ± 4,0	41,7 ± 12,0
Запор	4,5 ± 4,0		5,0 ± 5,0	
Отеки	4,5 ± 4,0	4,5 ± 3,0	5,0 ± 5,0	13,9 ± 1,8
Оценка трудоспособности	50,1 ± 4,7	50,2 ± 7,3	50,0 ± 9,8	50,1 ± 13,0
Снижение массы в течение последнего года	18,1 ± 8,0	4,5 ± 3,0	32,5 ± 8,2	–
Диспепсические явления	10,2 ± 3,5	25,8 ± 6,3	25,0 ± 1,2	16,7 ± 5,3

Примечание: * – p = 0,026; +p = 0,000.

характеристик (табл. 1). Это обусловлено наличием собственных водителей ритма в кишечнике и поэтому обеспечивает условия, необходимые для восстановления процессов всасывания в доступных пределах, которые тем не менее угнетены из-за отсутствия выпавшего участка кишки и в зависимости от сохранности водителей ритма.

При поступлении химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и испытывающие поэтому повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку, развиваются адаптивные перестройки эпителиоцитов. Например, Н. И. Полева [10] показала, что при резекции подвздошной кишки адаптивно возрастает активность лактазы в проксимальном отделе толстой кишки. Адаптивные перестройки всасывания аминокислот, электролитов идут и в других участках кишечника [1]. Кроме того, в области анастомоза на расстоянии около 3–4 см в обе стороны от шва после резекции возможно развитие процессов клеточной регенерации, дополнительно стимулирующих всасывание в данных участках. В связи с этим у 65–90% пациентов в отдаленном периоде (в зависимости от объема и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление эпителиоцитов и их функций. Анализ клинических проявлений свидетельствовал, что в сроки от года до 2 лет могли наблюдаться проходящие диспепсические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, а в сроки более 2 лет – незначительные морфологически подтвержденные адаптации, стабилизация массы. Симптомы эти коррелировали с объемом остаточной культи (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, у больных, перенесших сочетанную резекцию кишечника с остаточной культей тонкой кишки более 2 м и левой половиной толстой кишки в раннем

периоде адаптации (менее 2 лет после операции) отмечено наличие болевого синдрома различной локализации в 36,2 ± 1,0% случаев. У пациентов, перенесших подобную операцию более 2 лет назад, выявлены достоверное уменьшение умеренно выраженной диареи (с 81,8 ± 8,0% до 25,0 ± 6,0%) и тенденция к стабилизации массы тела. Положительная тенденция в отношении метаболического статуса связана с адаптивными и регенераторными возможностями органов, лимитирующих усвоение, их тенденцией к нормализации функционального и морфологического статуса.

В других лимитирующих пищеварение и нутритивный статус органах (печень, поджелудочная железа, билиарный тракт) выявлен также ряд дисфункциональных сдвигов, ярко выраженный непосредственно после обширной резекции кишечника и сохраняющийся до 1,5–2,0 года с постепенной тенденцией к нормализации. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и правостороннюю гемиколэктомию) в относительно ранние сроки адаптации после операции (до 2 лет) в основном превалировали диффузные изменения печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь встречалась редко (в 4,5% случаев), в более поздние сроки после операции (более 2 лет) имеется выраженная тенденция к увеличению процента случаев желчнокаменной и мочекаменной болезни.

Описанные изменения функций лимитирующих усвоение питательных веществ органов выявлялись также при лабораторных исследованиях (табл. 3).

Сравнивая показатели клинических и биохимических параметров крови, удалось выявить достоверные отличия у лиц с обширной резекцией тонкой кишки менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией и лиц с резекцией более 4 м тонкой кишки, свидетельствующие об адаптивных процессах органов пищеварения.

Таблица 3
Клинико-лабораторные параметры у больных в различные периоды
после сочетанной резекции кишечника ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Сочетанная резекция кишечника			
		Менее 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 66)		Более 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 26)	
		Менее 2 лет (n = 22)	Более 2 лет (n = 44)	Менее 2 лет (n = 20)	Более 2 лет (n = 6)
Общий белок, г/л	66,0–87,0	71,5 ± 1,3	70,2 ± 1,3	63,3 ± 2,9	62,9 ± 3,9
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,9	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,7	5,3 ± 0,3	4,7 ± 0,3
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	16,1 ± 1,9	17,6 ± 1,7	16,7 ± 2,1	19,2 ± 5,0
АСТ, Е/л	5,0–31,0	44,5 ± 6,7	27,9 ± 2,6*	36,4 ± 4,2	46,2 ± 7,0
АЛТ, Е/л	5,0–34,0	39,5 ± 8,5	26,0 ± 2,9	12,9 ± 6,5	40,3 ± 8,1**
ЩФ, Е/л	30,0–120,0	129,3 ± 17,7	86,0 ± 9,5***	120,7 ± 10,2	194,5 ± 69,3
ГТП, Е/л	7,0–24,0	70,6 ± 27,6	57,1 ± 10,6	41,1 ± 4,2	41,1 ± 13,0
Амилаза, Е/л	28,0–100,0	86,3 ± 13,2	78,0 ± 1,5	77,7 ± 15,4	114,5 ± 35,9
Холестерин, ммоль/л	1,4–5,2	4,0 ± 0,3	4,4 ± 0,2	3,2 ± 0,2	4,0 ± 0,6
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	140,9 ± 0,7	140,8 ± 0,6	140,0 ± 1,1	139,8 ± 0,6
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,2 ± 0,1	4,30 ± 0,09	3,74 ± 0,20	3,97 ± 0,20
Кальций, ммоль/л	2,2–2,7	2,40 ± 0,06	2,40 ± 0,03	2,18 ± 0,10	2,17 ± 0,10
Железо, мкмоль/л	10,7–32,2	14,0 ± 1,7	17,3 ± 1,6	10,9 ± 1,6	12,7 ± 3,1
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	104,7 ± 1,2	105,9 ± 0,8	102,4 ± 3,3	109,2 ± 1,0
Креатинин, мкмоль/л	58,0–96,0	76,2 ± 3,1	90,9 ± 8,1	93,0 ± 9,0	75,1 ± 2,7
Мочевина, ммоль/л		4,8 ± 0,5	4,2 ± 0,2	4,8 ± 0,6	5,3 ± 0,9
Общеклинические показатели					
Гемоглобин, г/л	12,0–16,0	12,4 ± 4,1	12,3 ± 5,7	12,1 ± 0,3	10,2 ± 6,9
Эритроциты, 10^6 /мм ³	3,9–4,7	3,9 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,1	3,2 ± 0,4^
Гематокрит, %	35,0–47,0	37,8 ± 1,5	38,2 ± 1,9	35,4 ± 1,7	31,8 ± 1,7
Лейкоциты, 10^3 /мм ³	4,0–9,0	5,8 ± 0,4	6,3 ± 0,3	7,6 ± 1,1	5,3 ± 0,9

Примечание: * – $p < 0,05$ ($p = 0,007$); ** – $p < 0,05$ ($p = 0,039$); *** – $p < 0,05$ ($p = 0,021$), ^ – $p < 0,05$ ($p = 0,004$).

Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы также с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус, который также с течением времени имел тенденцию к восстановлению или восстанавливался практически полностью. Анализируя данные скрининга нутритивного риска (по шкале NRS-2002), можно заключить, что в срочной нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и правосторонней гемиколэктомией в сроки менее 2 лет после операции нуждался 41 % больных, а в более позднем периоде (свыше 2 лет) – только 7 %, что, несомненно, обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы (рис. 2).

На основании полученных данных и анализа традиционных алгоритмов (рис. 3) лечения SBS-syndrome с кишечной недостаточностью SBS-IF нами были предложены модифицированные схемы, учитывающие степень кишечной недостаточности, ФР (функциональный резерв) лимитирующих усвоение органов. Они включали:

- а) парентеральную коррекцию белково-энергетического гомеостаза с учетом ФР печени (аминостерил-гепа + омегавен + глюкоза 10 %), почек (аминостерил-нефро + омегавен + глюкоза 10 %); при сохраненном или частично сохраненном ФР печени – смюфкабивен или кабивен;
- б) усилители: омега-3 ЖК, аргинин, глутамин, по показаниям – ЭКД;
- в) в отдаленном периоде при суперкороткой кишке – нутриционная реабилитация по схеме: 1 месяц домашней нутриционной поддержки + 10 дней стационарной нутриционной коррекции вплоть до возможной трансплантации кишечника или других методов хирургической реабилитации;
- г) дополнительное использование фармаконутриентов в структуре алиментации (для коррекции выпавших механизмов обработки рациона: ферменты;

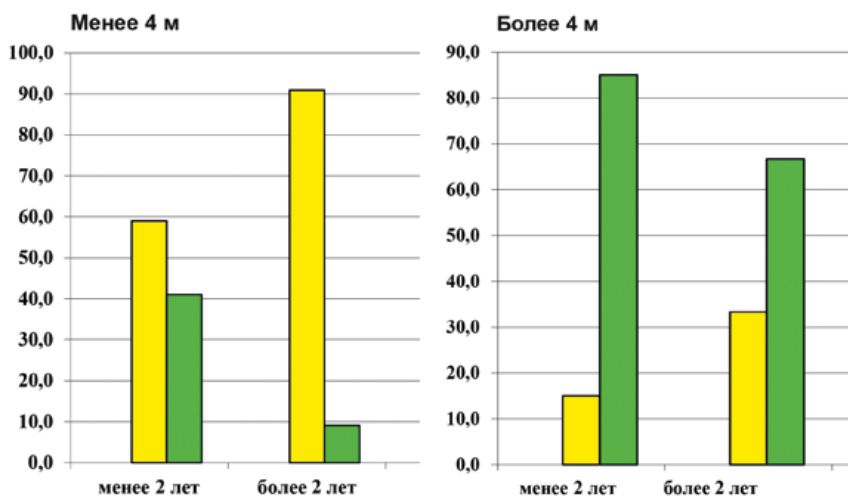


Рисунок 2. Распределение пациентов, в зависимости от необходимости назначения (нуждаемости) нутритивной поддержки, при различных сроках, прошедших после перенесенной сочетанной резекции кишечника (с удалением менее 4 м тонкой кишки + ПКЭ и более 4 м тонкой кишки + ПКЭ).

- 1) В первую очередь при SBS-IF следует восстанавливать жидкостный и электролитный баланс, затем нутриентный [11–13]
- 2) Парентеральный компонент алиментации обязателен. При SBS-IF невозможно полное восполнение через рот и желудочно-кишечный тракт, необходимо использование различных объемов парентерального питания [14–16]. Парентеральное введение целесообразно проводить круглосуточно, однако при этом лимитируется двигательная активность, редуцируется сексуальная жизнь (особенно у больных со стомой)
- 3) Объем и характер инфузионно-нутриционных программ должен определяться с учетом объема и уровня резекции, состояния и функционального резерва органов, лимитирующих усвоение, их адаптивных возможностей (выраженность кишечной недостаточности, гепаторенальной дисфункции, тяжести сопутствующей патологии, тяжести состояния пациента, отклонение от нормативов его гомеостаза), что отражается в алиментационно-волевическом диагнозе [7] и общих рекомендациях

Рисунок 3. Традиционная схема лечения SBS-syndrome.

электролиты; анаболики; стимуляторы всасывания – солевой энтеральный раствор, разработанный в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского и пр.; витамины; желчные кислоты; корректоры микробиоты; сопутствующие препараты);

- д) перспективными оказались также практические подходы для активации регенерации с помощью малых молекул или секрета стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы.

Нами для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма в этих случаях определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении. После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции определенный в плазме катепсин L в 69 % случаев соответствовал целевым значениям, в 25 % имел тенденцию к снижению, а в 6 % оставался повышенным. При нормальном или сниженном катепсине L после лечения отмечалась стабилизация НС. Пациенты с повышенным содержанием катепсина L в 86 % случаев имели признаки поражения печени (гепатомегалия, гепатоз, рост АЛТ и АСТ, фиброз, цирроз), в 87 % – сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22 % – поражения кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36 % – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения), причем НР был высокий. По результатам биоимпедансометрии состава тела отмечался рост общей и внеклеточной воды, активной массы тела, фазового угла, что оказывалось прогностически неблагоприятным и свидетельствовало о связи катепсина L с метаболической активностью лизосом с последующим распадом клеточных компонентов и снижением синтеза белка. Катепсин L оказывался прогностификатором негативных восстановительных процессов, позволяющим, по-видимому, определять показания к стимуляции внутриклеточной регенерации, в частности, препаратами энтероглюкагона-2 (тедуглутид). Целесообразно его применение, так как он способствует восстановлению слизистой кишечника (вор-

син, обеспечивающих всасывание) и участвует в регуляции энергетического гомеостаза. Эти данные согласуются с результатами иммуноцитохимических определений локализации ег-клеток как источника биосинтеза энтероглюкагона. Гормон способствует усилению глюконеогенеза в печени. При введении людям и грызунам GLP-2 ряд авторов обнаруживали пролиферацию кишечного эпителия, усиление функции кишечника, стимуляцию всасывания (и даже замедление потери костной массы и нейропротекцию), но самое главное – *GLP-2 является гормоном, связывающим рост тканей кишечника и обмен веществ с потреблением питательных веществ*. Глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2) высвобождается в кровообращение после приемов пищи, экспрессируется в коре головного мозга и астроцитах, осуществляет свои биологические ответы через специфические рецепторы GLP-2. GLP-2 происходит из проглюкагона, обработанного прогормон-конвертазой (PC) 1/3, координирует трофический эффект слизистой оболочки, поглощение и усвоение питательных веществ в кишечнике и др. [17, 18]. Из обширной литературы [19–21 и пр.] очевидно, что GLP-2 имеет применение и в лечении синдрома укороченного кишечника (SBS). Пациенты с SBS, лечившиеся GLP-2 в течение 2 лет, демонстрировали улучшение различных показателей, включая улучшенную почечную функцию [15]. В эксперименте у крыс, подвергнутых последовательной поперечной энтеропластике (STEP) для лечения SBS, уровни GLP-2 после приема пищи увеличивались по сравнению с крысами с SBS, которые не были подвергнуты STEP. Увеличивалась и экспрессия рецепторов GLP-2, что свидетельствует о целесообразности применения GLP-2 при STEP [22]. Другие авторы также подтверждают данную позицию [23–25].

В педиатрической практике РФ также успешно применяют хирургическую реабилитацию [26]. Восстановление утраченной части кишки возможно и путем трансплантации [27]. Учитывая опыт зарубежных коллег, комбинация оперативной коррекции с тедуглутидом наиболее эффективна. Однако регенераторные и адаптивные процессы в трансплантате до настоящего времени продолжают изучаться. Кроме того, 3D-печать кишечника, ставшая доступной в ряде клиник мира (например, в Корнеллском университете), позволяет понять, как развиваются клетки под влиянием движения жидкости и пищи, что весьма важно при оценке возможностей препаратов, стимулирующих регенераторные и адаптивные процессы, в частности тедуглутид. Ряд исследователей показали целесообразность применения тедуглутид при химиотерапевтическом или радиационном компоненте лечения рака в комплексной (хирургической плюс консервативной) реабилитации [28, 29]. Введение тедуглутид (аналога GLP-2) до гамма-облучения продемонстрировало защитный эффект у мышей [30, 31]. В стендовых докладах на конгрессе ESPEN (2015) многие исследователи привели результаты исследований, указывающих на ускорение клинико-биохимической адаптации и молекулярной регенерации при применении тедуглутид. Профессор А. Beth с соавт. [32] выявила при сравнении стандартной схемы лечения СКК и схемы с тедуглутидом на основании изучения клинических признаков (стул, тошнота, масса и др.) преимущества использования последней. Аналогичные данные

о наступающем положительном эффекте при применении тедуглутида к 15-й неделе приводят S. Robert с соавт. и ряд других исследователей [33].

Это весьма современный подход к возможностям гормональной регуляции регенераторных и адаптивных процессов. Действительно, по-видимому, перспективны практические подходы, использующие для активации регенерации малые молекулы или секретом стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы. Таким образом, адаптивно-регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны. Следует отметить, что, несмотря на то что в зонах анастомозов имеют место элементы клеточной регенерации, человек по своей способности к репаративной регенерации значительно уступает другим многоклеточным организмам. «Чем сложнее вид, тем меньше он способен к восстановлению». Среди беспозвоночных гораздо больше видов, способных восстанавливать даже утраченные органы, чем среди позвоночных. Даже ящерицы восстанавливают только кожно-мышечный хвост без регенерации нейронов. Зато саламандры полностью сохраняют способность к регенерации частей тела. Спинной мозг гекконов содержит особый тип стволовых клеток, известных как радиальные глии. В ответ на травму эти клетки продуцируют различные белки и начинают разрастаться. В конечном счете они создают новый спинной мозг. Этот процесс задействован на генетическом уровне, в связи с чем исследователи планируют использовать редактирование гена *CRISPR/Cas9* в целях влияния на регенераторные особенности человека. Ученые полагают, что активность радиальных глий – глиальных клеток с длинными отростками, играющих важную роль в нейрональной миграции, как раз и может быть использована для восстановления тканей и органов человека. Однако восстановление функции утраченного (в том числе резецированного) органа у человека – наиболее трудный и наименее изученный регенераторный процесс, направленный в настоящее время только лишь на максимальную адаптацию оставшейся культы органа к новым условиям жизни. Понятно, что управление функциями всех клеток организма осуществляется интегральной нейроэндокринной системой, объединяющей регуляцию за счет нейромедиаторов и гормонов, которые различаются скоростью ответа на стимулы и его продолжительностью. Наиболее универсальной его формой является внутриклеточная регенерация. В настоящее время, однако, у человека возможна только физиологическая и внутриклеточная регенерация. Элементы клеточной регенерации тем не менее позволяют улучшить состояние организма в период его адаптации к новым анатомическим условиям. В этом плане и создан рассматриваемый препарат, регулирующий организацию внутриклеточной регенерации. В апреле 2008 года в США создан Институт регенеративной медицины. Регенеративная медицина – восстановление пораженной болезнью или поврежденной (травмированной) ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью клеточной терапии. Направление признано перспективным, а тедуглутид (аналог GLP-2) рекомендовано использовать (путем подкожного введения в дозе 0,05 мг/кг

в сутки на протяжении в среднем 21,8 недели) для оптимизации адаптивно-регенераторных процессов у пациентов с обширными резекциями кишечника.

При невозможности поддерживать гомеостаз консервативным путем показано прибегать к попытке оперативной коррекции. Применяют STEP, операцию Бианчи, реже – антиперистальтические анастомозы и пр. В последнее время по показаниям используют также трансплантацию кишечника [29]. Разрабатывается также вопрос о трансплантации искусственного органа (на 3D-принтере уже пробовали печатать кишечник).

Заключение

При рассмотрении возможностей пожизненной коррекции нутритивных нарушений вследствие обширных резекций выдвинута позиция: рассматривать эти состояния как критические и соответственно в программы нутриционной реабилитации включать соответствующие компоненты (раннюю ЭКД, глютамин, аргинин, омега-3, химусоподобные составы, фармаконутриенты и др.). В позднем реабилитационном периоде возможно применять тканеинженерные конструкции, хирургические методы реабилитации при СКК (операции Бианчи, трансплантацию кишечника), а также фармаконутриенты – регуляторы регенераторных процессов. На данном этапе целесообразно использовать стимулятор адаптивных процессов и репаративной клеточной регенерации тедуглутид (аналог энтероглюкагона 2), способствующий росту ворсин кишечника и клеточной регенерации. В будущем для трансплантации могут быть применены и замещающие тканеинженерные конструкции и, наконец, регулируемая органная регенерация, запускаемая особым образом персонализированно фармакологически «настроенными» нейрорегуляторными процессами, как это осуществляется у ряда особей в живой природе.

До настоящего времени для выбора оптимального алгоритма целесообразно пользоваться диагностическими тестами АВД как наиболее полно отражающими метаболические расстройства после обширных резекций кишечника различного уровня и объема. Алгоритм индивидуальной программы нутритивной коррекции необходимо выбирать, опираясь на степень кишечной недостаточности, тяжесть состояния и ФР организма, АВД с включением тедуглутида в показанных случаях в программу оптимизированной нутриционной терапии. Дорожная карта пациентов с суперкороткой кишкой должна включать многопрофильный стационар с отделением нутрициологии в нем.

Выводы

1. После тонко-толстокишечной резекции имеет место относительно длительный процесс ее структурно-функциональной адаптации. *Структурная адаптация* затрагивает все слои стенки кишки и подразумевает пролиферацию клеток в составе крипт, увеличение высоты ворсинок, соотношения длины крипт к длине ворсинок, площади всасывающей поверхности и массы слизистой оболочки, а также увеличение диаметра просвета и утолщение стенок кишки. Также проявляются внутриклеточные адаптивно-регенераторные возможности, опирающиеся на лизосомальные механизмы.

2. Процесс адаптации начинается почти сразу после обширной резекции кишечника и может продолжаться более 2 лет.
3. Энтеральная автономия посредством естественной структурно-функциональной адаптации оставшегося фрагмента кишки пациентов с СКК и КН достигается не у всех. Пациенты с сохраненной толстой кишкой меньше зависят от парентерального питания и, как правило, имеют лучший прогноз.
4. В структуре современной коррекции метаболических нарушений при СКК целесообразно использовать синтетический рекомбинантный аналог глюкагоноподобного пептида 2 (тедуглутид) в дозе 0,05 мг/кг в сутки. На фоне его регулярного применения наблюдалось значимое увеличение содержания в плазме крови цитруллина (косвенный маркер роста ворсин слизистой оболочки), активности L-катепсина (маркера клеточных процессов метаболической регенерации).
5. При отсутствии эффекта от консервативной коррекции (даже при использовании тедуглутида) может быть рекомендована хирургическая реабилитация, которая может быть направлена на замедление кишечного транзита и (или) увеличение поверхности всасывания питательных веществ.

Список литературы / References

1. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 1-е изд-е. 2014. 800 с.
Parenteral and enteral nutrition: national guidelines. Ed. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltanov. M.: GEOTAR-MEDIA. 1st ed., 2014. 800 p.
2. Jeppesen P. B. Spectrum of short bowel syndrome in adults: Intestinal insufficiency to Intestinal failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38 (1 Suppl): 8S-13S.
3. Очерки клинической энтерологии. Сборник статей сотрудников МКНЦ им. А. С. Логинова. Составители: Парфенов А. И., Князев О. В. Под. ред. И. Е. Хатькова. М.: 2021. 480 с.
Essays on clinical enterology. Collection of articles by the staff of the Moscow Research Center of A. S. Loginov. Compiled by A. I. Parfenov, O. V. Knyazev. Ed. by I. E. Khatkov. Moscow: 2021. 480 p.
4. Костюченко Л. Н. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта (избранные лекции). Под ред. Л. Н. Костюченко. М.: ООО «Компания БОРГЕС». 2019. 320 с.
Kostyuchenko L. N. Nutrition in oncology of the digestive tract (selected lectures). Ed. By L. N. Kostyuchenko, M.: LLC «Company BORGES». 2019. 320 p.
5. Darlene G Kelly, Kelly A Tappenden, Marion F Winkler Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May; 38 (4): 427-37.
6. Tseng YS, Wu WB, Chen Y, Lo Yang F, Ma MC Small intestine resection increases oxalate and citrate transporter expression and calcium oxalate crystal formation in rat hyperoxaluric kidneys. Clin Sci (Lond) 2020 Oct 16; 134 (19): 2565-2580.
7. Костюченко Л. Н. Нутриционная поддержка при последствиях обширных резекций различных отделов кишечника. Современная медицинская наука, 2013. № 3. С. 48-67.
Kostyuchenko L. N. Nutritional support in the aftermath of extensive bowel resections. Modern medical science, 2013. No. 3. P. 48-67.
8. В. А. Алмазов, Н. Н. Петрищев, Е. В. Шляхто, Н. В. Леонтьева. Клиническая патофизиология: учеб. пособие для студентов мед. вузов. 1999. 464 с.
V. A. Almazov, N. N. Petrishchev, E. V. Shlyakhto, N. V. Leontyev. Clinical pathophysiology: textbook. manual for students of honey. universities. 1999. 464 p.
9. Этингер А. П. Основы регуляции электрической и двигательной активности ЖКТ. РЖГК. 1998. № 4. С. 13-17.

- Efftinger A.P. Fundamentals of the regulation of electrical and motor activity of the gastrointestinal tract. RZHGGK. 1998. No. 4. P. 13–17.
10. Полева Н.И. Диагностика и лечение лактазной недостаточности при заболеваниях кишечника. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. 1995. 21 с. Poleva N.I. Diagnostics and treatment of lactase deficiency in bowel diseases. Abstract of thesis. diss. cand. med. sciences. Moscow. 1995. 21 p.
11. O'Keefe S.J., Buchman AL, Fishbain TM et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin. Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (1): 6–10.
12. Buchman AL, Scapio J., Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124 (4): 1111–1134.
13. Nightingale J., Woodward JM. Small bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55 (suppl 4): iv1–iv12.
14. Hotstetter S., Stern L., Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. Gut Med Res Opin 2013; 29 (5): 495–504.
15. Jeppesen P.B. Spectrum of short bowel syndrom in adults: Intestinal insufficiency to Intestinal failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38 (1 Suppl): 85–135.
16. Carlsson E. Bosæus I., Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. Clin Nutr 2003; 22 (5): 445–452.
17. Lovshin, J. and D. J. Drucker. Increase in intestinal absorption and nutrient assimilation. Ped. Diabetes, 1 (1): 49–57, 2001.
18. Bremholm, L. et al. Scan. The designation of the inventor has not yet been filed. J. Gastro. 44 (3): 314–319, 2009.
19. TR Ziegler, K Benfell, RJ Smith, LS Young, E Brown et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. J Parenter. Enteral Nutr. 23 (6 Suppl): S174–S183, 1999.
20. Daniel J. Drucker, Robin P. Boushey, Feng Wang, Mary E. Hill, Patricia L., et al. Biologic Properties and Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-J Parenter. Enteral Nutr. 23 (5 Suppl): S98–100, 1999.
21. Estall and Drucker, Glucagon-like peptide-2. Ann. Rev. Nutr. 26: 391–411, 2006.
22. Kaji T., et al. Intestinal adaptation after a resection is aided by GLP-2 in rats as well. J. Ped. Surgery. 44 (8): 1552–1559, 2009.
23. Perez, A., et al. Glucagon-Like Peptide 2 is an Endogenous Mediator of Postresection Intestinal Adaptation- J Parenter. Enteral Nutr. 29 (2): 97–101, 2005.
24. Kaji T., et al. The designation of the inventor has not yet been filed EP 2. J. Surg. Res. 152 (2): 271–280, 2009.
25. Katherine J. Rowland and Patricia L. Brubaker 1,2. The “cryptic” mechanism of action of glucagon-like peptide-2. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 301: G1–G8, 2011.
26. Li H., Zhonghua Wei Chang, Wei Ke Za Zhi. 9 (1): 67–70, 2006.
27. Garison A.P. Early but not late administration of glucagon-like peptide-2 following ileocecal resection augments putative intestinal stem cell expansion. Am. J. physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009. 296: 643–650.
28. Аверьянова Ю. В. Особенности лечения детей с внепеченочной портальной гипертензией и неудовлетворительными результатами ранее проведенных хирургических коррекций. Автореф. дисс. кана., 2021. 23 с. Averyanova Yu. V. Peculiarities of treatment of children with extrahepatic portal hypertension and unsatisfactory results of previous surgical corrections. Abstract of thesis. diss. cand., 2021. 23 p.
29. Новрузбеков М. С., Олисов О. Д., Гуляев В. А., Луцык К. Н., Магомедов К. М. Трансплантация и аутоперитрансплантация как радикальный метод лечения при нерезектабельных опухолевых и паразитарных заболеваниях печени. Анналы хирургической гепатологии, 2020, том 25, № 4. С. 49–58. Novruzbekov M. S., Olisov O. D., Gulyaev V. A., Lutsyk K. N., Magomedov K. M. Transplantation and autotransplantation as a radical method of treatment for unresectable tumor and parasitic liver diseases. Annals of Surgical Hepatology, 2020, Volume 25, No. 4. P. 49–58.
30. Boushey R.P., et al. Glucagon-like Peptide (GLP)-2 Reduces Chemotherapy-associated Mortality and Enhances Cell Survival in Cells Expressing a Transfected GLP-2 Receptor1. Cancer Res. 61: 687–693, 2001.
31. Tavakkolizadeh A, Shen R, Abraham P, et al. Glucagon-like peptide 2: a new treatment for chemotherapy-induced enteritis. J Surg Res 2000; 91 (1): 77–82. J. Surg. Res. 91 (1) 77–82, 2000.
32. Booth C., Booth D., Williamson S. et al. Teduglutide protects small intestinal stem cells from radiation damage. Cell Proliferation 37 (6): 385–400, 2004.
33. Sandra Torres, Lars Thim, Fabien Milliat, Marie-Catherine Vozenin-Brotons et al. Glucagon-Like Peptide-2 Improves Both Acute and Late Experimental Radiation Enteritis in the Rat – Int J Radiat Oncol Biol Phys. 69 (5): 1563–1571, 2007.
34. Beth A. Carter, Susan Hill, Simon Horslan and al. Successful Intestinal Adaptation with Teduglutide in Child with Short Bowel Syndrome (SBS). Poster presentation in 23th ESPEN course of Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2014.
35. Robert S. Venick, Simon A. Carter, Beth A. Carter et al. Nutritional Status Maintained with Teduglutide Treatment in Children with Short Bowel Syndrome (SBS). Poster presentation in 23th ESPEN course of Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2014.

Статья поступила / Received 24.09.2021
Получена после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 03.11.2021

Сведения об авторах

Костюченко Людмила Николаева, д.м.н., проф., акад. РАЕ, рук. отдела нутрициологии.

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., зав. по патентной и изобретательской работе, E-mail: aprilbird2@ya.ru

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени
А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Костюченко Людмила Николаевна. E-mail: aprilbird2@ya.ru

About authors

Kostyuchenko Lyudmila N., DM Sci (habil.), professor, academician of RANS, head of Nutrition Department

Lychkova Alla.E., MD, DSc, head of Patent and Inventive Work Department.
E-mail: aprilbird2@ya.ru

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kostvuchenko Lyudmila Nikolaevna. E-mail: aprilbird2@ya.ru

Для цитирования: Костюченко Л. Н., Лычкова А. Э. Реабилитационные аспекты нутритивной коррекции после обширных сочетанных резекций кишечника. *Медицинский алфавит*. 2021; (35): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-12-18>

For citation: Kostyuchenko L.N., Lychkova A.E. Rehabilitation aspects of nutritional correction after extensive combined sequity resection. *Medical alphabet*. 2021; (35): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-12-18>

