

Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника: новые подходы к реабилитации

Л.Н. Костюченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

А.Э. Лычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

М.В. Костюченко², <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>, kostiuchenko_mv@rsmu.ru

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. 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, постколэктомического синдрома и сочетанных последствий резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелые изменения отмечаются после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, распространенность которых продолжает возрастать. Тем не менее данные о встречаемости сочетанных (тонко-толстокишечных) резекций весьма противоречивы.

Цель. Проанализировать эффективность программ нутриционной коррекции при синдроме укороченного кишечника вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и охарактеризовать возможные пути метаболических улучшений с помощью нутриционной коррекции с учетом оптимизации всасывания в кишке.

Материалы и методы. Обследованы 208 пациентов с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (65% мужчин и 35% женщин). Описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и репарация под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов.

Результаты. Приводятся данные о восстановлении утраченных функций, основанные на анализе механизмов адаптации и клеточной регенерации. Регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны.

Вывод. Целесообразно вводить в структуру лечения тедуглутид для стимуляции реабилитационных всасывательных процессов после обширных сочетанных резекций кишечника.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, тедуглутид, регенерация, нутрициология, сочетанные тонко-толстокишечные резекции

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Лычкова А.Э., Костюченко М.В. Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника: новые подходы к реабилитации. *Медицинский совет.* 2023;17(8):209–216. <https://doi.org/10.21518/ms2023-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional correction after extensive combined bowel resections: new approaches to rehabilitation

Lyudmila N. Kostyuchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

Alla E. Lychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

Marina V. Kostyuchenko², <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>, kostiuchenko_mv@rsmu.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Metabolic correction of the consequences of extensive (especially combined) intestinal resections requires enormous efforts due to weight loss, a decrease in plasma albumin concentration of less than 30 g/l, electrolyte disorders, organ failure, etc. There are consequences in the form of short small intestine syndrome, postcolectomy syndrome and the combined consequences of resections of the small and large intestine. The most severe changes are after combined thin-thick-intestinal resections, the prevalence of which continues to increase. Nevertheless, the data on the occurrence of combined resections (thin-colon) are very contradictory.

Aim. To analyze the effectiveness of nutritional correction programs in SBS syndrome due to extensive combined small-colonic resections and to characterize possible ways of correcting metabolic complications with the help of nutritional correction, taking into account the optimization of absorption in the intestine.

Materials and methods. We examined 208 patients with combined extensive resection of the small intestine with right-sided hemicolectomy (65% of men and 35% of women). Metabolic changes, nutritional characteristics and reparation under the influence of nutritional correction in this category of patients are described.

Results. Data on the restoration of lost functions are presented, which is based on the analysis of the mechanisms of adaptation and cellular regeneration. Regenerative aspects of hormonal (enteroglucagon) regulation of intestinal functions after its extensive resection and artificial alimentation are closely related.

Conclusion. It is advisable to introduce teduglutide into the treatment structure to stimulate rehabilitation absorption processes after extensive combined intestinal resections.

Keywords: short bowel syndrome, teduglutide, regeneration, nutritionology, combined small-large bowel resections

For citation: Kostyuchenko L.N., Lychkova A.E., Kostyuchenko M.V. Nutritional correction after extensive combined bowel resections: new approaches to rehabilitation. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(8):209–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-144>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая коррекция последствий сочетанных обширных резекций кишечника требует огромных усилий. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки / укороченного кишечника (Short Bowel Syndrome – SBS), постколэктомического синдрома и сочетанных последствий резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелые изменения отмечаются после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, частота выполнения которых продолжает возрастать. Тем не менее данные о встречаемости сочетанных (тонко-толстокишечных) резекций весьма противоречивы, что затрудняет единообразие тактических подходов к лечению их последствий.

Цель работы – анализ эффективности программ нутриционной коррекции при SBS вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и характеристика возможных путей коррекции метаболических осложнений после данного типа оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 208 пациентов (65% мужчин и 35% женщин) с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (ПГКЭ). Нами описывались метаболические сдвиги, нутритивные особенности и репарация под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов. Для оценки нутриционного статуса пользовались параметрами известного АВД (алиментационно-волемического диагноза) [1, 2], оценку метаболических сдвигов также проводили по показателям плазмы (общий белок, альбумин, электролиты, С-реактивный белок, другие стандартные исследования) и биоимпедансной оценке состава тела, репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма нами методом ИФА определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении, – катепсины L. Для оценки литературных данных применен метод сравнительного анализа. Статистическая обработка выполнялась программой STATISTICA 10.0.

Методические особенности работы: помимо общепринятых оценочных методов эффективности нутриционной коррекции, в том числе принятых в Европе и Америке и рекомендованных RSPEN (Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма), нами использовались:

- оценка функционального резерва (ФР) органов, лимитирующих усвоение;
- учет реабилитационного потенциала;
- оригинальный прогностический коэффициент нутриционной недостаточности в баллах;
- расширенный анализ иммунного статуса как критерий эффективности нутриционной программы;
- а также известный АВД, предложенный нами и описанный в ряде руководств и пособий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вследствие SBS у пациентов в оставшейся кишке развиваются процессы, нацеленные на восстановление функций и коррекцию метаболических нарушений. Нами описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и адаптивно-репаративные процессы при проведении нутриционного лечения у пациентов с обширной сочетанной резекцией кишечника [3–7].

При анализе метаболических нарушений выявлены определенные закономерности. Попытка организма восстановить утраченные функции основана на механизмах адаптации и клеточной регенерации. Известно, что электромоторная активность кишечника обуславливает его пищеварительно-всасывательные процессы. Однако не было сведений о проведении импульса при резецированном кишечнике. При регистрации электрической активности резецированного кишечника нами было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, перескакивает на отделы ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных характеристик медленных волн и спаек (*табл. 1*).

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 в 1995 г. показала, что при резекции подвздошной кишки и возникновении лактазной недостаточности адаптивно возрастает активность лактазы в проксимальном отделе толстой кишки¹. 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 в сравнительно отдаленном периоде у 65–90% пациентов (в зависимости от объема

¹ Полева Н.И. *Диагностика и лечение лактазной недостаточности при заболеваниях кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М., 1995. 21 с.

и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление кишечных функций. Так, анализ клинических проявлений обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций кишечника свидетельствует, что в сроки от 1 до 2 лет могут наблюдаться диспептические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, в поздние сроки (более 2 лет) – метеоризм, потеря массы. Симптомы эти также коррелировали с объемом остаточной культи. Это обеспечивало условия, необходимые для восстановления в доступных пределах процессов всасывания, которые тем не менее существенно угнетены из-за отсутствия участка кишки и поступления химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и поэтому испытывающие повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку. При этом основные жалобы пациентов, оперированных на кишечнике, связаны с пищеварением и нутриционным статусом (табл. 2).

● **Таблица 1.** Амплитудно-частотные характеристики электрической активности кишечника после сочетанной обширной резекции тонкой кишки

● **Table 1.** Amplitude-frequency characteristics of the intestinal electrical activity after concomitant extensive resection of the small bowel

Показатель		Кишка выше резекции	Кишка ниже резекции	p
Медленные волны	Частота, ед/мин	19,3 ± 0,6	20,0 ± 0,5	>0,05
	Амплитуда, мВ	0,15 ± 0,008	0,12 ± 0,003	
	Мощность тонических сокращений	2,895 ± 0,18	2,4 ± 0,13	
Спайковая активность	Частота, ед/мин	4,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2	>0,05
	Амплитуда, мВ	0,04 ± 0,002	0,03 ± 0,005	
	Мощность тонических сокращений	0,172 ± 0,02	0,099 ± 0,003	
Пропульсивная активность		16,5 ± 0,9	24 ± 1,5	<0,05

● **Таблица 2.** Клинические проявления последствий сочетанной резекции кишечника

● **Table 2.** Clinical presentations of after-effects of concomitant bowel resection

Клиническое проявление	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), %
Боли в различных отделах живота:				
• в боковых отделах;	4,5 ± 4,0	–	5,0 ± 5,0	–
• по всему животу;	–	25,0 ± 7,0	10,0 ± 7,0	–
• в эпигастальной области;	13,6 ± 7,0	11,4 ± 5,0	–	16,7 ± 15,0
• в правой подвздошной области;	–	6,8 ± 4,0	10,0 ± 7,0	–
• в левой подвздошной области;	4,5 ± 4,0	6,8 ± 4,0	–	–
• в нижних отделах живота	13,6 ± 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
Поливитаминная и минеральная недостаточность:				
• ломкость ногтей;	13,6 ± 7,0	4,5 ± 4,0	5,0 ± 5,0	–
• выпадение волос;	13,6 ± 7,0	2,3 ± 2,0	–	–
• слабость и утомляемость;	18,1 ± 8,0	40,9 ± 7,0	55,0 ± 11,0	66,7 ± 19,0
• сухость кожи;	13,6 ± 7,0	18,2 ± 6,0	10,0 ± 7,0	–
• судороги	–	18,2 ± 6,0	25,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0
Диарея:				
• минимальная (стул 1–3 р/сут);	–	–	5,0 ± 5,0	–
• умеренная (стул 4–10 р/сут);	81,8 ± 8,0	25,0 ± 6,0**	75,0 ± 10,0	66,7 ± 19,0
• выраженная (стул более 10 р/сут)	13,6 ± 7,0	25,0 ± 6,0	5,0 ± 5,0	16,7 ± 15,0
Запор (задержка стула более 3 дней)	4,5 ± 4,0	–	5,0 ± 5,0	–
Отеки:				
• пастозность стоп и голеней;	–	–	5,0 ± 5,0	–
• отеки нижних конечностей;	4,5 ± 4,0	4,5 ± 3,0	–	11,1 ± 2,0
• анасарка	–	–	–	16,7 ± 15,0
Оценка трудоспособности:				
• сохранена;	45,5 ± 10,0	43,2 ± 8,0	30,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0
• снижена	54,5 ± 10,0	56,8 ± 8,0	70,0 ± 10,0	83,3 ± 15,0
Снижение массы тела в течение последнего года:				
• до 5 кг;	–	–	–	–
• от 6 до 15 кг;	18,1 ± 8,0	4,5 ± 3,0	10,0 ± 7,0	–
• свыше 15 кг	–	–	55,0 ± 11,0	–
Диспепсические явления:				
• изжога;	18,1 ± 8,0	34,1 ± 7,0	5,0 ± 5,0	16,7 ± 15,0
• тошнота;	4,5 ± 4,0	34,1 ± 7,0*	35,0 ± 11,0	–
• горечь во рту;	9,1 ± 6,0	15,9 ± 6,0	10,0 ± 7,0	16,7 ± 15,0
• сухость во рту	–	18,2 ± 6,0	25,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0

Примечание. ПКЭ – правосторонняя гемиколэктомия.

*p = 0,026. **p = 0,000.

Как видно из табл. 2, у пациентов, 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 $36,2 \pm 1,0\%$ случаев, особенно в эпигастриальной области и нижних отделах живота – $13,6 \pm 7,0\%$, реже ($4,5 \pm 4,0\%$) – в боковых отделах живота и левой подвздошной области. В группе пациентов, перенесших подобную операцию более 2 лет назад, выявлено достоверное уменьшение с течением времени умеренно выраженной диареи (с $81,8 \pm 8,0$ до $25,0 \pm 6,0\%$) 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 том числе за счет клеточных регенераторных процессов, что подтверждалось данными инструментальных и в ряде случаев морфологических исследований. Так, при эзофагогастродуоденоскопии после сочетанных резекций кишечника в раннем послеоперационном периоде встречались воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, подтвержденные гистологическим исследованием. С течением времени имела тенденция к снижению эрозивно-язвенных изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В механизмах морфофункциональных нарушений пищеварительного канала, определяющих состояние нутритивного статуса, после сочетанных резекций кишечника играла немаловажную роль и степень изменения моторики кишечника. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и ПГКЭ), двигательная функция кишечника с течением времени значительно не изменялась, намечалась тенденция к замедлению моторной функции культи тонкой и толстой кишки, вероятно, как результат функциональной адаптации.

Иными словами, анализ двигательной активности кишечника у пациентов с обширной сочетанной резекцией (более 4 м тонкой кишки и ПГКЭ) в различные сроки после операции показал ускоренный пассаж по тонкой кишке: минимальное время – 30 мин, максимальное – 1,5 ч и тенденцию к гипомоторной активности левой половины толстой кишки. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и ПГКЭ) в относительно ранние сроки адаптации после операции (до 2 лет) в основном преобладали диффузные изменения печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь встречалась достаточно редко (в 4,5% случаев), в более поздние сроки после операции (более 2 лет) имеется выраженная тенденция к увеличению желчнокаменной и мочекаменной болезни. Полипы желчного пузыря во всех группах встречались достаточно редко.

Сравнивая показатели клинических и биохимических параметров крови, определяем достоверные отличия в группе с обширной резекцией тонкой кишки менее 4 м и ПГКЭ и группе с резекцией более 4 м тонкой кишки с течением времени, свидетельствующие об адаптации

органов пищеварения. В группе с обширной резекцией тонкой кишки более 4 м и ПГКЭ наблюдалась обратная зависимость, по-видимому, связанная с непродолжительным временем, прошедшим после операции и недостаточным для развития компенсаторных процессов. Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус (рисунок).

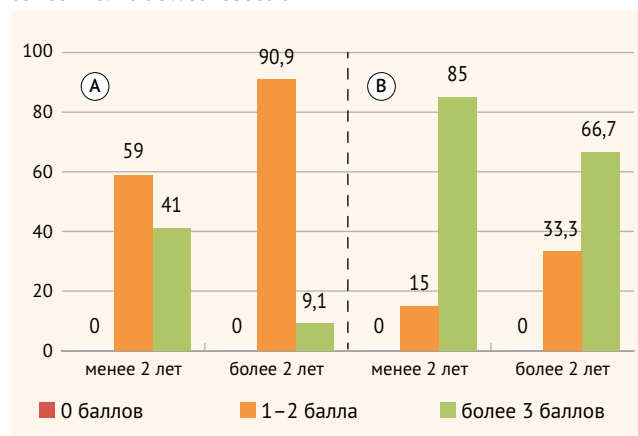
Анализируя данные скрининга нутритивного риска по международной шкале NRS-2002 (Nutrition Risk Screening), можно заключить, что в срочной нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и ПГКЭ в сроки менее 2 лет после операции нуждался 41% пациентов, а в более позднем периоде (свыше 2 лет) – только 7%, что обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы. При этом нуждались в динамическом наблюдении в группе с меньшим временем после операции 41% пациентов, а в группе пациентов в более позднем послеоперационном периоде, составляющим более 2 лет, – 93% пациентов, что достоверно различается.

Традиционная схема лечения SBS-IF (кишечная недостаточность, связанная с синдромом короткой кишки) включает следующие положения:

1. В первую очередь при SBS-IF следует восстанавливать жидкостный и электролитный баланс, затем – нутриентный [8–11].
2. При SBS-IF невозможно полное восполнение через рот и желудочно-кишечный тракт, необходимо использование различных объемов парентерального питания [12–14]. Парентеральное введение целесообразно проводить круглосуточно, однако при этом лимитируется двигательная активность, редуцируется сексуальная жизнь (особенно у пациентов со стомой).
3. Объем и характер инфузионно-нутриционных программ должны определяться с учетом объема и уровня резекции, состояния и функционального резерва

● **Рисунок.** Распределение пациентов в зависимости от необходимости назначения (нуждаемости) нутритивной поддержки при различных сроках, прошедших после перенесенной сочетанной резекции кишечника

● **Figure.** Distribution of patients according to the need (requirement) for nutritional support at different periods after concomitant bowel resection



А – с удалением менее 4 м тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией;
Б – с удалением более 4 м тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией.

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 АВД [1, 2] и общих рекомендациях.

На основании полученных данных и анализа традиционных алгоритмов лечения SBS-IF нами были предложены оригинальные схемы коррекции, учитывающие в том числе степень кишечной недостаточности и ФР органов, лимитирующих усвоение. Они включали:

- 1) парентеральную коррекцию белково-энергетического гомеостаза с учетом ФР печени (Аминостерил Н-Гепа + Омегавен + глюкоза 10%), почек (Аминостерил КЕ Нефро + Омегавен + глюкоза 10%); при сохраненном или частично сохраненном ФР печени – СМОФКабивен или Кабивен;
- 2) усилители: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, аргинин, глутамин, по показаниям – экстракорпоральная детоксикация (ЭКД);
- 3) в отдаленном периоде при суперкороткой кишке (тип С) – нутриционная реабилитация по схеме: 1 мес. домашней нутриционной поддержки + 10 дней стационарной нутриционной коррекции вплоть до возможной трансплантации кишечника или других методов хирургической реабилитации;
- 4) дополнительное использование фармаконутриентов в структуре алиментации (для коррекции выпавших механизмов обработки рациона: ферменты, электролиты, анаболики, стимуляторы всасывания: солевой энтеральный раствор, разработанный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, и пр., витамины, желчные кислоты, корректоры микробиоты, сопутствующие препараты);
- 5) при невозможности поддерживать гомеостаз консервативным путем прибегают к попытке оперативной коррекции.

По литературным данным перспективными также оказались 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. Для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма нами определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении.

При нормальном или сниженном катепсине L после лечения отмечалась стабилизация нутриционного статуса. Изменения концентрации катепсина L в крови до проведения адъювантной химиотерапии сопровождались в 86% случаев признаками поражения печени (гепатомегалия, гепатоз, рост аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (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 нутриционный риск был высоким.

После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции у пациентов в 1-й и 2-й стадии

нутриционного угасания (НУ), несмотря на некоторое снижение нутритивных параметров, нутриционный риск был средним или не изменялся, а катепсин L в 69% случаев был близок даже к целевым значениям (в 1-й стадии НУ), в 25% имел тенденцию к снижению (у пациентов 2-й стадии НУ), а в 6% оставался повышенным (пациенты с 3-й и частично 2-й (у 15%) стадией НУ). Изменение уровня катепсина L под влиянием комбинации хирургического и химиотерапевтического лечения также коррелировало с данными БИМ (рост общей и внеклеточной воды прогностически неблагоприятен, а уровень катепсина L предельно низок). Это свидетельствует о влиянии катепсина L на метаболическую активность лизосом с последующим распадом нутриентных компонентов. Катепсин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и еще одного маркера для определения тактики ведения онкопациентов, так как является также маркером неблагоприятного нутриционного прогноза и контроля за эффективностью проводимого лечения [15].

По результатам биоимпедансометрии состава тела у пациентов нами отмечен рост общей и внеклеточной воды, активной массы тела, фазового угла, что оказывалось прогностически неблагоприятным и свидетельствовало о связи катепсина L с метаболической активностью лизосом, последующим распадом клеточных компонентов и снижением синтеза белка. Катепсин L оказывался прогностическим фактором негативных восстановительных процессов, позволяющим, по-видимому, определять показания к стимуляции внутриклеточной регенерации, в частности, препаратами энтероглокагона-2. Его применение целесообразно, так как он способствует восстановлению слизистой кишечника (ворсин, обеспечивающих всасывание) и участвует в регуляции энергетического гомеостаза. Немного его обнаружено в еюнальной слизистой, велики концентрации гормона в слизистой оболочке подвздошной кишки (достигают 275 ± 32 пмоль/г) и в проксимальном отделе толстой кишки (179 ± 24 пмоль/г).

Эффективность применяемых нами программ оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) изменением метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катепсина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов). Достоверной оказалась связь катепсина L (раннего маркера лизосомального повреждения) с риском развития нутриционно-метаболических сдвигов при колоректальном раке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные хорошо согласуются с результатами иммуноцитохимических определений локализации EG-клеток как источника биосинтеза энтероглокагона. Гормон способствует усилению гликогенеза в печени. При введении людям и грызунам глюкагоноподобного пептида-2 (GLP-2) E. Carlsson et al. обнаружили 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, осуществляет свои биологические ответы через специфические рецепторы GLP-2. GLP-2 происходит из проглюкагона, обработанного прогормон-конвертазой (PC) 1 : 3. GLP-2 координирует трофический эффект слизистой оболочки, поглощение и усвоение питательных веществ в кишечнике [14]; обеспечивает противовоспалительный эффект, заживление и восстановление слизистой оболочки, уменьшение кишечной проницаемости для бактерий и увеличение скорости мезентериального кровообращения [16].

Обзор статей, дающих общее представление о терапевтических эффектах GLP-2, включает достаточно много источников [17–20]. Из данных литературы видно, что GLP-2 применяется и в лечении SBS. Пациенты с SBS, лечившиеся GLP-2 в течение 2 лет, демонстрировали улучшение различных показателей, включая улучшенную почечную функцию [21]. По данным T. Kaji et al., 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 [21]. Другие авторы также подтверждают данную позицию [22–25].

В педиатрической практике РФ также успешно применяют хирургическую реабилитацию. Учитывая опыт зарубежных коллег, комбинация оперативной коррекции с тедуглутидом наиболее эффективна. Ряд исследователей показали целесообразность применения тедуглутида (Гэттестив) при химиотерапевтическом или радиационном компоненте лечения рака в комплексной (хирургической + консервативной) реабилитации [26, 27]. Введение тедуглутида (аналога GLP-2) до гамма-облучения продемонстрировало защитный эффект у мышей [26]. В стендовых докладах на конгрессе ESPEN многие ученые привели результаты исследований, указывающих на ускорение клинко-биохимической адаптации (молекулярной регенерации) при применении тедуглутида. B.A. Carter et al. выявили при сравнении стандартной схемы лечения SBS и схемы с тедуглутидом на основании изучения клинических признаков (стул, тошнота, масса и др.) преимущества использования последней [28]. Аналогичные данные о наступающем положительном эффекте при применении тедуглутида к 15-й неделе приводят R.S. Venick et al. и ряд других исследователей [29]. Это весьма современный подход к возможностям гормональной регуляции регенераторных процессов. Действительно, по-видимому, перспективны практические подходы для активации регенерации [30–33] с помощью малых молекул или секрета стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы.

Таким образом, регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника

после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны [34–38]. В целом при регенерации используются несколько механизмов:

- 1) дифференцировка постнатальных стволовых клеток;
- 2) пролиферация дифференцированных клеток;
- 3) транзитная дифференцировка;
- 4) прямая трансдифференцировка.

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. До настоящего момента, однако, у человека возможна только физиологическая регенерация. 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 процессы, в частности тедуглутида (Гэттестив).

Тем не менее ученые Университета Онтарио доказали, что за восстановление поврежденного или утерянного хвоста у леопардовых гекконов отвечает специальный механизм регенерации, запуск которого осуществляется с помощью стволовых клеток. Однако, в отличие от ящериц, люди плохо справляются с травмами спинного мозга, и с другими повреждениями различного генеза. При травмах образуется рубцовая ткань, которая быстро закрывает рану, но в то же время предотвращает регенерацию. Не менее интересны сведения о природе гормонов линьки у насекомых (альфа-экдизона и экдистерона) и пресмыкающихся (когда змея, например, сбрасывает кожу и обрастает новой). Восстановление же утерянного (в том числе резецированного) органа у человека – наиболее трудный и наименее изученный регенераторный процесс, направленный в настоящее время только на максимальную адаптацию оставшейся культы органа к новым условиям жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении возможностей пожизненной коррекции нутритивных нарушений вследствие сочетанных обширных резекций выдвинута позиция – рассматривать эти состояния как критические и, соответственно, в программы нутриционной реабилитации включать соответствующие компоненты (раннюю ЭКД, глутамин, аргинин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, химусоподобные составы, фармаконутриенты и др.). В позднем реабилитационном периоде надо применять тканеинженерные конструкции, хирургические методы реабилитации при SBS (операции Бианчи, трансплантацию кишечника), а также фармаконутриенты – регуляторы регенераторных процессов, на данном этапе – репаративную клеточную регенерацию, в частности, с помощью препарата тедуглутид (препарат энтероглюкагона-2 Гэттестив), способствующего росту ворсин кишечника. В будущем

это могут быть 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 АВД как наиболее полно отражающим 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 (Гэттестив) в показанных случаях в программу оптимизированной нутриционной терапии, так как известно, что GLP-2 стимулирует пролиферацию клеток кишечных крипт и всасывание в тонком кишечнике. Дорожная карта пациентов с суперкороткой кишкой должна включать многопрофильный стационар с отделением нутрициологии.



Поступила / Received 21.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023

Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

- Петриков С.С., Хубутий М.Ш., Попова Т.С. (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 1168 с. Petrikov S.S., Khubutiy M.Sh., Popova T.S. (eds.). *Parenteral and enteral nutrition. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 1168 p. (In Russ.)
- Костюченко Л.Н. (ред.). *Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта*. М.: БОРГЕСС; 2019. 346 с. Kostyuchenko L.N. (ed.). *Nutrition in oncology of the digestive tract*. Moscow: BORGESS; 2019. 346 p. (In Russ.)
- Сперанский А.П. (ред.). *Учебное пособие по физиотерапии*. М.: Медицина; 1975. 280 с. Speransky A.P. (ed.). *Textbook on physiotherapy*. Moscow: Meditsina; 1975. 280 p. (In Russ.)
- Гальперин Ю.М., Костюченко Л.Н. *Применение питательных смесей НУТРИХИМ в хирургии и травматологии: методические рекомендации*. М.; 1979. 23 с. Galperin Yu.M., Kostyuchenko L.N. *The use of NUTRIKHIM nutrient mixtures in surgery and traumatology: guidelines*. Moscow; 1979. 23 p. (In Russ.)
- Пилат Т.Л. (ред.). *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Pilat T.L. (ed.). *Detox food*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. *Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации*. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A. et al. *Irritable bowel syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 43 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2.
- Хатьков И.Е. (ред.). *Очерки клинической энтерологии*. М.: Consilium Medicum; 2021. 480 с. Khatkov I.E. (ed.). *Essays on clinical enterology*. Moscow: Consilium Medicum; 2021. 480 p. (In Russ.)
- O'Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M., Jeejeebhoy K.N., Jeppesen P.B., Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6–10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.10.002>.
- Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1111–1134. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)70064-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)70064-x).
- Nightingale J., Woodward J.M. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(Suppl. 4):iv1–12. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>.
- Fukudo S., Okumura T., Inamori M., Okuyama Y., Kanazawa M., Kamiya T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193–217. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>.
- Hofstetter S., Stern L., Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):495–504. <https://doi.org/10.1185/03007795.2013.784700>.
- Jeppesen P.B. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(Suppl. 1):8S–13S. <https://doi.org/10.1177/0148607114520994>.
- Carlsson E., Bosaeus I., Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2003;22(5):445–452. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00042-6](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00042-6).
- Костюченко Л.Н., Варванина Г.Г., Добровольская Н.Ю., Круглов А.Д., Лычкова А.Э. Новые подходы к определению тактики нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):434–439. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95494>.
- Kostyuchenko L.N., Varvanina G.G., Dobrovolskaya N.Yu., Kuglov A.D., Lychkova A.E. New approaches to determining the nutritional treatment tactics in patients with malignant neoplasms. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):434–439. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95494>.
- Lovshin J., Drucker D. Synthesis, secretion and biological actions of the glucagon-like peptides. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(1):49–57. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2000.010108.x>.
- Bremholm L., Hornum M., Henriksen B.M., Larsen S., Holst J.J. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):314–319. <https://doi.org/10.1080/00365520802538195>.
- Ziegler T.R., Benfell K., Smith R.J., Young L.S., Brown E., Ferrari-Baliviera E. et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(Suppl. 4):137S–146S. <https://doi.org/10.1177/0148607190014004201>.
- Drucker D.J., Boushey R.P., Wang F., Hill M.E., Brubaker P.L., Yusta B. Biologic properties and therapeutic potential of glucagon-like peptide-2. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(Suppl. 5):S98–100. <https://doi.org/10.1177/014860719902300524>.
- Estall J.L., Drucker D.J. Glucagon-like Peptide-2. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:391–411. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111223>.
- Kaji T., Tanaka H., Wallace L.E., Kravarsic D., Holst J., Sigalet D.L. Nutritional effects of the serial transverse enteroplasty procedure in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2009;44(8):1552–1559. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.001>.
- Perez A., Duxbury M., Rocha F.G., Ramsanahie A.P., Farivar R.S., Varnholt H. et al. Glucagon-like peptide 2 is an endogenous mediator of postresection intestinal adaptation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(2):97–101. <https://doi.org/10.1177/014860710502900297>.
- Li H., Wu G.H., Chen J. Effect of glucagon-like peptide 2 on the intestinal mucosal immunity and correlative cytokines in mice with gut ischemia/reperfusion injury. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2006;9(1):67–70. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437377/>.
- Kaji T., Tanaka H., Redstone H., Wallace L.E., Holst J.J., Sigalet D.L. Temporal changes in the intestinal growth promoting effects of glucagon-like peptide 2 following intestinal resection. *J Surg Res*. 2009;152(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.05.007>.
- Garrison A.P., Dekaney C.M., von Allmen D.C., Lund P.K., Henning S.J., Helmrath M.A. Early but not late administration of glucagon-like peptide-2 following ileo-cecal resection augments putative intestinal stem cell expansion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(3):G643–650. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90588.2008>.
- Boushey R.P., Yusta B., Drucker D.J. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res*. 2001;61(2):687–693. Available at: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/61/2/687/507853/Glucagon-like-Peptide-GLP-2-Reduces-Chemotherapy>.
- Tavakkolizadeh A., Shen R., Abraham P., Kormi N., Seifert P., Edelman E.R. et al. Glucagon-like peptide 2: a new treatment for chemotherapy-induced enteritis. *J Surg Res*. 2000;91(1):77–82. <https://doi.org/10.1006/jsr.2000.5917>.
- Carter B.A., Hill S., Horslen S., Kocoshis S., Youssef N.N., Venick R.S. SUN-LB011: Successful Intestinal Adaptation with Teduglutide in Children with Short Bowel Syndrome (SBS). *Clin Nutr*. 2015;34(Suppl. 1):S239. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(15\)30732-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(15)30732-9).
- Venick R.S., Horslen S., Carter B.A., Kocoshis S., Youssef N.N., Hill S. SUN-LB013: Nutritional Status Maintained with Teduglutide Treatment in Children with Short Bowel Syndrome (SBS). *Clin Nutr*. 2015;34(Suppl. 1):S240. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(15\)30734-2](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(15)30734-2).

30. Brugnattelli V, Turco F., Freo U., Zanette G. Irritable Bowel Syndrome: Manipulating the Endocannabinoid System as First-Line Treatment. *Front Neurosci.* 2020;14:371. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00371>.
31. Bar-Meir S., Chowers Y., Lavy A., Abramovitch D., Sternberg A., Leichtmann G. et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115(4):835–840. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70254-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70254-9).
32. Sandborn WJ., Löfberg R., Feagan B.G., Hanauer S.B., Campieri M., Greenberg G.R. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1780–1787. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41992.x>.
33. Kane S.V., Schoenfeld P., Sandborn WJ., Tremaine W., Hofer T., Feagan B.G. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1509–1517. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01289.x>.
34. Campieri M., Ferguson A., Doe W., Persson T., Nilsson L.G. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41(2):209–214. <https://doi.org/10.1136/gut.41.2.209>.
35. Greenberg G.R., Feagan B.G., Martin F., Sutherland L.R., Thomson A.B., Williams C.N. et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(13):836–841. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311303>.
36. Rutgeerts P., Löfberg R., Malchow H., Lamers C., Olaison G., Jewell D. et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331(13):842–845. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311304>.
37. Thomsen O.O., Cortot A., Jewell D., Wright J.P., Winter T., Veloso F.T. et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(6):370–374. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390603>.
38. De Hertogh G., Geboes K. Crohn's disease and infections: a complex relationship. *MedGenMed.* 2004;6(3):14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1435589/>.

Информация об авторах:

Костюченко Людмила Николаевна, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией нутрициологии, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; Lkostyuchenko@mknc.ru

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; a.lychkova@mknc.ru

Костюченко Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицины катастроф, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kostiuchenko_mv@rsmu.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Kostyuchenko, Acad. RAE, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Nutrition, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lkostyuchenko@mknc.ru

Alla E. Lychkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Patent and Inventive Work Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; a.lychkova@mknc.ru

Marina V. Kostyuchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Disaster Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kostiuchenko_mv@rsmu.ru