

А.И. Салтанов, З.С. Ордуханян

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра
им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Нутритивная поддержка пептидными смесями как мера профилактики острой кишечной недостаточности в ранний послеоперационный период

После абдоминальных оперативных вмешательств снижается продукция регуляторных гормонов и пептидов, вырабатываемых в двенадцатиперстной кишке, что приводит к нарушениям кишечно-висцеральных регуляторных взаимосвязей. Нарушаются процессы внутриполостного и мембранного пищеварения. Формируется синдром кишечной недостаточности, который протекает в форме нарушений двигательной, секреторной, переваривающей и всасывательной функций тонкой кишки. Этому способствуют водно-электролитные нарушения и послеоперационная централизация кровообращения, что ведет к недостаточной перфузии кишечника с развитием циркуляторной гипоксии. Профилактика послеоперационной кишечной недостаточности связана с назначением гидролизованных пептидов. В пользу пептидного питания по сравнению с применением аминокислот свидетельствует уменьшение вероятности бактериальной транслокации, улучшение функции печени и повышение синтеза висцеральных белков.

Ключевые слова: острая кишечная недостаточность, раннее послеоперационное энтеральное питание, гидролизованный протеин, олигомерные смеси.

19

ВВЕДЕНИЕ

Онкология — один из разделов клинической медицины, где вопросы диететики и нутрициологии занимают главенствующее значение. Целями нутритивной поддержки у онкологических больных являются сохранение массы тела за счет коррекции дефицита энергии и нутриентов; поддержание висцерального пула белка; повышение физиологической устойчивости организма к агрессивным методам противоопухолевой терапии, включая химио- и лучевое лечение; профилактика и лечение иммунодепрессии; повышение качества жизни.

Среди патологических состояний, возникающих в результате опухолевой прогрессии или как

осложнение противоопухолевой терапии, важное место занимает синдром острой кишечной недостаточности (СКН). Современные представления о формировании СКН базируются на фундаментальных исследованиях, среди которых особое место занимают работы русских ученых — последователей школы И.П. Павлова: Е.С. Лондона, И.П. Разенкова, А.М. Уголева, Ю.М. Гальперина. Весомый вклад в проблему патогенеза СКН внесены профессорами Т.С. Поповой, А.Л. Костюченко, В.М. Луфтом, И.Н. Ледерманом, Ю.Н. Лященко, А.Е. Шестопаловым [1–3].

В частности, В.М. Луфтом [1] показано, что СКН протекает в форме нарушений двигательной, секре-

A.I. Saltanov, Z.S. Ordukhanyan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Peptide Mixture Nutritional Support as a Precautionary Measure of the Acute Intestinal Disease during the Early Postoperative Period

After abdominal surgery reduces the production of regulatory hormones and peptides that are produced in the duodenum that leads to intestinal visceral regulatory relationships. Intestinal insufficiency syndrome is formed, which is in the form of movement, secretion, digestive and suction functions of the small intestine. Contribute to water-electrolyte disorders and postoperative centralization of blood circulation, which leads to insufficient perfusion of intestines with the development of circulatory hypoxia. Prevention of postoperative intestinal failure associated with the appointment of the hydrolyzed peptides. In favor of peptide supply as compared with the use of amino acids is reducing the likelihood of bacterial translocation, improved liver function and increase synthesis of visceral protein.

Key words: acute intestinal failure, early postoperative enteral feeding, hydrolyzed protein, oligomeric mixtures.

торной, переваривающей и всасывательной функций тонкой кишки. Этому способствуют водно-электролитные нарушения и послеоперационная централизация кровообращения, что ведет к недостаточной перфузии кишечника с развитием циркуляторной гипоксии. После абдоминальных оперативных вмешательств снижается продукция регуляторных гормонов и пептидов, вырабатываемых в двенадцатиперстной кишке, что приводит к нарушениям энтеро-энтеральных и энтеро-висцеральных регуляторных взаимосвязей. Нарушаются процессы внутриполостного и пристеночного (мембранного) пищеварения. Кроме того, появляется восходящий дисбиоз с явлениями эндогенной микробной интоксикации и транслокации микробов в кровь.

В формировании СКН большое значение придается стрессу, протекающему на фоне вынужденного голодания и усиливающему патологические процессы в желудочно-кишечном тракте. Стрессорная централизация кровообращения сопровождается резким снижением периферического кровотока. Состояния, связанные со стрессом, возникают практически на всех этапах лечения онкологического больного. Они обуславливают нарушения перфузии и оксигенации кишечной стенки, что приводит к повреждению клеток кишечного эпителия с нарушением барьерной функции. Циркуляторная гипоксия, возникающая под влиянием стрессогенной гипоперфузии, ведет к снижению выработки ферментов, в результате чего происходит прогрессирующая деструкция эпителиоцитов.

Симпатикотонические влияния (стрессорные и лекарственные) вызывают состояние гипомоторики (пареза) кишечника, способствующее в условиях деструкции эпителиоцитов нарушению полостного и пристеночного пищеварения. При травматичных оперативных вмешательствах, особенно на фоне массивной кровопотери, отрицательное влияние на перфузию кишки оказывает введение катехоламинов, особенно Норэпинефрина и Мезатона. Время восстановления нормальной перфузии кишечника гораздо продолжительнее по сравнению со скоростью восстановления нормальной перфузии других органов.

При отсрочке энтерального питания в послеоперационный период к последствиям нарушения перфузии присоединяется не менее важный фактор — отсутствие питания кишки из ее собственного просвета. Во многих руководствах по энтеральному питанию подчеркивается, что тонкая кишка получает питание не только из системы кровообращения, но и из просвета не менее чем на 50%, а толстая — не менее чем на 70%. Энтероциты страдают без поступления важнейших веществ, содержащихся обычно в химусе, при сбалансированной диете, включающей основные нутриенты, а также витамины, витаминоподобные вещества, микроэлементы и антиоксиданты.

К атрофии кишечника также могут привести длительное полное парентеральное питание и осо-

бенно голод. Запрет раннего послеоперационного кормления, долгое время доминирующий в тактике абдоминальных хирургов и существующий во многих клиниках до сих пор, наносит существенный урон морфологии и функции кишечника. В числе осложнений и нежелательных явлений послеоперационного периода, поставленных в связь с запретом проведения энтерального питания, находятся нозокомиальная инфекция (пневмонии, уроинфекция, синуситы), длительная искусственная вентиляция легких.

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN, 2007), парентеральное питание как альтернативное следует использовать только при наличии противопоказаний к энтеральному питанию, к которым относятся желудочное кровотечение, выраженный и стойкий парез желудка и кишечника. При этом учитываются дополнительные аргументы в пользу энтерального питания, хорошо известные по многочисленным публикациям: высокая стоимость сред для парентерального питания, значительное число осложнений, строгое соблюдение стерильности, скорости введения ингредиентов, необходимость установки центрального венозного катетера и ряд других.

При длительном парентеральном питании возможно угнетение иммунитета, но что особенно важно — атрофируется слизистая оболочка кишки, что ведет к ее изъязвлению. Происходит атрофия секреторных желез, появляется прогрессирующая ферментная недостаточность, застаивается желчь. Напомним, что помимо слизистой оболочки страдает ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, нарушается биоценоз и развивается транслокация микрофлоры в кровь и лимфу, а также из толстой кишки в тонкую.

Энтеральное питание считается более физиологичным, менее затратным и технически более простым. Легче проводить необходимые расчеты, однако самое главное — энтеральное питание предупреждает развитие описанных выше патологических изменений, происходящих в кишечнике в условиях интралюминального голодания. Вопрос в том, можно ли использовать эти преимущества у конкретного больного? Ответ на этот вопрос можно получить, уточнив стадию кишечной недостаточности.

Клинически СКН формируется, проходя несколько этапов: парез — стаз — динамическая кишечная непроходимость.

Таким образом, атрофия слизистой оболочки тонкой кишки приводит к следующим неблагоприятным последствиям:

- нарушению целостности и барьерной функции кишечного эпителия;
- бактериальной транслокации и присоединению инфекции;
- мальабсорбции.

При развитии СКН усиливается катаболическая реакция, характерная для раннего послеоперацион-

ного периода. Если потери азота с мочой у взрослых и больных подросткового возраста менее 5 г/сут (не более 62,5 г белка) соответствуют незначительной выраженности реакций белкового катаболизма, то экскреция азота до 10 г/сут (62 г белка) и более свидетельствует о выраженном катаболизме. У пациентов младшей возрастной группы потери азота протекают значительно тяжелее, чем у детей старшего возраста.

Персистирующий СКН приводит к тяжелым осложнениям. Американские исследователи Дж. Меакинс и Дж. Маршалл впервые в 1986 г. выдвинули гипотезу развития полиорганной недостаточности в результате изменения проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции (рис. 1).

Полиорганная недостаточность является грозным осложнением: не только утяжеляет общее состояние больного, но и увеличивает расход лекарственных препаратов, расходных материалов, препаратов крови; приводит к длительному пребыванию в отделении реанимации и интенсивной терапии, увеличению реанимационной летальности.

ВЫБОР СПОСОБА НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ СИНДРОМЕ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нутритивная поддержка — абсолютно необходимая часть интенсивной терапии при синдроме острой кишечной недостаточности. Учитывая сказанное о роли полостного (интралюминального) питания кишки, энтеральное питание представляется приоритетным, однако в каждом отдельном случае требуется доскональное изучение условий для его проведения и оценка противопоказаний.

Для проведения энтерального питания следует выбрать наиболее эффективный и безопасный доступ и необходимые нутриенты. В профилактике СКН используют различные лечебные факторы. К ним относятся фармаконутриенты, среди которых важнейшее место занимают аминокислоты (АК) с разветвленной цепью — валин, лейцин и изолейцин, глутамин и цистеин, являющиеся предшественниками природного антиоксиданта глутатиона, а также аргинин [3].

Помимо АК, к фармаконутриентам причислены среднецепочечные триглицериды (СЦТ) и омега-3 жирные кислоты. Эти компоненты играют особую роль в профилактике и лечении СКН (рис. 2).

Патогенез послеоперационной острой кишечной недостаточности (ОКН) во многом связан с нарушением полостного пищеварения в результате операционного стресса — ведущей причины метаболических сдвигов кишечника (органа, выполняющего эндокринную, иммунную, метаболическую и барьерную функции). Постоянно обновляемая слизистая оболочка кишечника обладает особой чувствительностью к ишемии. Мембранное пищеварение, обеспечивающее гидролитическую функцию, в условиях

ОКН оказывается несостоятельным для обеспечения гидролиза белков.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕПТИДНОГО ПИТАНИЯ

Профилактика послеоперационного СКН тесно связана с назначением гидролизованных нутриентов, в частности пептидов. Основной путь всасывания пептидов — чресклеточный, хотя используется и параклеточное всасывание (между ворсинками). По сравнению с нативным белком и свободными АК пептиды обладают более высокой толерантностью, скоростью всасывания, утилизацией азота. В отличие от свободных АК пептиды всасываются без участия систем активного транспорта. Они проникают в кровь через мембраны ворсинок, используя молекулы-переносчики, водные поры и другие механизмы.

В пользу пептидного питания по сравнению с применением АК свидетельствует уменьшение вероятности бактериальной транслокации, так как



Рис. 1. Взаимосвязь между стрессом, кишечной проницаемостью и полиорганной недостаточностью [по Дж. Меакинс и Дж. Маршалл, 1986]



Рис. 2. Фармаконутриенты, необходимые для профилактики и лечения синдрома острой кишечной недостаточности

Примечание. АРЦ — аминокислоты с разветвленной цепью, СЦТ — среднецепочечные триглицериды

пептиды способствуют росту клеток слизистой оболочки кишечника. Пептиды улучшают работу печени и связанное с этим повышение синтеза висцеральных белков, а также снижают риск развития диареи.

При оценке современных смесей для энтерального питания особо подчеркиваются преимущества гидролизованного белка молочной сыворотки, способствующего более быстрому опорожнению желудка по сравнению с другими источниками белка. Также доказано снижение риска возникновения рефлюкса. Исследования показали, что белок молочной сыворотки остается жидким в кислой среде желудка, а казеин коагулирует или образует творожную массу, тем самым замедляя опорожнение желудка. Сывороточный белок способствует восстановлению двигательной активности не только желудка, но и кишечника.

Белок молочной сыворотки укрепляет естественную антиоксидантную защиту организма, богат цистеином (в 7 раз больше, чем казеин), участвующим в синтезе глутатиона, необходимого для нейтрализации свободных радикалов, которые в свою очередь могут вызвать окислительный стресс.

Развитие идеи индивидуализации подходов к нутритивной поддержке полуэлементными смесями реализуется изготовлением смесей специального назначения, но на основе так называемых базовых формул. В частности, компания Нестле (Nestle, Швейцария) изготавливает специализированные смеси на основе базовых препаратов Пептамен и Пептамен Юниор.

Общим для всех представителей линейки Пептамен является 100% содержание белка молочной сыворотки, среднепечочных триглицеридов и омега-3 жирных кислот. Все препараты линейки предназначены для укрепления барьерной функции желудочно-кишечного тракта, оптимизации скорости опорожнения желудка и наилучшего усвоения смеси. Энтеральные смеси этой группы наиболее эффективны в ранний послеоперационный период и при переводе больных с парентерального питания на энтеральное [4].

Использование сывороточного протеина в качестве источника аминокислот ассоциируется с положительным воздействием на организм при различных заболеваниях, включая онкологические. Сыворотка является богатым источником разветвленных аминокислот, польза которых для метаболизма, особенно при болезнях печени, хорошо изучена и доказана. Разветвленные аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин), рассматриваемые в комплексе (WLI), строго показаны при различных формах печеночной недостаточности [5, 6]. Кроме

того, лейцин стимулирует синтез белка и способствует восстановлению организма после тяжелых физических нагрузок, стресса, тяжелой травмы и хирургических вмешательств [7].

Сывороточный протеин (белок) — смесь глобулярных белков молочной сыворотки, образующейся при створаживании цельного молока. В сыворотке содержатся растворимые в молоке вещества: раствор лактозы, лактоальбумин и минералы. Белок коровьего молока на 20% состоит из сыворотки и на 80% из казеина. В белке человеческого молока это соотношение составляет 60 и 40%, соответственно. Основные белковые составляющие в сыворотке — это β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и иммуноглобулины [8]. Состав основных ингредиентов в гидролизатах сывороточного протеина (whey protein hydrolyzed, WPH) представлен в табл.

Базовой формулой, адаптированной для детей от 1 года до 10 лет, является Пептамен Юниор, представляющий собой сухой порошок с ароматом ванили. Его разводят водой до получения изотонической смеси (1 ккал/мл), которую вводят через зонд/перорально детям в возрасте 1–10 лет с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта: с синдромом мальабсорбции, хронической диареей, панкреатитом, обширной резекцией кишечника (синдром короткой кишки), а также для коррекции нарушений нутритивного статуса, при критических состояниях, химио- и/или лучевой терапии в онкологии. Препарат является продуктом выбора в случаях непереносимости стандартных смесей (например, на основе казеина или содержащих лактозу и глютен).

Линейка препаратов компании Нестле пополнилась новым источником пептидного питания — гиперкалорийной смесью Пептамен Юниор Эдванс, в которой решены современные задачи фармакологического и иммунного питания. Белок молочной сыворотки, содержащийся в смеси, обогащен аминокислотами с разветвленными боковыми цепями (BCAA), которые эффективно используются мышечными клетками во время метаболического стресса. BCAA, по сравнению с белками с низким содержанием разветвленных АК, снижают процессы катаболизма.

Препарат хорошо переносится детьми, легко всасывается, обеспечивает адекватную задержку азота в организме, способствует поддержанию морфологической и функциональной целостности кишечника, содержит антиоксиданты.

Углеводный состав препарата. Поскольку гипергликемия является одним из биохимических маркеров стресса, современные питательные смеси содержат углеводы, характеризующиеся медленной всасываемостью. Так, изучаемый продукт содержит мальтодекстрин и кукурузный крахмал в качестве углеводного компонента, обеспечивающего 49% общей энергетической ценности. Низкий гликемический индекс смесей помогает стабилизировать уровень глюкозы в крови. В связи с тем, что дети с нарушенной функцией

Таблица. Содержание основных нутриентов в продуктах молочной сыворотки [Source: 21 CFR, 1979]

Показатель	Протеин, %	Лактоза, %	Жир, %
WPH	80–90	0,5–10,0	0,5–8,0

Примечание. WPH — гидролизат сывороточного протеина.

желудочно-кишечного тракта страдают лактазной недостаточностью, лактоза из состава смеси Эдванс исключена.

Белок молочной сыворотки оказывает инсулин-стимулирующий эффект — ослабляет реакцию глюкозы в крови.

Жировой состав представлен среднепечечными триглицеридами и омега-3 жирными кислотами. Преимущество СЦТ заключается в уменьшении жировой мальабсорбции и нормализации скорости эвакуации из желудка. Жировая мальабсорбция нарушается в состоянии стресса, при этом в первую очередь нарушается всасываемость длинноцепочечных триглицеридов (ДЦТ); СЦТ абсорбируются в портальную систему и транспортируются в печень значительно легче. СЦТ быстро метаболизируются; они не содержат азот и глюкозу; быстрее, чем ДЦТ, эвакуируются из желудка. Изучаемый продукт содержит СЦТ и ДЦТ в соотношении 60:40. Смесь является также источником эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (600 мг/л) кислот, своего рода прекурсоров молекул, стимулирующих вазодилатацию, снижение агрегации тромбоцитов, моделирующих иммунный и воспалительный ответ.

Питательная смесь содержит 16 минералов, 17 витаминов и витаминopodobных биологически активных веществ: из них макроэлементы — натрий, хлориды, кальций, фосфор, магний; микроэлементы — железо, цинк, медь, йод, селен (эффективный антиоксидант; 9 мкг/100 мл готовой смеси), марганец, молибден и фториды; витамины А, D, С, группы В, фолиевая и пантотеновая кислоты, а также холин, таурин и карнитин.

Пищевые волокна. Препарат содержит 7 г/л запатентованной смеси пребиотических волокон Prebio1 (фруктоолигосахариды и инулин), которые стимулируют бифидогенные бактерии в проксимальном, инулин — в дистальном отделе толстой кишки. Комбинация этих пребиотиков оказывает избирательное влияние на «полезные» бактерии по всей поверхности толстой кишки. Ферментация пребиотиков ведет к образованию короткоцепочечных жирных кислот, которые:

- 1) абсорбируются клетками кишечника и используются как энергия для интенсивного роста и поддержания целостности эпителия кишечника;
- 2) снижают кишечный pH, образуя среду, неблагоприятную для роста патогенной флоры;
- 3) оказывают антидиарейный эффект за счет повышения абсорбции воды;
- 4) повышают растворимость и абсорбцию кальция и магния;
- 5) стимулируют кишечную перистальтику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение концепции послеоперационного кормления больных в пользу раннего применения полуэлементных смесей активизировало интерес компаний-производителей к выпуску новых формул, включающих гидролизованный белок, легкоусвояемые среднепечечные триглицериды, омега-3 жирные кислоты, сбалансированные наборы витаминов и микроэлементов. Такой подход позволил добиваться улучшения питательного статуса больных, снижать частоту и тяжесть послеоперационных осложнений, время пребывания в стационаре и летальность прооперированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луфт В.М., Костюченко А.Л. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. СПб. 2002. 173 с.
2. Попова Т.С., Шестопапов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.И. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: Издат. Дом «М-Вести». 2002. 320 с.
3. Лейдерман И.И. Нутритивная поддержка — важнейший компонент терапии сопровождения при лечении онкологических больных. М., 2002.
4. Lykhach T.V., Kliusov A.M., Slobodianok M.L. Experience of application of the mixed enteral preparation Peptamen after performance of radical operations for malignant gastroduodenal tumor. *Klin Khir.* 2004 Jul; 7: 5–7.
5. Салтанов А.И. Современные требования к растворам аминокислот для парентерального питания в онкологии. *Consilium medicum.* 2003; 5 (6).
6. Kimball S., Jefferson L.S. Signaling Pathways and Molecular Mechanisms through which Branched-Chain Amino Acids Mediate Translational Control of Protein Synthesis. *The Journal of Nutrition.* 2006; 136 (1): 227S–31S.
7. Rieu I., Balage M., Sornet C. et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition.* 2007; 23 (4): 323–31.
8. Hoffman J.R., Falvo M.J. Protein — Which is best? *Journal of Sports Science and Medicine.* 2004; 3: 118–130.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Салтанов Александр Иосифович, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-12-00, **e-mail:** vestvit@mail.ru

Ордуханян Зинаида Степановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115487, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (926) 265-81-33