

Возможности современных нутрицевтиков на службе хирургии «быстрого пути» ульцерогенных перитонитов

И.С.Симутис^{✉1}, Г.А.Бояринов², И.А.Малиновская¹, А.С.Мухин²

¹ГБУЗ НО Городская клиническая больница №40. 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71;

²ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Цель исследования – изучение влияния раннего энтерального применения сбалансированных нутритивных смесей, содержащих глутамин, у больных с общим ульцерогенным фибринозно-гнойным перитонитом на купирование компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с перфоративной язвой желудка, осложненной общим гнойным перитонитом. У всех пациентов выполнялось экстренное оперативное пособие в виде иссечения перфоративной язвы. Использовалась методика программированной (24–48 ч) санации брюшной полости. При этом в основной группе, куда вошли 30 человек, пациенты получали в структуре базисной интенсивной терапии 500 мл препарата Интестамин.

Результаты и обсуждение. Применение стандартного протокола нутритивной поддержки без повышенного содержания глутамина привело в группе сравнения к практически двукратному росту осложнений, составлявших в среднем 38,5%, и росту летальности в данной группе до 30,7%, тогда как в основной группе указанные показатели составляли 20,0% и 16,6% соответственно. Одними из значимых причин для описанных различий были выраженный и длительно не купирующийся компартмент-синдром в контрольной группе, а также быстрота его разрешения на фоне применения Интестамина.

Выводы. Применение Интестамин в периоперационном периоде у пациентов с ульцерогенными перитонитами обосновано возможностью полноценного выполнения протокола ERAS, что, в свою очередь, значимо отражается на скорости коррекции компартмент-синдрома и приводит к значимому снижению таких важных показателей, как количество осложнений, длительность госпитализации, летальность.

Ключевые слова: Интестамин, глутамин, язвенная болезнь, компартмент-синдром.

✉simutis@mail.ru

Для цитирования: Симутис И.С., Бояринов Г.А., Малиновская И.А., Мухин А.С. Возможности современных нутрицевтиков на службе хирургии «быстрого пути» ульцерогенных перитонитов. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 89–92.

The possibilities of modern nutraceuticals in the service fast track surgery ulcerogenic peritonitis

I.S.Simutis^{✉1}, G.A.Boyarinov², I.A.Malinovskkaya, A.S.Mukhin²

¹City Clinical Hospital №40. 603083, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Geroia Iurii Smirnova, d. 71;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1

Objective. To study the effect of early enteral nutritional balanced mixtures containing glutamine in patients with ulcerative general fibrinous-purulent peritonitis in the docking compartment syndrome in the early postoperative period.

Materials and methods. The study included 43 patients with perforated gastric ulcer, complicated by diffuse purulent peritonitis. All patients underwent an emergency surgical resection guide in the form of perforated ulcer. We used the technique of programmed (24–48 hours) rehabilitation of the abdominal cavity. In the main group, which includes 30 people, patients received in the structure of the above indicated basic treatment 500 ml of the product Intestamin.

Results and its discussion. The use of a standard protocol of nutritional support, without a high content of glutamine resulted in the comparison group to almost two-fold increase in complications is an average of 38.5% and an increase in mortality in the group to 30.7%, while in the basic group the above figures were 20.0% and 16.6%, respectively. One of the significant reasons for the above difference was pronounced and the long-term cropped compartment syndrome in the control group, as well as the speed of its resolution on the background of Intestamin.

Conclusions. Application Intestamin in the perioperative period in patients with peritonitis ulcerogenic justified by the possibility of full implementation of ERAS protocol, which in turn significantly affects the speed of the correction compartment syndrome and leads to a significant reduction in such important indicators as the number of complications, length of hospital stay, mortality.

Key words: Intestamin, glutamine, peptic ulcer disease, compartment syndrome.

✉simutis@mail.ru

For citation: Simutis I.S., Boyarinov G.A., Malinovskaya I.A., Mukhin A.S. The possibilities of modern nutraceuticals in the service fast track surgery ulcerogenic peritonitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 89–92.

Введение

Несмотря на выраженный фармакологический прогресс противоязвенной терапии, в том числе у пациентов с такими проблемами, как поражение нестероидными противовоспалительными препаратами, пожилой возраст, коморбидная патология, большинство классиков гастроинтестинальной хирургии признают актуальной дальнейшую разработку методов лечения осложненной язвенной болезни желудка-кишечного тракта [1]. Главными причинами тому традиционно называются высокая летальность на уровне 19,4%, а при отсроченном поступлении – вплоть до 61,2%, стоимость послеоперационного лечения, а также значительное количество прогностически значимых осложнений [2]. При этом авторами, изучающими данную проблему, подчеркивается, что некоторые догмы гастрохирургии, разработанные в «доантибактериальную эру», на современном этапе не выдерживают жесткой оценки в рандомизированных исследованиях и их метаанализах [3].

Так, к примеру, к числу псевдополезных стереотипов в последнее время были причислены радикальное предоперационное голодание, деконтаминация кишечника, интраоперационная облигатная установка множественных улавливающих дренажей, послеоперационные этапные диеты, продолженный постельный режим и т.д. [4].

Вместе с тем предлагаемая альтернативная концепция ERAS при всей своей позитивности не может быть реализована в полной мере без применения современных фармакологических технологий, базисным элементом которых являются компоненты ранней нутритивной поддержки. В частности, такие ее положения, как ранняя пероральная регидратация в день операции с прекращением или значительным сокращением облигатных внутривенных инфузий на фоне ранней энтеральной нутритивной поддержки (6 ч после операции), невозможны без активного клинического внедрения современных адаптированных к данным условиям нутритивных смесей [5].

Большинством исследователей для разрешения традиционных нутритивных проблем раннего послеоперационного периода рекомендуется применение сбалансированных смесей с высоким содержанием глутамина [6, 7]. Основными причинами данных рекомендаций являются такие продемонстрированные эффекты глутамина, как протекция эндотелия кишки, купирование локальной лимфатической дисфункции, системные противовоспалительные, антиоксидантные и антигипоксические эффекты. С другой стороны, отмечается, что критическое снижение плазменной концентрации глутамина при перитонитах способно приводить к значительной дисфункции компонентов клеточного и гуморального иммунитета. Предполагается, что включение в периоперационную интенсивную терапию ulcerогенных общих фибринозных перитонитов нутритивных смесей, содержащих повышенное количество глутамина, ускорит купирование компартмент-синдрома, снизит частоту осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации, стоимость лечения.

Целью исследования стало изучение влияния раннего энтерального применения сбалансированных нутритивных смесей, содержащих глутамин, у больных с общим ulcerогенным фибринозно-гнойным перитонитом на купирование компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включены 43 пациента с перфоративной язвой желудка, осложненной разлитым гнойным перитонитом. Из них мужчин 30 (69,8%), женщин – 13 (30,2%). Возраст больных составлял 27–59 лет. Коморбидная хроническая патология органов дыхания и кровообращения вне обострения отмечена у 32 (74,4%) пациентов. Сроки обращения за медицинской помощью составляли до 24 ч – 12 (27,9%) человек, до 3 сут – 22 (51,2%) пациента, свыше 3 сут – 9 (20,9%) человек. При поступлении явления полиорганной недостаточности были зафиксированы у 26 (60,5%) пациентов, критерии тяжелого абдоминального сепсиса верифицированы в 21 (48,8%) случае. Учитывая выраженность перитонита у всех пациентов, выполнялось экстренное оперативное пособие в виде иссечения перфоративной язвы. Учитывая значительный положительный опыт клиники, с целью более полной и качественной санации гнойного очага использовалась методика программированной (24–48 ч) санации брюшной полости путем наложения лапаростомы по В.С.Савельеву и соавт. (2006 г.). Периоперационное ведение пациентов осуществлялось в соответствии с федеральными стандартами стационарного лечения осложненных форм язвенной болезни желудка, а также адаптированных с ними положений протокола ERAS [4, 8]. В частности:

1. Для обезболивания применялся мультимодальный протокол анестезии, включающий ингаляционную анестезию изофлюраном с индукцией пропофолом, на фоне внутривенной инфузии фентанила и Рокурония в комбинации с эпидуральной анестезией – Наропин 0,75% инфузия с ее обязательной послеоперационной пролонгацией с ее ранним послеоперационным периодом.
2. Целеориентированная сбалансированная инфузионная терапия во время оперативного вмешательства, направленная прежде всего на предупреждение интраоперационной гиперволемии, скорейшую коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния. С целью своевременной коррекции поставленных целей интраоперационно рутинно на фоне Гарвардского мониторинга осуществлялся непрерывный реографический мониторинг водного баланса реографом «Диамант-М» (Санкт-Петербург).

3. Создание условий и контроль интраоперационной нормотермии за счет использования устройств согревания инфузионных сред и при необходимости активного согревания пациента.

4. Ранняя активизация пациента вплоть до 6 ч активности в пределах кровати в 1-е послеоперационные сутки.

5. Ранняя нутритивная поддержка. Инициация с пероральной гидратации до 300 мл жидкости в 1-е сутки послеоперационного периода и далее из расчета 35 ккал/кг в сутки, 1,5 г/кг в сутки белка в виде изокалорических смесей в течение всего срока пребывания в отделении реанимации.

При этом в основной группе, куда вошли 30 человек, пациенты получали в структуре обозначенной базисной терапии 500 мл препарата Интестамин. Пациентам контрольной группы диета с повышенным содержанием глутамина не назначалась.

Кроме указанного всем пациентам в периоперационном периоде стандартно осуществлялись контроль и коррекция параметров гемодинамики, гидратации, электролитного баланса, уровня эндотоксемии, метаболических расстройств, коагулопатии, терапия антибактериальными препаратами, респираторная поддержка.

Коррекцию развивающегося компартмент-синдрома оценивали по следующим критериям:

- Клинические признаки – наличие перистальтических шумов, регулярное отхождение газов, момент появления самостоятельного стула.
- Данные непрерывного мониторинга интраабдоминального давления непрямым методом, путем использования специализированного мочевого катетера компании Unomedical. Для оценки выраженности компартмент-синдрома использовали классификацию J.Burch и соавт. [9], при этом 1-я степень диагностируется при давлении 12–15 мм рт. ст., 2-я – 16–20 мм рт. ст., 3-я – 21–25 мм рт. ст., 4-я – более 25 мм рт. ст.
- Показатели дискретного мониторинга электрической активности водителей перистальтического ритма посредством суточной электрогастроэнтерографии по методике В.А.Ступина с помощью гастроэнтеромонитора «Гастроскан ГЭМ» («Исток-Система»). Электроды накладывались на переднюю брюшную стенку по схеме: зона 1 – антродуоденальный водитель ритма, зона 2 – область илеоцекального угла, область 3 – левая подвздошная область. Исследование проводилось на 1, 2 и 3-и послеоперационные сутки утром натощак и включало оценку следующих показателей: Ps (мВ) – суммарный уровень электрической активности желудочно-кишечного тракта; Pi (мВ) – электрическая активность по отделам. Результирующую активность водителей ритма оценивали по показателям суммарной, а также стимулированной электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта, а также показателю, характеризующему соотношение электрической активности вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта к нижележащим $P(i)/P(i+1)$. Стимулирование электрической активности осуществляли введением теплой энтеральной смеси в количестве 300 мл в соответствии с назначениями и протоколом исследования.
- Динамика плазменной концентрации C-реактивного белка количественным методом по стандартной методике.
- Длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие и характер осложнений, летальность.

Результаты и обсуждение

При поступлении показатель Мангеймского индекса перитонита у пациентов в обеих группах был сравним и составлял в среднем $21,6 \pm 3,9$, показатель по APACHE II составлял в среднем $13,4 \pm 3,1$. Послеоперационный период в ос-

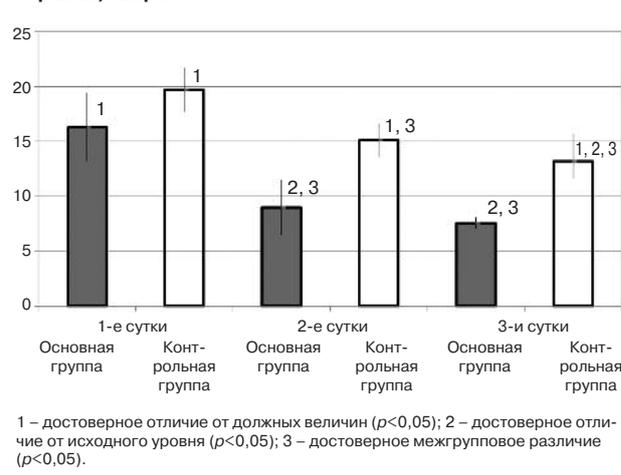
новой группе протекал следующим образом: осложнения раннего периода развились у 6 (20,0%) пациентов – несостоятельность швов с вторичным перитонитом (2 пациента, 6,7%), нагноение послеоперационной раны (4 пациента, 13,3%). Летальность составила 16,6%. Применение стандартного протокола нутритивной поддержки без повышенного содержания глутамин привело в группе сравнения к практически двукратному росту осложнений, составлявших в среднем 38,5% и включавших в себя, кроме нагноения послеоперационной раны у всех 5 пациентов, эвентрацию у 1 (7,7%) и формирование абсцессов брюшной полости – у 2 (15,4%). Это, соответственно, привело к росту летальности в данной группе до 30,7% и значимому увеличению сроков госпитализации в отделениях реанимации и интенсивной терапии с $7,3 \pm 2,8$ до $13,6 \pm 4,3$ сут.

Указанные результаты закономерно коррелировали со сроками восстановления устойчивой перистальтики кишечника и, соответственно, купирования послеоперационного компартмент-синдрома. Так, если у пациентов контрольной группы аускультативная регистрация единичной перистальтики определялась только с $23,2 \pm 4,3$ ч, а отхождение газов – с $49,1 \pm 5,1$ ч, в основной группе данные показатели составляли соответственно $12,1 \pm 3,1$ и $23,8 \pm 4,1$ ч ($p < 0,05$). Достоверная разница клинически способствовала тому, что только в основной группе нам удавалось максимально точно выполнять требования протокола ERAS по раннему энтеральному питанию с ограничением (исключением) парентеральной составляющей. В контрольной группе целевые показатели по суточному калоражу и белку исключительно энтеральным путем в течение в среднем 3 сут не могли быть достигнуты. Кроме того, обращает на себя внимание и относительная разница между данными показателями в группах, что может характеризовать немаловажную согласованность восстановления перистальтики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Это подтверждается и показателями электрофизиологических исследований, представленных далее.

Проведенный анализ гастроэнтерограммы в послеоперационном периоде показал, что общими закономерностями динамики послеоперационной электрической активности на фоне стандартной нутритивной терапии являются фактическое отсутствие стимулированного физиологического ответа желудка и кишечника на фоне резкого послеоперационного нарастания базальной электрической активности ко 2-м суткам вплоть до $23,1 \pm 2,8$ мВ (должные значения 9,0–11,0 мВ). Данные изменения характеризуют декомпенсацию моторики желудка и кишечника по гипомоторному типу, что, видимо, способствует возникновению стойкой и трудноразрешаемой динамической кишечной непроходимости вплоть до 3-х суток послеоперационного периода. Применение глутамин позволяет избежать выраженного повышения базальной электрической активности – послеоперационного гипервозбуждения и, соответственно, способствует росту абсолютных и относительных показателей индуцированной электрической активности в течение всего раннего послеоперационного периода. Так, показатель суммарной активности 2-х суток послеоперационного периода на фоне применения глутамин составил $15,1 \pm 3,3$ мВ ($p < 0,05$).

Кроме указанных различий, применение оптимизированной нутритивной поддержки позволило добиться уже через 48 ч терапии значимого нарастания значения показателя $P(i)/P(i+1)$ в отношении отделов желудок–двенадцатиперстная кишка вплоть до базального $21,3 \pm 3,7$ у.е. (норма 11,0–13,5 у.е.) и стимулированного $24,7 \pm 4,1$ у.е. (норма 11,0–13,5 у.е.), что значительно превышало аналогичные показатели контрольной группы, составлявшие в данный период $12,9 \pm 3,1$ и $14,3 \pm 3,3$ у.е. соответственно, и клинически проявлялось в усилении согласованной гастродуоденальной моторики и значимом сокращении

Динамика внутрибрюшного давления на фоне проводимой терапии, мм рт. ст.



остаточного объема вводимых в желудок нутритивных смесей.

Описанные электрофизиологические изменения, а также более быстрая коррекция послеоперационного пареза кишечника отразились на динамике показателей внутрибрюшного давления – результирующего показателя принимаемых усилий по оптимизации интенсивной терапии (см. рисунок).

Включение глутамин в комплекс интенсивной терапии привело к значимой коррекции повышенного внутрибрюшного давления уже через 1 сут после операции. Так, если в контрольной группе на 2 и 3-и сутки данный показатель превышал должные величины и характеризовался как 1-я степень компартмент-синдрома, в основной группе его быстрая коррекция вплоть до стабильной нормализации отмечена после 24 ч комплексной интенсивной терапии на 2 и 3-и сутки, когда давление в брюшной полости составляло соответственно $9,0 \pm 2,1$ и $9,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. Обращает на себя внимание и тот факт, что применение только лапаростомической тактики в нашем исследовании не позволило полностью купировать синдром абдоминальной гипертензии, однако помогло значительно снизить его выраженность как в контрольной, так и в основной группе, что совпадает с данными других авторов.

Влияние глутамин на выраженность системной воспалительной реакции было оценено нами по динамике коррекции исходно сравнимо повышенной в обеих группах плазменной концентрации С-реактивного белка, составлявшей в среднем $180,7 \pm 20,1$ мг/л и повышавшейся в среднем на 12,1% непосредственно после оперативного вмешательства. Так, уже на 3-и сутки проводимой терапии этот показатель достиг в основной группе $63,3 \pm 7,2$ мг/л, а при выписке из стационара – $20,7 \pm 7,2$ мг/л, тогда как в контрольной группе полной нормализации данного показателя не наступало: в аналогичные сроки интенсивной терапии он был $119,3 \pm 16,2$ и $40,3 \pm 11,2$ мг/л соответственно.

Выводы

Исходя из сказанного, применение нутритивных смесей с высоким содержанием глутамин в периоперационном периоде у пациентов с ulcerогенными перитонитами обосновано возможностью полноценного выполнения протокола ERAS, что, в свою очередь, значимо отражается на скорости коррекции компартмент-синдрома и приводит к значимому снижению таких показателей, как количество осложнений, длительность госпитализации, летальность. Указанные эффекты реализуются прежде всего через улучшение функционирования кишечника, а также коррекции напряженности системного воспалительного ответа. Вместе с тем, учитывая «тяжесть» иссле-

двух пациентов, размер выборки представленного исследования, а также актуальность данной проблемы, мы считаем обоснованным продолжение дальнейших исследований в данной области.

Литература/References

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. Хирургия. 2009; 3: 10–6. / Gostishchev V.K., Evseev M.A., Golovin R.A. Radikal'nye operativnye vmeshatel'stva v lechenii bol'nykh s perforativnymi gastroduodenal'nymi iazvami. Khirurgiia. 2009; 3: 10–6. [in Russian]
2. Крылов Н.Н., Винничук Д.А. Перфоративная язва: патоморфоз, коллизии и тренды. Врач. 2012; 1: 15–20. / Krylov N.N., Vinnichuk D.A. Perforativnaia iazva: patomorfoz, kollizii i trendy. Vrach. 2012; 1: 15–20. [in Russian]
3. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care. Dis Colon Rectum 2004; 47 (3): 271–8.
4. Wichmann MW, Roth M, Jauch KW, Bruns CJ. A prospective clinical study for multimodal „fasttrack” rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. Rozhl Chir 2006; 85 (4): 169–75.
5. Мазитова М.И., Мустафин Э.Р. Fast track хирургия – мультимодальная стратегия ведения хирургических больных. Казан. мед. журн. 2012; 5: 799–802. / Mazitova M.I., Mustafin E.R. Fast track khirurgiia – mul'timodal'naiia strategiia vedeniia khirurgicheskikh bol'nykh. Kazan. med. zhurn. 2012; 5: 799–802. [in Russian]
6. Conjard A, Brun V, Martin M et al. Effect of starvation on glutamine ammoniogenesis and gluconeogenesis in isolated mouse kidney tubules. Biochem J 2002; 368 (Pt 1): 301–8.
7. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. J Nutr 2008; 138 (10): 2040S–2044S. PMID: 18806121
8. Grigora I. Fast-track surgery – a new concept – the perioperative anesthetic management. Jurnalul Chirurgie Iasi 2007; 3 (2): 89–91.
9. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. Surg Clin North Am 1996; 76 (4): 833–42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Симулис Ионас Стасис – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НО ГКБ №40. E-mail: simutis@mail.ru

Бояринов Геннадий Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА

Малиновская Ирина Александровна – гл.врач ГБУЗ НО ГКБ №40

Мухин Алексей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: prof.mukhin@mail.ru