

## БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН И РОЛЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Канд. мед. наук И. В. КРИВОРОТКО

### PROTEIN METABOLISM AND THE ROLE OF NUTRITIVE SUPPORT IN FORMING INTERINTESTINAL ANASTOMOSES AFTER RECTUM RESECTION

I. V. KRIVOROTKO

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, Харьков*

**Изучено влияние факторов ишемии на механизмы регенерации ткани толстой кишки после наложения толстокишечного анастомоза. Показано, что наиболее существенными факторами, влияющими на процесс заживления кишечного анастомоза, являются процессы коллагенообразования в подслизистом слое кишечной стенки. В клинических условиях требуется применение нутритивной поддержки заживления анастомозов с помощью смесей аминокислот и других методов профилактики несостоятельности швов.**

*Ключевые слова: несостоятельность толстокишечных анастомозов, ишемия кишечника, коллаген.*

**The influence of ischemia factors on the mechanisms of large intestine tissue regeneration after large intestine anastomosis placement was investigated. It was shown that the most significant factors influencing the process of intestinal anastomosis healing are the processes of collagen formation in the submucous layer of the intestinal wall. In clinical conditions, nutritive support with the mixture of amino acids and other methods of preventing of suture failure are necessary for anastomosis healing.**

*Key words: large intestine anastomosis failure, intestinal ischemia, collagen.*

В последнее 10-летие в Украине, а также в странах Европы и США отмечен рост заболеваемости колоректальным раком [1, 2], причем недостаточный объем оперативного пособия при данной патологии сопряжен с ранними рецидивами опухоли (до 30 % рецидивов в течение первого года), а расширенные и комбинированные операции при распространенных формах рака прямой кишки сопряжены с высоким риском развития несостоятельности анастомозов — до 14 % [1–3], что требует разработки новых методов профилактики и лечения данных осложнений.

С одной стороны, необходимо расширять объемы оперативных пособий при данной патологии и применять комбинированную терапию, а с другой — увеличение операционной травмы и иммунодепрессия после химиотерапии приводят к замедлению процессов заживления тканей, что сопряжено с риском развития несостоятельств в послеоперационном периоде [4].

Среди методов профилактики несостоятельности анастомозов остается малоизученной роль коллагена в формировании плотной соединительной ткани в зоне межкишечного анастомоза в различных патологических условиях [5–7].

В частности, отсутствуют данные об изменении морфо-функциональной активности фибробластов подслизистого слоя кишки в различные

сроки после операции, о содержании коллагенов различных типов и формировании коллагенового матрикса, о влиянии на синтетические процессы аминокислотных смесей Аминосол Нео Е, Аминосол Нео 10 % и Аминосол Нео 15 %, назначаемых в послеоперационном периоде, что может усиливать биологическую прочность толстокишечного анастомоза и являться дополнительными мерами профилактики развития несостоятельности швов кишечной стенки [6, 8].

Цель исследования — изучить влияние факторов гипопроteinемии и обмена коллагена на развитие несостоятельности толстокишечных анастомозов после операций по поводу рака прямой кишки, а также роль нутритивной поддержки смесями аминокислот Аминосол Нео 10%-ный и Аминосол Нео 15%-ный в профилактике указанных осложнений.

В клинической части исследования проведен анализ некоторых биохимических показателей у 202 больных после различных видов операций, произведенных по поводу рака прямой кишки в Институте общей и неотложной хирургии АМН Украины с 2002 по 2008 гг. Были изучены изменения уровня общего белка, белковых фракций крови и аминокислотных факторов коллагенообразования в 1-й группе, состоящей из 181 больного с первичным заживлением анастомоза, и во

2-й группе, состоящей из 21 больного с наличием несостоятельности, развившейся в сроки от 4 до 7 сут после наложения анастомоза. В группе из 63 больных в послеоперационном периоде изучена динамика метаболитов коллагена под влиянием назначенной нутритивной поддержки смесями аминокислот Аминосол Нео различной концентрации (фирма «Немофарм», Сербия). Методами вариационной статистики изучены корреляционная зависимость и влияние изучаемых факторов на развитие несостоятельности анастомоза.

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях нами было установлено, что ишемические нарушения в зоне анастомозируемых участков кишечной стенки являются значимым фактором в развитии микротромбозов, некрозов и флегмоны кишечной стенки, это резко замедляет формирование коллагенового каркаса в зоне анастомоза и является предрасполагающим фактором в развитии несостоятельности анастомоза [6, 9]. С учетом того факта, что анемия и гиперкоагуляция характерны для любого опухолевого процесса, а анастомозы, наложенные при низких передних резекциях прямой кишки, подвержены максимальному риску развития несостоятельности, была изучена возможность «усилить» биологическую прочность анастомоза с помощью разработки оптимальной поддерживающей терапии в послеоперационном периоде, особенно в тех случаях, когда развитие несостоятельности сопряжено с высоким риском.

Как показали наши предварительные экспериментальные исследования на модели ишемизированной кишечной стенки [9, 10], в зоне наложенного анастомоза формирование коллагенового матрикса резко запаздывает и в этой зоне накапливается в основном неструктурированный коллаген III типа. В то же время в течение 3–8 сут наблюдается выраженный лизис структурированного коллагена I типа, что явно способствует осла-

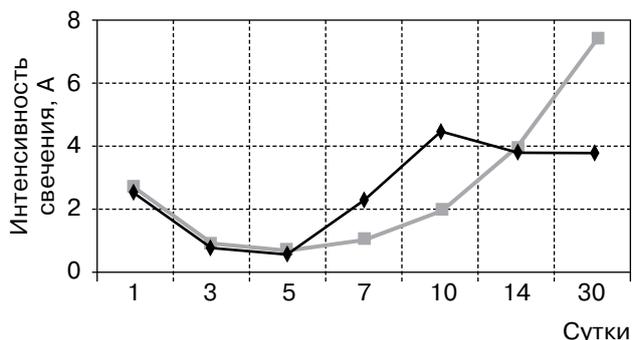


Рис. 1. Динамика содержания коллагена III типа в зоне анастомоза у животных при различных условиях наложения анастомоза (по показателям интенсивности свечения препаратов, обработанных моноклональными антителами к коллагену III типа, в люминесцентном свете):

- ◆ анастомоз в нативных условиях;
- анастомоз при ишемии кишки

беванию прочности и нарушению герметичности анастомоза (рис. 1, 2).

Выявленные в ходе экспериментальных исследований закономерности формирования соединительно-тканного рубца в зоне межкишечного анастомоза практически полностью совпадали с клинической картиной формирования анастомозов после перенесенных операций у больных после операций по поводу рака прямой кишки.

Так, несостоятельность анастомоза у больных, перенесших операции по поводу рака прямой кишки, выявлялась в период минимальной биологической прочности анастомоза — на 4–7 сут, когда обширная мобилизация органа с перевязкой и магистральных и коллатеральных сосудистых образований сопровождалась наибольшей ишемией анастомозируемых участков.

Виды и количество произведенных операций при раке прямой кишки у больных, у которых изучался белковый обмен и показатели метаболитов коллагена, представлены в табл. 1.

Динамика изменений белкового обмена у больных с несостоятельностью анастомоза (2-я группа) характеризовалась достоверно значимыми изменениями в протеинограмме по сравнению с группой больных, у которых наблюдалось первичное заживление анастомоза (1-я группа). Из рис. 3 видно, что у больных 1-й группы при исходном уровне общего белка до операции 75,1 г/л интраоперационная гемодилюция и интраоперационная кровопотеря в пределах 500 мл приводили к снижению данного показателя непосредственно после операции до 63,4 г/л, то есть более чем на 12 г/л. Переливание свежезамороженной плазмы и смесей аминокислот интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде (Аминосол Нео Е и Аминосол Нео 15%-ный) повышало к 1–2-м послеоперационным суткам уровень общего белка до 69,8 г/л, затем наблюдалось его снижение, на 5–7-е послеоперационные сутки — максимальное

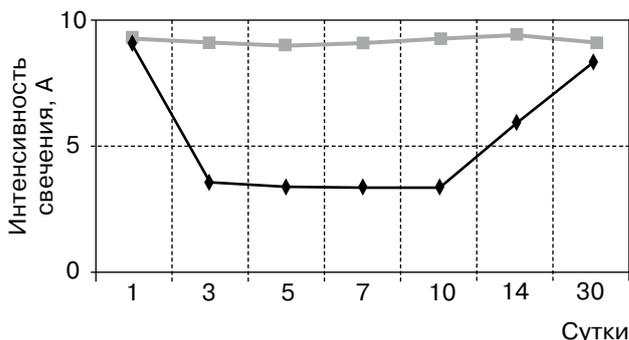


Рис. 2. Динамика содержания коллагена I типа в зоне анастомоза у животных разных исследуемых групп (по показателям интенсивности свечения препаратов, обработанных моноклональными антителами к коллагену I типа, в люминесцентном свете):

- ◆ анастомоз в нативных условиях;
- анастомоз при ишемии кишки

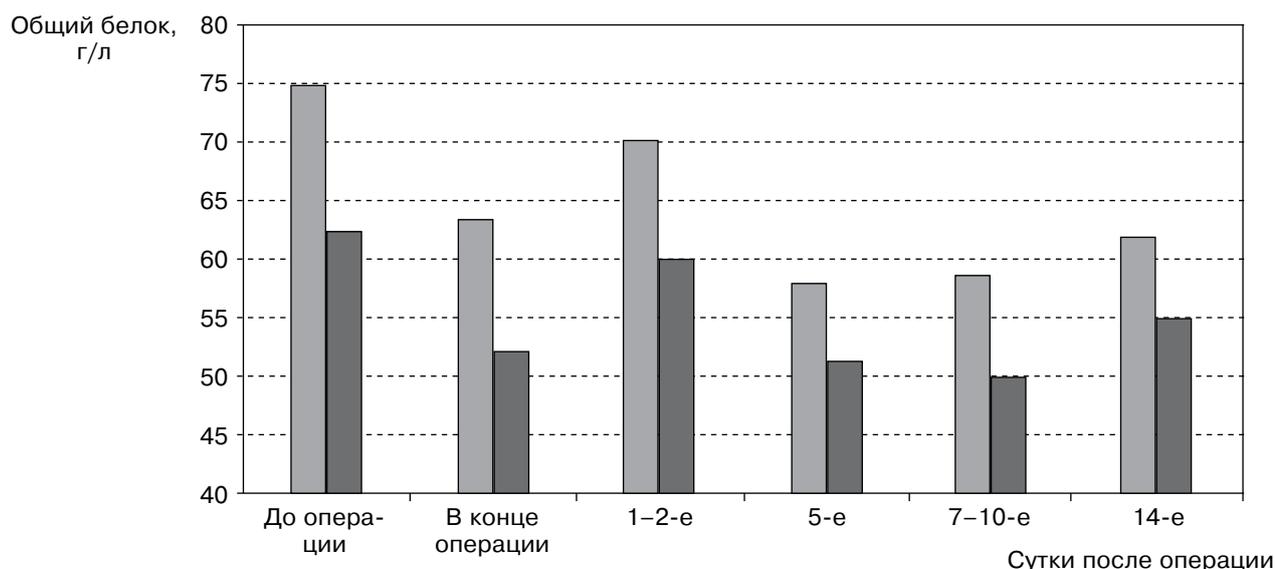


Рис. 3. Изменение концентрации общего белка крови в различные сроки послеоперационного периода:  
 ■ 1-я группа; ■ 2-я группа

(до 58 г/л) за счет потребления белка крови на воспалительные и пластические процессы. С 7-х послеоперационных суток наблюдался рост общего белка с 59 г/л, который к 14-м послеоперационным суткам составил 62,1 г/л (процесс выздоровления). Во 2-й группе неблагоприятных исходов был низкий уровень исходного белка — 63 г/л, который после операции снизился еще на 11 единиц до

52 г/л и также прогрессивно снижался, достигая минимума 51 г/л к 5–7-м послеоперационным суткам, что сопровождалось развитием полной или частичной несостоятельности анастомозов.

В табл. 2 показано изменение показателей белковых фракций по данным протеинограммы на 14-е сут после операции у больных 1-й и 2-й групп. По данным табл. 2 видно, что ни у одного

Таблица 1

**Виды операций у больных двух групп, у которых изучался обмен метаболитов коллагена**

| Группы больных      | Операции                                       |                                       |                                |                         |
|---------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
|                     | комбинированная передняя резекция прямой кишки | брюшно-анальная резекция прямой кишки | передняя резекция прямой кишки | десцендо-ректоанастомоз |
| 1-я группа (n = 48) | 11   | 7                                     | 4                              | 11                      |
| 2-я группа (n = 15) | 2  | 1                                     | 3                              | 1                       |

Таблица 2

**Изменение показателей белкового обмена в различных группах больных на 14-е сутки послеоперационного периода**

| Группы больных            | Показатели белкового обмена |                |            |            |         |          |                 |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|------------|------------|---------|----------|-----------------|
|                           | Общий белок, г/л            | Альбумины, г/л | Глобулины  |            |         |          | А/Г коэффициент |
|                           |                             |                | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta$ | $\gamma$ |                 |
| До операции               |                             |                |            |            |         |          |                 |
| 1-я группа                | 75,1±2,1                    | 35,9±1,6       | 4,9        | 8,4        | 16,6    | 18,8     | 0,80            |
| 2-я группа                | 63,0±0,9*                   | 24,6±2,2*      | 4,0        | 10,7       | 23,1    | 23,1     | 0,64            |
| 14-е сутки после операции |                             |                |            |            |         |          |                 |
| 1-я группа                | 62,0±1,7**                  | 25,9±1,1**     | 12,0       | 10,0       | 8,0     | 28,3     | 0,71            |
| 2-я группа                | 55,0±0,7**                  | 19,3±2,0**     | 3,7        | 11,5       | 24,4    | 22,4     | 0,54            |

Примечание. \* Различия достоверны по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,01$ ); \*\* различия достоверны по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ ).

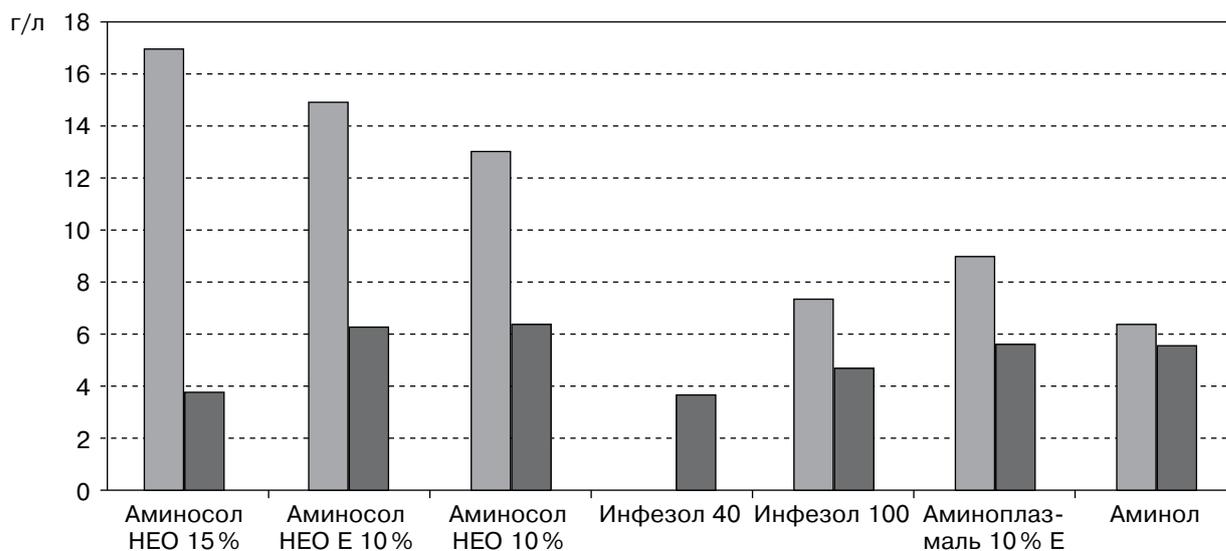


Рис. 4. Содержание аминокислот *l*-пролина и *l*-метионина в различных смесях аминокислот и возможность заместительной терапии аминокислотами в послеоперационном периоде: ■ пролин; ■ метионин

больного ни в 1-й, ни во 2-й группах не было достаточного уровня низкомолекулярных белков крови (альбумина): в 1-й группе — 47,8% (35,9 г/л), во 2-й группе — 39,1% (24,6 г/л). Низкомолекулярные фракции  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-глобулинов находились в пределах нормы у обеих групп: 1-я группа — 4,9% и 8,4%, 2-я группа — 4,0% и 10,7% соответственно.

Различия в  $\beta$ -глобулинах составляли для 1-й группы — 15,6%, для 2-й — 23,1%, причем при благоприятных исходах они снижались до 8%, а при неблагоприятных оставались выше нормы.  $\gamma$ -глобулины к 14-м сут возрастали от 18,8% (норма) до 28,3% (превышение нормы) в 1-й группе, что может свидетельствовать о продолжающейся как местной, так и системной воспалительной реакции. Во 2-й группе  $\gamma$ -глобулины существенно превышали норму как до, так и после операции. А/Г коэффициент за весь послеоперационный период оставался сниженным как в 1-й группе (0,8–0,71), так и во 2-й (0,61–0,5).

На рис. 4 представлен биохимический состав применяемых в Институте общей и неотложной хирургии аминокислотных смесей у больных, которым выполнены расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном раке прямой кишки. Как видно из рис. 4, оптимальное соотношение содержания аминокислот метионина и пролина, участвующих в синтезе коллагена, находится в смесях Аминосол Нео Е и Аминосол Нео 15%.

В естественных условиях аминокислота пролин путем гидроксिलирования в фибробластах превращается в коллаген, избыток серосодержащих групп выводится с мочой, что можно было проследить в динамике у больных с несостоятельностью анастомозов. Пролин — единственная аминокислота, которая содержится только в коллагеновом матриксе в виде оксипролина, поэтому

по уровню содержания в крови и моче указанных аминокислот можно судить об интенсивности заживления в раневых поверхностях, а также при недостаточности данных процессов — влиять на обмен путем заместительной терапии пролином либо усиливать процессы окислирования пролина путем назначения поляризующей смеси и энергетической поддержки указанных биохимических превращений.

Экскреция оксипролина с 1-х послеоперационных суток возрастала практически в 2 раза с  $28,1 \pm 2,1$  мг/сут до  $60,8 \pm 3,9$  мг/сут, причем практически одинаково в 1-й и 2-й группах больных (рис. 5, табл. 3). Существенным отличием была дальнейшая послеоперационная динамика данного

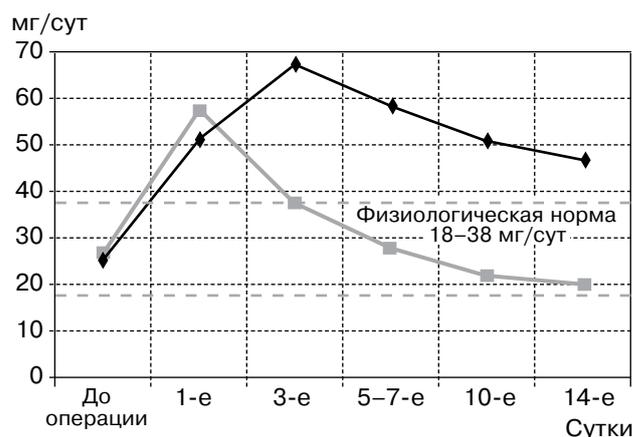


Рис. 5. Суточная экскреция оксипролина у больных с несостоятельностью межкишечного анастомоза (2-я группа) по сравнению с неосложненным течением послеоперационного периода (1-я группа): ■ 1-я группа; ◆ 2-я группа

Экскреция оксипролина с мочой у больных в различные сроки послеоперационного периода (мг/сут)

| Группы больных      | До операции | После операции, сут |          |          |          |          |
|---------------------|-------------|---------------------|----------|----------|----------|----------|
|                     |             | 1                   | 3        | 5-7      | 10       | 14       |
| 1-я группа (n = 48) | 28,1±2,1    | 60,8±3,9            | 38,1±2,8 | 30,4±3,3 | 24,1±1,7 | 22,1±4,6 |
| 2-я группа (n = 15) | 26,3±1,6    | 52,6±4,4            | 67,1±4,7 | 58,7±3,0 | 50,2±2,1 | 46,2±5,1 |

показателя. Так, в группе с несостоятельностью максимум экскреции данной аминокислоты составлял на 3-и сут  $67 \pm 3,5$  мг/сут и сохранялся практически в 2,5 раза повышенным до 5-7 и даже 10-х сут, снижаясь в эти сроки до уровня показателя 1-х послеоперационных суток. В 1-й группе больных, у которых не было выявлено признаков несостоятельности анастомоза, экскреция оксипролина с мочой нормализовывалась уже к 3-м сут.

Клинически несостоятельность анастомоза (2-я группа) проявлялась повышением температуры тела выше  $37,8^\circ\text{C}$  со 2-х сут после операции, продолжающимся функционированием более 3 сут абдоминального дренажа с общим количеством отделяемого более 400 мл, вздутием живота и отсутствием самостоятельного стула после 4 сут, диареей на 5-7-е сут, увеличением уровня мочевины крови в среднем до  $12,8$  ммоль/л, появлением калового отделяемого из дренажа, подведенного к месту анастомоза.

Вычисление корреляционной связи показателей белкового обмена с наличием неблагоприятных результатов показало, что изменение двух показателей статистически достоверно совпадает с появлением несостоятельности в послеоперационном периоде.

Сильная обратная корреляционная связь была выявлена:

– гипопроteinемия до операции ниже  $65$  г/л ( $p < 0,01$ ;  $c = -0,81$ );

– низкая концентрация альбуминов плазмы крови перед операцией ниже  $30$  г/л ( $p < 0,01$ ;  $c = -0,83$ );

– увеличение фракции  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов более 20 и 23% соответственно ( $p < 0,02$ ;  $c = -0,85$ ).

– увеличение экскреции оксипролина с мочой с 1-х по 3-х сут выше  $60$  мг/сут либо сохранение высокого уровня экскреции данной аминокислоты до 5 послеоперационных суток ( $p < 0,01$ ;  $c = -0,83$ ).

Таким образом, наиболее существенные факторы, влияющие на процесс заживления кишечного анастомоза, – это явления артериальной ишемии и гипоксии кишечной стенки, что проявляется нарушениями в процессах регенерации и пролиферации на тканевом уровне, а в клинических условиях в сроки на 5-7-е сут после операции может проявляться частичной либо полной несостоятельностью толстокишечных анастомозов. Выявленная закономерность в клинических условиях требует применения дезагрегантной и сосудистой терапии у больных, которые перенесли операции на толстом кишечнике, а также заместительной терапии в виде нутритивной поддержки смесями аминокислот Аминосол Нео 10%-ный и Аминосол Нео 15%-ный, содержащих достаточную концентрацию аминокислоты пролин.

#### Литература

1. Аксель Е. М., Бармина И. М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) // Рос. онкол. журн. – 2006. – № 6. – С. 40–46.
2. Branagan G., Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery // Dis. Colon Rectum. – 2005. – Vol. 48 (5). – P. 1021–1026.
3. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection / A. Alves, Y. Panis, M. Pocard et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1999. – № 189 (6). – P. 554–559.
4. Взгляд на механическую прочность кишечного анастомоза / Ф. Ш. Алиев, И. А. Чернов, О. А. Молокова и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2003. – № 2. – С. 89–94.
5. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование) / О. В. Галимов, А. Ж. Гильманов, В. О. Ханов и др. // Хирургия. – 2008. – № 10. – С. 27–31.
6. Морфологические предпосылки развития несостоятельности при операциях на прямой кишке /
7. В. В. Бойко, И. В. Криворотько, В. Г. Грома и др. // Вісн. морфології. – 2008. – № 14 (1). – С. 180–184.
8. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Антонов О. Н. Профилактика недостаточности анастомозов желудочно-кишечного тракта // Хирургия. – 2005. – № 12. – С. 25–29.
9. Коломоец А. В. Влияние вида нутритивной поддержки на функцию печени и ее острофазовый ответ у больных с тяжелым сепсисом // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2007. – № 4. – С. 32–34.
10. Криворотько И. В. Сравнительное морфологическое исследование регенераторного процесса в зоне наложения толстокишечного анастомоза // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2, ч. III. – С. 103–105.
11. Криворотько И. В. Модель ишемического повреждения стенки толстой кишки // Харк. хірургічна школа. – 2008. – № 2 (29). – С. 267–270.

Поступила 10.04.2009