На правах рукописи

Кузьмина Татьяна Николаевна

Предупреждение и лечение нутриционной недостаточности после резекции кишечника

Специальность 14. 01. 28– гастроэнтерология
14. 01. 17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена: в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ)

Научные консультанты:
доктор медицинских наук **Сабельникова Елена Анатольевна**
чл.- корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор **Хатьков Игорь Евгеньевич**

Официальные оппоненты:
Белоусова Елена Александровна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделом гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Козлова Ирина Вадимовна -доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И Разумовского Минздрава России
Ачкасов Сергей Иванович-доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____»_____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 850.020.01 при ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ по адресу: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, корп.10

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ по адресу: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, корп.10 и на сайте организации www.mknc.ru

Автореферат разослан «____» _____2021 г.
Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Васнев Олег Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Обширные резекции кишечника изменяют не только функциональное взаимодействие органов пищеварительной системы, но и нутриционный статус, приводя к серьезным последствиям для всего организма [Парфенов А.И., 2009; Jeppesen P. B., 2013; Kiela P. R. et al., 2016; Bielawska B. et al., 2017; Cahova M. et al., 2017; Gillard L. et al., 2017; Iyer K. R. et al., 2017; Rowe K. M. et al., 2020].

В послеоперационном периоде пациенты, имеющие нутриционную недостаточность, нуждаются в длительной реабилитации, особенно при низкой адаптивной способности оставшейся части кишечника [Buchman A. L., 2006; Jeppesen P. B., 2013; Kiela P. R., 2016; Gillard L. et al., 2017; Iyer K. R. et al., 2017; Rowe K. M., 2020]. В некоторых ситуациях это вызывает потребность в длительном стационарном лечении или непрерывной терапии в домашних условиях, что значимо ухудшает качество жизни данной категории пациентов [Bielawska B. et al., 2017; Cahova M. et al., 2017; Gillard L. et al., 2017; Rowe K. M. et al., 2020].

Среди причин, являющихся показаниями к обширным резекциям кишечника, чаще всего встречаются спаечная кишечная непроходимость в 60-90% [Catena F. et al., 2016; Андреев А.А. и соавт., 2017; Луцевич О. Э. и соавтор., 2017; Самарцев В. А. и соавт., 2019], тромбоз брыжеечных сосудов в 30-40% [Хрипун А. И. и соавт., 2012; Лубянский В. Г. и соавт., 2013; Luther B. et al., 2018] и воспалительные заболевания кишечника в 30% [Rahal M. A. et al., 2018].

Симптомы, возникающие у пациентов после удаления части кишечника, достаточно типичные, однако степень полноценного усвоения рациона различна, что в большей мере является определяющим для тактики нутриционного лечения.

Потеря полноценного функционирования кишечника, приводит к синдрому нарушенного всасывания и изменению нутриционного статуса, проявляющегося дегидратацией, белково-энергетической и микроэлементной недостаточностью, а также полигиповитаминозами [Крумс Л.М. и соавт., 2009; Парфенов А. И.,

2009; Tappenden K. A. et al., 2010; Костюченко Л.Н. и соавт., 2015; Хорошилов И. Е., 2013, 2018; Gillard L. et al., 2017; Billiauws L. et al., 2018; Kiela P. R. et al., 2016].

По наблюдениям многих исследователей состояние пациентов, имеющих объем оставшейся кишки менее 50 см, значимо тяжелее. Оно требует систематической (ежедневной) внутривенной терапии и комплексной диетической и метаболической поддержки, направленной на восстановление гомеостаза, профилактику и коррекцию дефицитов, нарушений микробиоценоза кишечника [Хасанов Р. Р., 2017, 2018; Jeppesen P. B., 2013; Sobotka L. et al., 2015; Хорошилова И.Е., 2018; Rowe K. M. et al., 2020].

С 1995 года в клиниках Европы и Азии внедрена реабилитационная терапия, направленная на улучшение функционального состояния оставшейся части кишечника, включающая в себя применение глутамина, модифицированной диеты и рекомбинантного гормона роста [Jeppesen P. B., 2013; Sobotka L. et al., 2015; Rowe K. M., 2020].

В некоторых странах изучается значение биологического маркера функциональной активности кишечника - цитруллина сыворотки крови, отражающего остаточную массу энтероцитов и степень атрофии слизистой оболочки кишечника [Vokurka S. et al., 2013; Seidner D. L. et al., 2015; Fragkos K. C. et al., 2018]. Применение данного маркера позволяет определить показания для начала полного парентерального питания и его продолжительность у больных с последствиями обширной резекции кишечника. К сожалению, в РФ этот маркер не имеет широкого применения.

У пациентов, перенесших обширную резекцию кишечника недостаточно изучена активность кишечной микробиоты, ее влияние на усвоение нутриентов и способность к проявлению своих патогенных свойств, применительно к условиям измененной анатомии кишки. Вместе с тем контроль за состоянием микробиоты возможно осуществлять по данным спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), с учетом их множественных системных эффектов,

описанных зарубежными и отечественными авторами [Хавкин А. И., 2006; Ардатская М.Д. и соавт., 2013, 2015, Rios-Covian D. et al., 2020].

В странах Европы и Америки пациенты, нуждающиеся в полном парентеральном питании, входят в специальные регистры и получают успешное и долгосрочное лечение [Jeejeebhoy K. N., 2006; Iyer, K. R., 2017].

Наилучшие результаты лечения данной категории больных достигаются за счет правильной стратегии оказания помощи в экспертных центрах, позволяющих получить максимальную лечебную и психологическую реабилитацию [Jeppesen P. B., 2013; Rowe K. M., 2020].

В РФ в настоящее время не создано единой системы наблюдения и технологии нутриционной поддержки взрослых пациентов с последствиями обширных резекций кишечника. До сих пор отсутствует классификация, учитывающая не только клинико-патогенетические варианты, но и фазы течения нутриционной недостаточности, имеющие особое значение для своевременной и правильной коррекции.

Разработка единой системы нутриционной реабилитации взрослых пациентов с последствиями резекции кишечника послужила основой для настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Отсутствие классификации нутриционной недостаточности не позволяет дифференцированно подходить к лечению пациентов, перенесших резекцию кишечника различного объема и уровня. Осуществление контроля за функциональным состоянием кишечной микробиоты по данным КЦЖК поможет рационально использовать антимикробные препараты и пробиотики. Применение маркера функционального состояния энтероцитов (цитруллина сыворотки крови) определит потребность и длительность парентеральной коррекции после обширных резекций тонкой кишки. Разработка этих направлений будет способствовать предупреждению нутриционной недостаточности и дифференцированному лечению [Парфенов А.И. и соавтор., 2017, Хасанов Р. Р., 2017].

Цель исследования: улучшение результатов лечения нутриционной недостаточности у больных с последствиями операций на кишечнике.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности нутриционной недостаточности при различных вариантах резекции кишечника в зависимости от объема оставшейся его части и причины операции.

2. Определить типы изменений профиля короткоцепочечных жирных кислот копрофильтрата у больных после различных вариантов резекции кишечника.

3. Изучить уровень сывороточного цитруллина крови у больных с нутриционным риском в зависимости от варианта резекции кишечника.

4. Установить фазы течения нутриционной недостаточности у больных после различных резекций кишечника с использованием наиболее значимых клинико-лабораторных маркеров.

5. Разработать клинико-патогенетическую классификацию нутриционной недостаточности после резекции кишечника.

6. Оценить эффективность различных схем нутриционной поддержки, проводимой пациентам с последствиями различных видов резекций кишечника.

7. Предложить алгоритм диспансерного наблюдения для больных с последствиями различных резекций кишечника.

Научная новизна

1. Выявлены клинические особенности нутриционных нарушений при различных объемах резекции тонкой и толстой кишки.

2. Впервые в РФ изучена и определена роль сывороточной концентрации цитруллина для оценки нутриционного риска при синдроме резецированного кишечника.

3. Впервые в мире изучены и определены три типа изменения профиля и концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в копрофильтрате у

пациентов с синдромом резецированного кишечника и определена их роль в развитии клинических симптомов.

4. Создана новая клинико-патогенетическая классификация нутриционной недостаточности, развивающаяся при синдроме резецированного кишечника, включающая в себя типы, фазы адаптации и прогноз течения заболевания.

5. Впервые в РФ разработана и предложена модифицированная терапия нутриционных нарушений, основанная на оценке активности микробиоты по данным КЦЖК при синдроме резецированного кишечника.

6. Предложен алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими резекцию кишечника.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Термин «синдром резецированного кишечника» более широко характеризует нутриционные и другие расстройства, возникшие после удаления любой части кишечника в отличии от понятия «синдром короткой кишки», предполагающий описание состояний, связанных с недостаточной функцией тонкой кишки, имеющей разные причины.
- Определение профиля КЦЖК в копрофильтрате у больных с синдромом резецированного кишечника способствует дифференцированной коррекции нутриционных нарушений и метаболической активности микробиоты.
- Исследование цитруллина сыворотки крови у пациентов с синдромом резецированного кишечника определяет степень функциональной недостаточности кишечника, требующей парентерального питания.
- Внедрение модифицированной терапии на основе разработанного алгоритма обеспечит большую эффективность и улучшит качество жизни пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Дизайн работы выполнен в виде когортного, проспективного, контролируемого клинического исследования. В диссертационной работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистическая обработка данных с применением принципов доказательной медицины. Предмет исследования – нутриционная недостаточность у пациентов, перенесших резекцию кишечника. Объект исследования – пациенты, перенесшие резекцию кишечника различного объема и уровня.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина, возникающая после резекции кишечника, может быть определена термином «синдром резецированного кишечника». Данный термин характеризует состояние пациентов после резекции кишки различного объема и уровня, нацеливая на проведение лечения в соответствии с его разработанной стратегией.

2. Варианты проявления нутриционной недостаточности зависят от функциональных характеристик кишечной микробиоты у пациентов, перенесших резекцию кишечника.

3. Цитруллин сыворотки крови является наиболее значимым маркером для функциональной активности тонкой кишки при оставшейся ее длине менее 2 метров, а также косвенно позволяет оценить объем оставшейся части кишки у пациентов, перенесших ее резекцию.

4. Следует выделять 4 фазы адаптации у пациентов, перенесших резекцию кишки, которые являются основным прогностическим фактором развития нутриционной недостаточности.

5. Эффективность различных схем нутриционного лечения, а также динамика потребности в парентеральном питании в течение первых двух лет после операции, является ключевым фактором, определяющим фазу адаптации.

Степень достоверности и апробация работы

Обследование 239 пациентов, перенесших резекцию кишечника различного объема и уровня по определенному плану, и диспансерное наблюдение их состояния более 2-х лет явилось достаточным объемом материала для получения научно-обоснованных результатов, достоверность которых подтверждена статистическим анализом.

По результатам проведенной работы изданы 47 публикаций. Среди них 17 статей в журналах, входящих в список, рекомендованный ВАК: в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» - 8 статей, «Терапевтический архив» - 1 статья, «Доктор Ру» - 2 статьи, «Клиническая геронтология» - 1 статья, «Фундаментальные исследования» - 2 статьи, «Фарматека гастроэнтерология/гепатология» - 1 статья, «Вопросы диетологии» - 1 статья, «Доказательная гастроэнтерология» - 1 статья. «Медицинский алфавит (Практическая гастроэнтерология) – 1 статья, CONSILIUM medicum – 2 статьи.

Основные результаты и выводы, полученные в ходе проведения диссертационной работы доложены на Российских и зарубежных научно-практических конференциях: 9-ом съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) в Москве 2-5 марта 2009г., 17-ой Российской Гастроэнтерологической неделе в г. Москве 10-12 октября 2011г., XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в г. Москве 23-27 апреля 2012г., Международной научной конференции «Практикующий врач», Италия (Рим-Флоренция) 6-13 сентября 2012г., 18-ой Российской Гастроэнтерологической неделе в г. Москве 8-10 октября 2012г., XVII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» в г. Москве 8-9 октября 2012г., Международной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», Франция (Париж) 15-22 октября 2012г., 39-й Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам» в Москве 5-6 марта 2013г., 19-ой Российской Гастроэнтерологической неделе в

Москве 30 сентября-02 октября 2013г., 40-й Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии» в Москве 5-6 марта 2014г., Юбилейной 20-ой Объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе в Москве 6-8 октября 2014г., 17-м Конгрессе с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» в г. Москве 30-31 октября 2014г., 41-й Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «Расширяя границы» в г. Москве 5-6 марта 2015г., 21-ой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе в Москве 12-14 октября 2015г., 22-ой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе в Москве 3-5 октября 2016г., 42-й Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «От традиций к инновациям» в г. Москве 02-03 марта 2017г. 23-ей Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе в Москве 9-11 октября 2017г. 24-ой Российской Гастроэнтерологической Неделе в Москве 8-10 октября 2018г.

Диссертация апробирована на совместном заседании сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» и сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России 06 ноября 2019 года.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач исследования до анализа результатов, и внедрения их в практику. Автором лично проведено анкетирование и обследование пациентов, вошедших в работу. В ходе подготовки к выполнению диссертационной работы диссертант разработала алгоритм наблюдения и модифицировала терапию пациентов, перенесших резекцию кишечника с учетом полученных данных. Систематизация и последующая статистическая обработка полученных результатов самостоятельно проведена диссертантом.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности отдела патологии кишечника и образовательном процессе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы». Основные положения и выводы исследования используются в материалах лекций, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей г. Москвы и Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей: 14.01.28 – гастроэнтерология; 14.01.17 – хирургия, формуле специальности: области медицинской науки, занимающейся изучением заболеваний органов пищеварительной системы, а также пункту 7, 8, 10 и 14 области исследований.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 263 страницах, содержит: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, выводы, практические рекомендации и библиографический список. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель включает 257 работ, из них 62 – отечественных и 195 - зарубежных авторов. В исследовании описано пять клинических наблюдений.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 47 научных работ, из них 17 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ, 27 работ – в материалах конференций, в соавторстве - 7 глав в 4 монографиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 239 пациентов: 143 женщины (средний возраст 49,4±6,5 лет) и 96 мужчин (средний возраст 52,1±15,6 лет) с последствиями обширных резекций кишечника, в виде нутриционных расстройств различной степени тяжести, проходивших стационарное лечение в МКНЦ имени А.С. Логинова (ЦНИИ гастроэнтерологии) с 2002 по 2018 гг.

Контрольную группу составили 22 добровольца (10 женщин и 12 мужчин, средний возраст 45,4±14,2 лет) без перенесенных операций на органах брюшной полости и кишечнике, обследованных с целью оценки уровня цитруллина и аргинина в сыворотке крови, изучения профиля короткоцепочечных жирных кислот в копрофильтрате.

Все пациенты соответствовали критериям включения, приведенным ниже.

Критерии включения: пациенты с перенесенной резекцией кишечника (резекцией тонкой кишки, толстой кишки или их одновременной (сочетанной) резекцией) старше 18 лет, период после операции более 1 месяца; согласие пациента на проведение клинико-инструментальных исследований, в том числе с применением инвазивных методов.

Критерии исключения: аллергические реакции на компоненты нутриционной поддержки, беременность и лактация, рецидив онкологического процесса, тяжелое течение болезни Крона, обусловленное высокой воспалительной активностью, цирроз печени различной этиологии, сахарный диабет в стадии декомпенсации.

Клиническая характеристика больных

Обследовано 239 пациентов, разделенных на группы в зависимости от различного объема оперативного вмешательства: *изолированная резекция тонкой кишки* различного объема и уровня (таблица 1), *сочетанная резекция кишечника* - удаление части тонкой кишки, илеоцекальной зоны и правой половины толстой кишки (таблица 2), *резекция толстой кишки* - полная колэктомия или правосторонняя гемиколэктомия (таблица 3).

Основная часть пациентов относилась к работоспособному возрасту, однако с учетом тяжести состояния, большинство из них были нетрудоспособны, что являлось важным социально значимым фактором.

Таблица 1

Распределение больных, перенесших *изолированную резекцию тонкой кишки* по полу, возрасту и остаточному объему тонкой кишки (n=96)

Объем оставшейся части тонкой кишки	Пол	Возраст, лет
Более 2 метров, (n=85), **1 группа**	женщины (n=50)	49,0±14,6
	мужчины (n=35)	50,0±13,9
Менее 2 метров, (n=11), **2 группа**	женщины (n=6)	41,0±8,6
	мужчины (n=5)	51,5±19,9

Среди больных с изолированной резекцией тонкой кишки женщины составили большинство (58,3%), а в основной группе преобладали пациенты с объемом оставшейся части тонкой кишки более 2-х метров.

Таблица 2

Распределение больных, перенесших *сочетанную резекцию кишечника* по полу, возрасту и остаточному объему тонкой кишки (n=97)

Объем оставшейся части тонкой кишки	Пол	Возраст, лет
Более 2 метров, (n=70), **3 группа**	женщины (n=44)	49,4±6,05
	мужчины (n=26)	47,5±13,1
Менее 2 метров, (n=27), **4 группа**	женщины (n=14)	60,8±13,9
	мужчины (n=13)	52,1±13,5

В группе больных с сочетанной резекцией кишечника также преобладали женщины (59,7%) и пациенты с объемом оставшейся части тонкой кишки более 2-х метров.

Таблица 3

Распределение больных, перенесших *резекцию толстой кишки* по полу, возрасту и остаточному объему толстой кишки (n=46)

Объем оставшейся части толстой кишки	Пол	Возраст, лет
Правосторонняя гемиколэктомия, (n=22), **5 группа**	женщины (n=15)	64,9±10,9
	мужчины (n=7)	59,7±7,1
Колэктомия, (n=24), **6 группа**	женщины (n=14)	52,5±21,4
	мужчины (n=10)	49,2±16,6

Основная часть пациентов (60,3 %), перенесших резекцию толстой кишки состояла из лиц женского пола. Во всех группах пациенты были сопоставимы по возрасту и полу.

Из представленных данных следует, что наибольшую группу среди всех обследованных составили больные после изолированной резекции тонкой кишки с остаточной ее частью более 2 метров (35,6%) (1 группа), несколько меньшее количество больных наблюдалось после сочетанной резекции с сохранением тонкой кишки более 2 метров и левой половиной толстой кишки (ЛПТК) (29,3%) (3 группа). Группа больных с сохранением тонкой кишки менее 2 метров и ЛПТК составила всего 11,3% от всех обследованных (4 группа). Приблизительно такое же количество больных состояло в группах после колэктомии и правосторонней гемиколэктомии (10,0 % и 9,2%, соответственно) (5 и 6 группы). Наиболее малочисленной являлась группа пациентов с последствиями обширной изолированной резекции тонкой кишки с сохранением менее 2 метров тонкой кишки (4,6%) (2 группа).

Основными причинами оперативного вмешательства в группе больных с изолированной резекцией тонкой кишки (n=96) являлись: спаечная болезнь брюшной полости (СББП) - у 43,8%; тромбоз ветвей мезентериальных сосудов - у 25,0%; осложненное течение болезни Крона – у 9,4%. В группе пациентов с сочетанной резекцией кишечника (n=97) наблюдались следующие причины проведения операций: спаечная кишечная непроходимость – у 40,2% пациентов;

у 19,5% осложненное течение болезни Крона, мезентериальный тромбоз артерии брюшной полости, в частности, верхней брыжеечной артерии (ТВБА) - у 14,4 %. Причинами проведение правосторонней гемиколэктомии или колэктомии (n=46) в большинстве случаев являлись опухоли толстой кишки (ОК) (41,3%), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит и болезнь Крона – у 19,6% и 15,2%, соответственно) и спаечная кишечная непроходимость – у 10,9% пациентов.

Методы исследования

Клиническая оценка жалоб (диспепсические явления, боли в различных отделах живота, вздутие и урчание в животе, симптомы поливитаминной и минеральной недостаточности, нарушение стула, выраженность периферических отеков, динамика веса и др.), данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни (в т.ч. состояния трудоспособности) проводилась по специально разработанной модифицированной анкете «Оценка кишечной недостаточности после резекции желудка».

Для оценки пищеварительно-транспортной функции кишечника, анализа степени выраженности синдром нарушенного всасывания и состояния органов пищеварения проводили стандартные клинико-лабораторные анализы (общий клинический и биохимический анализы крови, общий клинический анализ кала с исследованием на скрытую кровь) и инструментальные исследования (по показаниям).

Рентгенологическое исследование тонкой кишки выполняли по стандартной методике на аппаратах «TOSHIBA» (Япония) RAFFAINE.

Эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с осмотром подвздошной кишки и анастомоза) проводилось на аппаратных комплексах «OLYMPUS» (Япония) EXERA GIF 150, GIF 160, GIF E3. Оценку данных проводили в соответствии со стандартными критериями.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек осуществлялось с помощью аппарата «TOSHIBA» (Япония) APLIO 500.

Цитруллин сыворотки крови изучали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Стайер» (фирмы «Аквилон», Россия) с флуометрическим детектированием в изократическом режиме.

Короткоцепочечные жирные кислоты копрофильтрата определяли с помощью газожидкостного хроматографического анализа на хроматографе «Кристалл 2000 М» (фирмы «Хроматек», Россия), включающего автоматизированную программу обработки данных.

Методы оценки нутриционного статуса

При поступлении в стационар всем больным (до обследования и уточнения параметров белково-энергетического гомеостаза и возможностей усвоения нутриентов) определяли ориентировочную потребность в нутриционной терапии в соответствии с скрининг-опросником NRS -2002 (Nutrition Risk Screening 2002), [Kondrup, J et al., 2003], рекомендованного Европейской ассоциацией парентерального и энтерального питания для расчета риска нутриционной недостаточности (ESPEN, 2009).

Комплексную диагностику нутриционной недостаточности проводили на основании следующих параметров:

1. Определение степени дегидратации по Рейссиглу [Хлябич Г.Н., 1992];
2. Анализ показателей электролитов сыворотки крови;
3. Исследование лабораторных (дефицита белка, гемоглобина, альбумина, клеток крови) и антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружность мышц плеча (ОМП)) с последующим определением степени недостаточности питания [Костюченко А.Л., Железный О.К., Шведов А.Г., 2001], (таблица 4,5);

Таблица 4

Лабораторные показатели степени недостаточности питания

Показатели	Степень недостаточности питания			
	норма	легкая	средняя	тяжелая
Альбумин, г/л	35-50	30-35	25-30	<25
Лимфоциты, абс. кол-во	>1800	1500-1800	900-1500	<900

Таблица 5

Антропометрические показатели степени недостаточности питания

Показатель	Пол	Степень недостаточности питания			
		норма	легкая	средняя	тяжелая
ИМТ, кг/м^2		18,5-24,9	18,4-17,0	16,0-16,9	<15,9
КЖСТ, мм	м	10,5-9,5	9,5-8,4	8,4-7,4	<7,4
	ж	14,5-13,0	13,0-11,6	11,6-10,1	<10,1
ОП, см	м	29,0-26,0	26,0-23,0	23,0-20,0	<20,0
	ж	28,0-25,0	25,0-22,5	22,5-19,5	<19,5
ОМП, см	м	25,7-23,0	23,0-20,4	20,4-18,0	<18,0
	ж	23,4-21,0	21,0-18,8	18,8-16,4	<16,4

4. Вычисление потребности организма в белке (таблица 6) и энергии с помощью стандартных показателей [Попова Т.С. и др, 2014] и уравнения Харрисона-Бенедикта.

Таблица 6

Определение потребности в белке

Потеря массы тела в последние три месяца	Недостаточность питания	Степень катаболизма	Потребность белка в сутки
< 2%	нет	нет	0,8-1г/кг
2-5%	легкая	легкая	1,0-1,5г/кг
6-10%	средняя	средняя	1,2-1,8г/кг
>10%	тяжелая	тяжелая	1,2-2,0г/кг

Уравнение Харрисона-Бенедикта применялось для оценки величины основного обмена (ОО, ккал/сут) в состоянии покоя и рассчитывалось для мужчин и женщин по следующей формуле:

Мужчины: ОО = 66,5 + (13,7 х МТ) + (5 х Р) – (6,8 х В);

Женщины: ОО = 655 + (9,6 х МТ) + (1,8 х Р) – (4,5 х В), где МТ – масса тела (кг); Р – рост (см); В – возраст (годы).

Для выявления индивидуальной непереносимости различных смесей для перорального приема, а также с целью оценки ex tempore функционального состояния пищеварительного тракта, всем больным, нуждающимся в энтеральном питании, предварительно проводился *пробный тест (биотест)* - метод пробного введения малого объёма (100-200 мл) питательного раствора с последующим наблюдением за состоянием пациента.

Обследование, лечение и динамическое наблюдение за больными проводилось в соответствии с дизайном исследования.

Дизайн исследования

I этап исследования

Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, а также скрининг-опрос (NRS 2002). После проведения скрининг-опроса NRS 2002 и определения нутриционного риска, пациентам, имеющим 2-3 и более баллов, кроме стандартного обследования выполнялись дополнительные исследования: определение короткоцепочечных жирных кислот копрофильтрата (у 68 пациентов (28 мужчин и 40 женщин, средний возраст 48,9±16,7 лет)), и цитруллина сыворотки крови (у 71 пациента (29 мужчин и 42 женщин, средний возраст 51,4±12,4 лет)).

II этап исследования

На основании всестороннего комплексного обследования устанавливали степень тяжести метаболических и белково-энергетических нарушений, а также определяли ведущий клинико-патогенетический синдром в группах с различными типами резекции кишечника и фазу течения нутриционной недостаточности.

III этап исследования

С целью оценки эффективности нутриционной поддержки сформировали две группы пациентов. Одну группу составили пациенты получавшие, стандартную (симптоматическую) терапию (n=35; 17 мужчин и 18 женщин, средний возраст 48,8±7,1 лет), в другую группу вошли больные, получавшие модифицированную нутриционную терапию (n=56; 22 мужчины и 34 женщины, средний возраст 51,3±9,6 лет). Модифицированная терапия применялась в соответствии с показателями КЦЖК. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, объему резекции и типам нутриционной недостаточности.

IV этап исследования

Оценку эффективности нутриционной терапии проводили через 10 дней, а длительность лечебного эффекта анализировали через 1 и 2 года от начала проведения нутриционной поддержки.

Обработка статистических данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики.

Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа для множественных сравнений, критерий Стьюдента для сравнения двух величин, дисперсионный анализ повторных измерений, парный критерий Стьюдента, критерий z и точный критерий Фишера для сравнения долей. Применялся критерий x^2 Пирсона. Наблюдаемые различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Для сравнения двух независимых выборок по уровню качественного признака использовали U-критерий Манна-Уитни.

Корреляция между двумя показателями вычислялась как коэффициент корреляции Пирсона по изучаемой выборке.

Использовали критерий Краскала–Уоллиса для оценки разных индивидуумов при трех или более экспериментальных условиях.

В случае малых групп (менее 5 наблюдений) пользовались поправкой Йейтса.

Использовался пакет прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; “Statistica v. 6,0”; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические особенности последствий резекции кишечника

Клиническая картина последствий изолированной резекции тонкой кишки

Сравнение клинических симптомов у пациентов, перенесших изолированную резекцию тонкой кишки различного объема (1 и 2 группы) показало, что при остаточном объеме тонкой кишке менее 2 метров (2 группа) достоверно чаще встречались такие симптомы как судороги (p=0,0001), обусловленные дефицитом кальция крови, снижение веса более 15 кг в течение года после операции (p=0,036) (таблица 7). Остальные клинические симптомы встречались одинаково часто у больных 1 и 2 групп: вздутие и урчание в животе наблюдались у 63,5%, и 63,6% соответственно, диарея различной степени - у 57,6% и 81,7% соответственно, слабость и утомляемость беспокоили 41,2% больных из первой группы и 18,2% из второй группы.

Таблица 7

Отдельные клинические проявления последствий изолированной резекции тонкой кишки

Клинические проявления	1 группа, (n=85) абс.(%)	2 группа, (n=11) абс.(%)
Судороги	9 (10,6)	7(63,7)*
Снижение веса в течение последнего года: -до 5 кг; -от 6 до 15 кг; -свыше 15 кг	 7(8,2) 11(12,9) 4(4,7)	 - 2(18,2) 3(27,3)*

*p<0,05 – при сравнении 1 и 2 групп

При сравнении клинико-лабораторных данных у пациентов в обеих группах зафиксированы электролитные нарушения, анемия, лимфоцитопения,

гипопротеинемия с гипоальбуминемией, однако различий в частоте выявления измененных показателей не обнаружено. Патологические изменения других органов пищеварительной системы, изученные в 1 и 2 группах, заключались в наличии сопутствующих заболеваниях желудка (эрозивные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки), желчного пузыря (формирование желчно-каменной болезни). Однако частота выявления сопутствующей патологии также не отличались у больных с различным объемом резекции тонкой кишки.

Выявлен более ускоренный пассаж сульфата бария по тонкой кишке (минимальное время – 1 час) во 2 группе пациентов по сравнению с 1 группой ($p=0,02$).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) не выявил достоверной разницы у пациентов 1 группы (среднее значение 21,4± 0,4 кг/м^2), а у пациентов 2 группы (среднее значение 21,1±0,9 кг/м^2).

Скрининг-опрос NRS 2002, проведенный у пациентов обеих групп показал, что у пациентов 2 группы необходимость в нутриционной поддержке (3 балла и более) достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных 1 группы. Умеренный нутриционный риск (1-2 балла) наблюдался у 34,1% в 1 группе и у 36,4% во 2 группе, что не имело достоверных различий (таблица 8).

Таблица 8

Необходимость нутриционной поддержки после перенесенной изолированной резекции тонкой кишки

1 группа (n=85)			2 группа (n=11)		
Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений		Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений	
	Абс.	%		Абс.	%
0 баллов	32	37,6	0 баллов	0	0
1-2 балла	29	34,1	1-2 балла	4	36,4
3 и более баллов	24	28,2	3 и более баллов	7	63,6*

*$p<0,05$ – при сравнении 1 и 2 групп

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о неполном восстановлении функции сохраненной тонкой кишки даже при оставшейся части

тонкой кишки более 2 метров (1 группа), в том числе и в отдаленном периоде после операции, хотя более выраженные изменения наблюдались во 2 группе.

Клиническая картина последствий сочетанной резекции тонкой и толстой кишки

Сравнение клинических симптомов у пациентов 3 и 4 группы (таблица 9) выявило достоверные различия в зависимости от объема резекции кишечника (особенно тонкой кишки). При остаточном объеме тонкой кишки менее 2 метров и ЛПТК (4 группа) чаще встречались такие симптомы как слабость и утомляемость (p=0,0001), умеренная диарея (p=0,016) и снижение веса (более 15 кг) в течение 1 года после резекции (p=0,0001).

Таблица 9

Отдельные клинические проявления последствий сочетанной резекции кишечника

Клинические проявления	3 группа, (n=70) абс.(%)	4 группа, (n=27) абс.(%)
Слабость и утомляемость	12 (17,1)	16 (59,3)*
Диарея (частота стула): - 1-3 р/сутки; - 4-10 р/сутки; -более 10 р/сутки)	 - 31 (44,3) 15 (21,4)	 1 (3,7) 20 (74,1)* 3 (11,1)
Снижение веса в течение последнего года: -до 5 кг; -от 6 до 15 кг; -свыше 15 кг	 - 6(8,6) -	 - 2(7,4) 11(40,7)*

*p<0,05– при сравнении 3 и 4 групп

Остальные клинические симптомы встречались одинаково часто у больных 3 и 4 групп: вздутие и урчание в животе наблюдались у 51,4%, и 51,9% соответственно, судороги - у 11,4% и 22,2% соответственно.

При сравнении клинико-лабораторных данных в 4 группе зафиксировано достоверное снижение: общего белка, холестерина, натрия, калия, кальция, гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов крови по сравнению с 3 группой.

Частота выявления сопутствующих заболеваний в виде эрозивных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, желчнокаменной и мочекаменной болезни достоверно не отличалась в обеих группах.

Анализ скорости пассажа сульфата бария по тонкой кишке у пациентов 4 группы (остаточная часть тонкой кишкой менее 2 метров и ЛПТК) выявил ее достоверно увеличение (через 1 час контраст находился в левой половине толстой кишки), по сравнению с пациентами 3 группы, (p=0,018).

Сравнение ИМТ пациентов 3 группы (среднее значение 21,9±0,4кг/м^2) с аналогичным показателем пациентов 4 группы (среднее значение 20,7±0,6кг/м^2) достоверной разницы не выявило.

Скрининг-опрос NRS 2002, проведенный у пациентов обеих групп показал, что у пациентов 4 группы необходимость в нутриционной поддержке (3 и более баллов) достоверно выше (p<0,05), чем у больных 3 группы (таблица 10).

Таблица 10

Необходимость нутриционной поддержки после перенесенной сочетанной резекции кишечника

3 группа (n=70)			4 группа (n=27)		
Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений		Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений	
	Абс.	%		Абс.	%
0 баллов	-	-	0 баллов	-	-
1-2 балла	53	75,7*	1-2 балла	5	18,5
3 и более баллов	17	24,3	3 и более баллов	22	81,5*

*p<0,05 – при сравнении 3 и 4 групп

Однако, у пациентов 3 группы достоверно чаще (p<0,05) выявляли умеренный нутриционный риск (1-2 балла), что требовало активного наблюдения пациентов.

Таким образом, клинико-лабораторные данные свидетельствовали о субкомпенсации функционального состояния оставшейся части кишечника после его сочетанной резекции.

Клиническая картина последствий резекции толстой кишки

Анализ клинических симптомов у пациентов после резекции толстой кишки (5 и 6 группа) показал, что их состояние в целом стабилизируется. У отдельных пациентов могут присутствовать диспепсические симптомы, которые достоверно чаще встречались у пациентов 5 группы (p=0,01), (таблица 11).

Таблица 11

Отдельные клинические проявления последствий резекции толстой кишки

Клинические проявления	5 группа, (n=22) абс.(%)	6 группа, (n=24) абс.(%)
Диспепсические явления:		
- изжога	2 (9,1)	7 (29,2)
- тошнота	7 (31,8)*	-
- горечь во рту	4 (18,2)	-
- сухость во рту	1 (4,5)	-

*p<0,05 при сравнении 5 и 6 групп

Сравнение клинико-лабораторных данных выявило достоверные различия в виде дефицита сывороточного железа (p=0,0001) и анемии (p=0,006) у пациентов 6 группы по сравнению с пациентами 5 группы.

Встречаемость эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделах ЖКТ, желчнокаменной болезни не различалась между пациентами 5 и 6 групп, а мочекаменная болезнь достоверно чаще зафиксирована у пациентов 6 группы (p=0,002).

Сравнение ИМТ пациентов 5 группы (среднее значение- 23,2 ± 0,9кг/м^2) и у 6 пациентов группы (среднее значение- 21,9±0,9 кг/м^2) достоверной разницы не выявило.

Скрининг-опрос NRS 2002, проведенный у пациентов обеих групп показал, что у пациентов 6 группы необходимость в нутриционной поддержке (3 и более баллов) достоверно выше (p<0,05), чем у пациентов 5 группы (таблица 12).

Таблица 12

Необходимость нутриционной поддержки после резекции толстой кишки

5 группа (n=22)			6 группа (n=24)		
Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений		Нуждаемость в нутриционной поддержке	Количество наблюдений	
	Абс.	%		Абс.	%
0 баллов	2	9,1	0 баллов	0	0
1-2 балла	15	68,2*	1-2 балла	8	33,3
3 и более баллов	5	22,7	3 и более баллов	16	66,7*

*p<0,05– при сравнении 5 и 6 групп

Умеренный нутриционный риск (1-2 балла) достоверно чаще зафиксирован у пациентов 5 группы (p<0,05), в связи с чем они нуждались в активном наблюдении. Таким образом, клинико-лабораторные данные свидетельствовали о частичной компенсации функционального состояния оставшейся части кишечника после резекции толстой кишки.

Распределение пациентов на группы позволило установить зависимость отдельных клинический проявлений нутриционной недостаточности от определенного варианта и объема резекции кишечника, что в последующем в определенной степени влияло на стратегию наблюдения и лечения.

Существенное воздействие на выбор тактики нутриционной терапии могли оказать заболевания, приведшие к резекции кишечника, и оказывающие влияние не только на клинические проявления, но и на другие органы пищеварительной системы, участвующие в усвоении нутриентов.

В этой связи проанализирована выборка больных с сопоставимыми уровнями и объемами резекции кишечника, полом и возрастом, но отличающихся причиной оперативного вмешательства (таблица 13).

Таблица 13

Сравнение клинических проявлений после резекции кишечника в зависимости от причины операции (встречаемость,%)

Клинические проявления	Причины операции				
	ВЗК (n=10)	СББП (n=10)	ТВБА (n=7)	ТПК (n=8)	ОК (n=8)
Диарея (частота стула):					
- 1-3 р/сутки	10,0	10,0	28,6	12,5	37,5
- 4-10 р/сутки	90,0*	70,0	28,6	75,0	62,5
- более 10 р/сутки	-	10,0	28,6*	12,5	-
Отеки:					
-пастозность стоп и голеней;	10,0	10,0	-	-	-
-отеки нижних конечностей;	-	20,0	28,6*	-	-
-анасарка.	-	-	-	-	-

*- $p<0,05$ (при сравнении групп пациентов ВЗК и пациентов ТВБА)

Выявлено, что причина оперативного вмешательства играет важную роль в клинической картине заболевания. У пациентов, перенесших резекцию кишечника по поводу ТВБА, ведущим клиническим симптомом являлась диарея (более 10 раз в сутки) и отеки нижних конечностей, в отличие от пациентов, перенесших резекцию по поводу ВЗК ($p<0,05$).

По данным УЗ исследования установлено, что у пациентов ВЗК достоверно чаще имелись диффузные изменения поджелудочной железы по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию кишки по поводу ОК и ТВБА.

В лабораторных анализах крови наблюдались свои особенности: кальций, гемоглобин, эритроциты достоверно снижались у пациентов, перенесших резекцию кишечника по поводу ВЗК, по сравнению с пациентами после резекции кишечника по поводу других нозологий, а калий достоверно снижался в группе пациентов после резекции кишки по поводу ТВБА, чем в группе пациентов после СББП и травматического поражения кишечника (ТПК).

Анализ ИМТ выявил достоверное его снижение ($p<0,05$) у пациентов после резекции кишечника по поводу СББП (среднее значение 19,6±0,8кг/м^2) по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию кишки по поводу ВЗК (среднее значение 23,0±1,2 кг/м^2) и по поводу ТВБА (среднее значение 21,9±0,7 кг/м^2).

Наибольшая потребность в нутриционной терапии имелась у пациентов, перенесших резекцию кишки по поводу СББП, чем в группе пациентов после резекции по поводу ОК. В остальных группах потребность в нутриционной коррекции по данным скрининга не отличалась между группами (таблица 14).

Таблица 14

Необходимость нутриционной поддержки при различных причинах, приведших к операции

Нуждаемость в нутритивной поддержке	Причины операции				
	ВЗК (n=10) абс. (%)	СББП (n=10) абс. (%)	ТВБА (n=7) абс.(%)	ТПК (n=8) абс. (%)	ОК (n=8) абс. (%)
0 баллов	-	-	-	-	-
1-2 балла	6(60,0)	3(30,0)	4(57,0)	5(62,5)	7(87,5)
3 и более баллов	4(40,0)	7(70,0)*	3(43,0)	3(37,5)	1(12,5)

* $p<0,01$ (при сравнении групп пациентов ОК и пациентов СББП)

Каких-либо особенностей клинических проявлений при различных вариантах резекции кишечника в зависимости от срока операции не выявлено.

Таким образом, анализ клинических проявлений последствий резекции кишечника с различным объемом и уровнем оперативного вмешательства показал достоверные отличия по некоторым симптомам: динамике веса, выраженности диареи, наличию отдельных неспецифических признаков (судороги, слабость, отеки, тошнота). Также отмечены особенности клинических проявлений в зависимости от причины, приведшей к резекции кишечника. Выявленные клинико-лабораторные изменения у больных с резекцией кишечника отражают многофакторность их возникновения, что влияет на нутриционный риск и степень нутриционной недостаточности.

Типы изменений профиля короткоцепочечных жирных кислот копрофильтрата у больных после различных вариантов резекции кишечника

В соответствии с дизайном исследования пациентам, имеющим высокий нутриционный риск, определяли профиль и концентрацию КЦЖК копрофильтрата для определения метаболической активности микробиоты кишечника и проведения дифференцированной терапии.

Обследовано 68 больных (28 мужчин и 40 женщин, средний возраст 48,9±16,7 лет), перенесших различные типы резекции кишечника: 33 больных после изолированной резекции тонкой кишки, 20 – после перенесенной сочетанной резекции кишечника и 15 – после резекции толстой кишки.

Полученные нами данные выявили основные три типа изменений профиля КЦЖК у пациентов после резекции кишечника (А, В и С), имеющие свои особенности по сравнению с группой контроля.

Тип А характеризовался повышенной метаболической активностью микробиоты, выражавшейся в достоверном повышении анаэробного индекса и валериановой кислоты при сравнении с группой контроля. Отличительной особенностью *типа В* являлась низкая метаболическая активность микробиоты, связанная с достоверным снижением капроновой кислоты в отличии от типа С. При *типе С* отмечена разнонаправленная метаболическая активность: наблюдалось снижение всех видов КЦЖК, кроме изокапроновой кислоты.

Анализ КЦЖК в каждой из обследованных групп показал, что избыточная метаболическая активность кишечных микробов, характерная для типа А, наблюдалась у 30,3% пациентов после изолированной резекции тонкой кишки и у 30,0% после сочетанной резекции кишечника. Выявленные изменения являлись показанием к назначению противомикробной терапии.

Тип В наблюдался только у 18,2% пациентов после изолированной резекции тонкой кишки, при сочетанной резекции кишечника и резекции толстой кишки не встречался.

Тип С встречался во всех трех группах. После резекции тонкой кишки он наблюдался у 51,5%, после сочетанной резекции кишечника - у 70,0% пациентов, а после колэктомии у 100% больных.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствовали об отклонении в микробной флоре кишечника и обосновывали дополнительное назначение противомикробных препаратов и пробиотиков к стандартной нутриционной терапии.

Значение цитруллина сыворотки крови у больных после резекций кишечника

Важной частью работы явился контроль цитруллина сыворотки крови у пациентов, имеющих высокий нутриционный риск с целью выявления кишечной дисфункции на ранних этапах и ее коррекции в виде перехода на длительную парентеральную терапию.

Проанализирован уровень цитруллина сыворотки крови у 71 больного: 38 пациентов (17 мужчин, 21 женщины, средний возраст 50,6±2,8 лет), перенесших изолированную резекцию тонкой кишки; 15 пациентов (7 мужчин, 8 женщин, средний возраст 51,4±3,8 лет) после сочетанной резекции кишечника и 18 пациентов (13 женщин и 5 мужчин, средний возраст 49,1±4,5 лет) после колэктомии.

Установлено, что у подавляющего большинства больных с различным типом и объемом резекции сохранена функциональная способность энтероцитов, связанная с синтезом аминокислот, в том числе и цитруллина. Декомпенсация «синтетической» функции энтероцитов наблюдалась нами лишь у 5,4% пациентов, на что указывал, пониженный уровень цитруллина сыворотки крови, в связи с чем данная группа пациентов требовала длительной заместительной парентеральной коррекции.

Пациенты с низким уровнем цитруллина обнаружены при всех типах резекций кишечника. Однако в каждой из обследованных групп уровень цитруллина имел свои особенности.

В группе пациентов после изолированной резекции тонкой кишки с сохраненным объемом кишки более 2 метров средний уровень цитруллина составил 34,5±2,6 мкмоль/л, а наиболее низкие значения зафиксированы у пациентов с остаточным объемом тонкой кишки менее 2 метров (17,6±2,6 мкмоль/л), что являлось достоверным отличием (p=0,0001). Также выявлена положительная корреляционная связь средней силы (r=0,5) между оставшимся объемом тонкой кишки после ее резекции и концентрацией сывороточного цитруллина.

В группе пациентов с сочетанной резекцией кишечника и колэктомией средний уровень цитруллина сыворотки крови не отличался от группы контроля. В то же время в обеих группах имелись отдельные пациенты с низкими показателями цитруллина, не превышающими 10 мкмоль/л, а некоторые больные имели пограничные величины цитруллина сыворотки крови (15-20 мкмоль/л). Данные пациенты требовали динамического наблюдения и повторного исследования цитруллина сыворотки крови с учетом проводимой нутриционной коррекции.

Таким образом, исследование цитруллина сыворотки крови дополнительно помогает определить показания для продолжения парентеральной коррекции, особенно у пациентов с остаточной тонкой кишкой менее 2 метров.

Фазы течения нутриционной недостаточности у больных после различных резекций кишечника

Введение термина «синдром резецированного кишечника» позволило объединить группы пациентов после резекции кишечника различного объема и уровня, имеющих определенное течение и проявления нутриционной недостаточности.

Течение нутриционной недостаточности у 239 больных с синдромом резецированного кишечника определялось наличием синдрома дегидратации (29,2%), белково-энергетической недостаточности (6,7%) и смешанного типа нутриционной недостаточности (сочетания синдрома дегидратации и белково-энергетической недостаточности) (60,3%).

На основании сочетания клинико-лабораторных маркеров того или иного типа нутриционной недостаточности выделены ***4 фазы:*** адаптации, неполной адаптации, интермиттирующей адаптации и невозможной адаптации.

Сопоставление групп пациентов с различными типами нутриционной недостаточности независимо от объема и уровня резекции кишечника выявило схожие изменения.

Чаще всего в трех обследуемых группах зафиксирована ***фаза невозможной адаптации*** (у 60,3%), которая характеризовалась стойкими нарушениями гомеостаза (сочетая различные признаки как дегидратации с нарушениями водного баланса, дисэлектролитемии, так и нарушения белково-энергетического обмена).

Фаза неполной адаптации выявлена у 29,3% и отмечалась аналогично у пациентов всех групп в виде уменьшения всасывания жидкости исключительно за счет нарушения регуляции со стороны кишечника, при отсутствии патологии со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, с сохранением усвоения основных нутриентов, в том числе белков.

Фаза интермиттирующей адаптации наблюдалась значимо реже (у 6,7%), в группах пациентов после изолированной резекции тонкой кишки с сохраненной частью менее 2 метров и после колэктомии не встречалась. Данная фаза характеризовалась отклонениями в лабораторных параметрах, в отдельных случаях дефицитом веса, что связано в основном с недостаточным поступлением белков и их повышенным расходом.

Фаза полной адаптации наблюдалась только у 3,7% пациентов после резекции кишечника (при полном отсутствии признаков нутриционной недостаточности).

Фазы течения нутриционной недостаточности (кроме невозможной) могут изменяться на протяжении времени в зависимости от функционального состояния оставшейся части кишечника и могут быть применимы только у пациентов с синдромом резецированного кишечника.

Определение фазы течения нутриционной недостаточности у пациентов с синдромом резецированного кишечника позволяет выработать стратегию лечения и показания к назначению парентерального компонента питания.

В соответствии с типом нутриционной недостаточности и фазой ее течения предложена клинико-патогенетическая классификация синдрома резецированного кишечника и модифицирована стандартная (симптоматическая) терапия.

Классификация нутриционной недостаточности при синдроме резецированного кишечника:

1- По клинико-лабораторным признакам:

1.1 дегидратация (дефициты жидкости, электролитов, витаминов, микроэлементов);

1.2 белково-энергетическая недостаточность;

1.3 смешанный тип (сочетание дегидратации и белково-энергетическая недостаточность);

2 - По патофизиологическим признакам (по фазам адаптации):

2.1 полная;

2.2 неполная;

2.3 интермиттирующая;

2.4 невозможная;

3 -По прогнозу течения:

3.1 благоприятный (1 госпитализации в год),

3.2 условно-благоприятный (2-4 госпитализации в год),

3.3 неблагоприятный (более 4 госпитализаций/непрерывное парентеральное питание).

Данная классификация включает в себя характеристику состояний, возникающих после резекции кишечника, предопределяя стратегию лечения и прогноз течения нутриционной недостаточности при синдроме резецированного кишечника.

Оценка эффективности различных схем нутриционной поддержки

Стандартная (симптоматическая) терапия включала в себя диетический рацион с исключением продуктов, содержащих лактозу, грубую растительную клетчатку, но с повышенным содержанием животного белка до 135г в сутки. Купирование диарейного синдрома обеспечивалось применением сложных вяжущих порошков (дерматол 0,5 + карбонат кальция 0,2+ белая глина 0,1) или белой глиной по 0,5 х 3 раза в день. Нутриционная коррекция состояла из парентерального введения растворов стандартных аминокислот – 500 мл, концентрированной глюкозы 10%-400мл, витаминов В1-2,0, В6-2,0, В12-500 гамм, С-2,0, хлорида калия 4%-40,0-200,0 мл, глюконата кальция 5,0-10,0 в зависимости от клинических данных и показателей крови, при необходимости дополнительно применялись гепатопротекторы.

Модифицированная схема предполагала более персонализированный подход. В данном случае стандартная терапия корректировалась с учетом типа нутриционной недостаточности, фазы ее течения, изменений метаболической активности кишечной микробиоты и уровня цитруллина сыворотки крови.

При дегидратации, отражающей фазу неполной адаптации, проводили частичное замещение животных белков пероральным приемом олигомерных смесей до 500 ккал/сутки; пероральную регидратацию, дифференцированную терапию диареи (при повышенной продукции КЦЖК в копрофильтрате – избыточной активности кишечной микробиоты) назначали метронидазол 1000мг/сутки -7 дней, при дефиците КЦЖК (частичное угнетение отдельных видов микробиоты) - Bacillus cereus IP 5832 70 мг х 2 раза в день (14 дней).

При развитии белково-энергетической недостаточности, преходящем состоянии, наблюдаемом при фазе интермиттирующей адаптации модификация терапии заключалась в замещении животных белков полимерными пероральными смесями в дозе до 500 ккал/сутки, коротких курсах парентеральных систем «3 в 1», обогащенных витаминами.

При смешанном типе нутриционной недостаточности, когда развивается фаза невозможной адаптации: введение олигомерных пероральных смесей до

500ккал/сутки, пероральной регидратации, парентеральных систем «3 в 1», обогащенных витаминами, дифференцированная терапия диареи. По уровню цитруллина сыворотки крови осуществляли переход на полное парентеральное питание с замещением альбумина и введением гепатопротекторов.

Анализ эффективности стандартной (симптоматической) терапии показал положительную достоверную динамику на 10-й день лечения в отношении купирования болевого и астенического синдрома, прироста процента пациентов с прибавкой веса, регресса гипонатриемии (таблица 15).

Таблица 15

Клинико–лабораторные параметры до и после проведения стандартной терапии

Исследуемые параметры	До лечения (n=35)	На 10 день (n=35)	p
Болевой синдром, (%)	85,7	42,8	**0,001**
Выраженность диареи (частота стула)	8,1±1,0	5,4±1,1	0,07
Астенический синдром, (%)	94,3	20,0	**0,001**
ИМТ, кг/м^2	20,2±2,2	21,4±1,2	0,6
Количество пациентов с увеличением массы тела, (%)	0	42,8	**0,001**
Гипопротеинемия,(%)	28,6	14,2	0,2
Гипальбуминемия,(%)	14,3	8,5	0,6
Гипокалиемия,(%)	14,3	8,5	0,6
Гипонатриемия,(%)	28,6	3,7	**0,01**

Дифференцированный подход и применение модифицированной терапии позволил достоверно снизить частоту диареи, купировать болевой и астенический синдромы. Применение пероральных смесей и оральная регидратация привели к коррекции гипопротеинемии и гипонатриемии у пациентов данной группы (таблица 16).

Таблица 16

Клинико–лабораторные параметры до и после проведения модифицированной терапии

Исследуемые параметры	До лечения (n=56)	На 10 день (n=56)	p
Болевой синдром, (%)	85,7	21,4	**0,001**
Выраженность диареи (частота стула)	9,1±1,1	3,8±0,1	**0,001**
Астенический синдром, (%)	89,3	10,7	**0,001**
ИМТ, кг/м^2	21,6±0,2	22,5±0,7	0,2
Количество пациентов с увеличением массы тела, (%)	0	78,5	**0,001**
Гипопротеинемия,(%)	21,4	5,4	**0,03**
Гипальбуминемия,(%)	17,8	5,4	0,08
Гипокалиемия,(%)	14,3	5,4	0,2
Гипонатриемия,(%)	17,8	3,5	**0,03**

Проведен сравнительный анализ эффективности стандартной и модифицированной терапии на 10-й день лечения (таблица 17).

Таблица 17

Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров у пациентов, после проведения стандартной и модифицированной терапии

Исследуемые параметры	Стандартная терапия (n=35)	Модифицированная терапия (n=56)	p
Болевой синдром, (%)	42,8	21,4	**0,052**
Выраженность диареи (частота стула)	5,4±1,1	3,8±0,1	0,47
Астенический синдром, (%)	20,0	10,7	0,35
ИМТ, кг/м^2	21,4±1,2	22,5±0,7	0,4
Количество пациентов с увеличением массы тела, (%)	42,8	78,5	**0,001**
Количество пациентов с увеличением объема мышц плеча, (%)	42,8	78,5	**0,001**
Гипопротеинемия,(%)	14,2	5,4	0,29

Гипальбуминемия,(%)	8,5	5,4	0,8
Гипокалиемия,(%)	8,5	5,4	0,8
Гипонатриемия,(%)	5,7	3,5	0,9

Отмечено положительное влияние модифицированной схемы в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения антропометрических показателей (увеличения массы тела и объема мышц плеча).

Улучшение нутриционного статуса пациентов, получавших модифицированную терапию, привело к уменьшению продолжительности лечения в виде достоверного уменьшения койко-дня (таблица 18).

Таблица 18

Количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре

Вид лечения	Количество койко-дней
Стандартная терапия (n=35)	21,3±2,2
Модифицированная терапия (n=56)	16,7±1,1*

*p=0,042

По результатам обследования пациентов через 1 год после проведения стандартной и модифицированной терапии уточнена потребность в госпитализации (таблица 19).

Таблица 19

Необходимость в госпитализации у пациентов, получавших стандартную и модифицированную терапию, через 1 год после лечения

Госпитализация в стационар и ее причины	Стандартная терапия (n=35)	Модифицированная терапия (n=56)
Потеря веса, %	13,3%	-
Выраженная диарея, %	60,0%	35,7%
Выраженная астения, %	-	-
Отрицательная динамика в лабораторных показателях, %	26,7%	12,5%
Количество госпитализированных пациентов (%, абс.)	41,7 (15)*	12,5 (7)

* p=0,003

Установлено, что потребность в госпитализации после стандартной терапии составила 41,7% (пациенты, у которых одновременно наблюдалась тяжелая диарея, потеря веса, выраженная отрицательная динамика в лабораторных показателях), а после модифицированной терапии - 12,5%. Однако, причины госпитализации значимо не различалась: наиболее частым поводом для обращения к врачу в обеих группах являлся выраженный диарейный синдром и отрицательная динамика в лабораторных показателях.

При дальнейшем наблюдении за пациентами обеих групп отмечено, что потребность в госпитализации через 2 года после стандартной терапии и модифицированной терапии составила 28,6% и 21,4% соответственно. Свыше 2-х лет потребность в госпитализации была одинаковой и в группе после стандартной терапии и в группе после модифицированной терапии, и составила 28,6%. Таким образом, пациенты с синдромом резецированного кишечника нуждаются в динамическом наблюдении не реже 1 раза в год, так как эффект от проводимого лечения по модифицированной схеме через 2 года снижается и приближается к эффекту от стандартного лечения.

В результате проведенной работы, разработан алгоритм диспансерного наблюдения больных с синдромом резецированного кишечника.

Согласно алгоритму, пациент, перенесший резекцию кишки, подвергается скрининг-опросу (NRS 2002) с целью выявления нутриционного риска и наличия диарейного синдрома, генез которого необходимо уточнить (контроль КЦЖК). При высоком нутриционном риске (2-3 балла) целесообразно комплексное обследование (включающее оценку антропометрических параметров ОП, ТЖСТ, ОМП, биохимических показателей крови: общего белка, альбумина, билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ХС, мочевины, креатинина, калия, натрия, хлора, кальция, железа), цитруллин сыворотки крови, клинический анализ крови, копрограмму, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенологическое исследование кишечника) и динамическое наблюдение не реже 1 раза в год. При умеренном нутриционном риске (1 балл) стандартное обследование: биохимический анализ крови (общий белок, альбумин,

билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ХС, мочевина, креатинин), клинический анализ крови, копрограмма, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и почек, динамическое наблюдение 1 раз в год. По данным результатов профиля и концентрации КЦЖК проводится коррекция терапии и применение модифицированной терапии. (рисунок 1).

АЛГОРИТМ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РЕЗЕЦИРОВАННОГО КИШЕЧНИКА

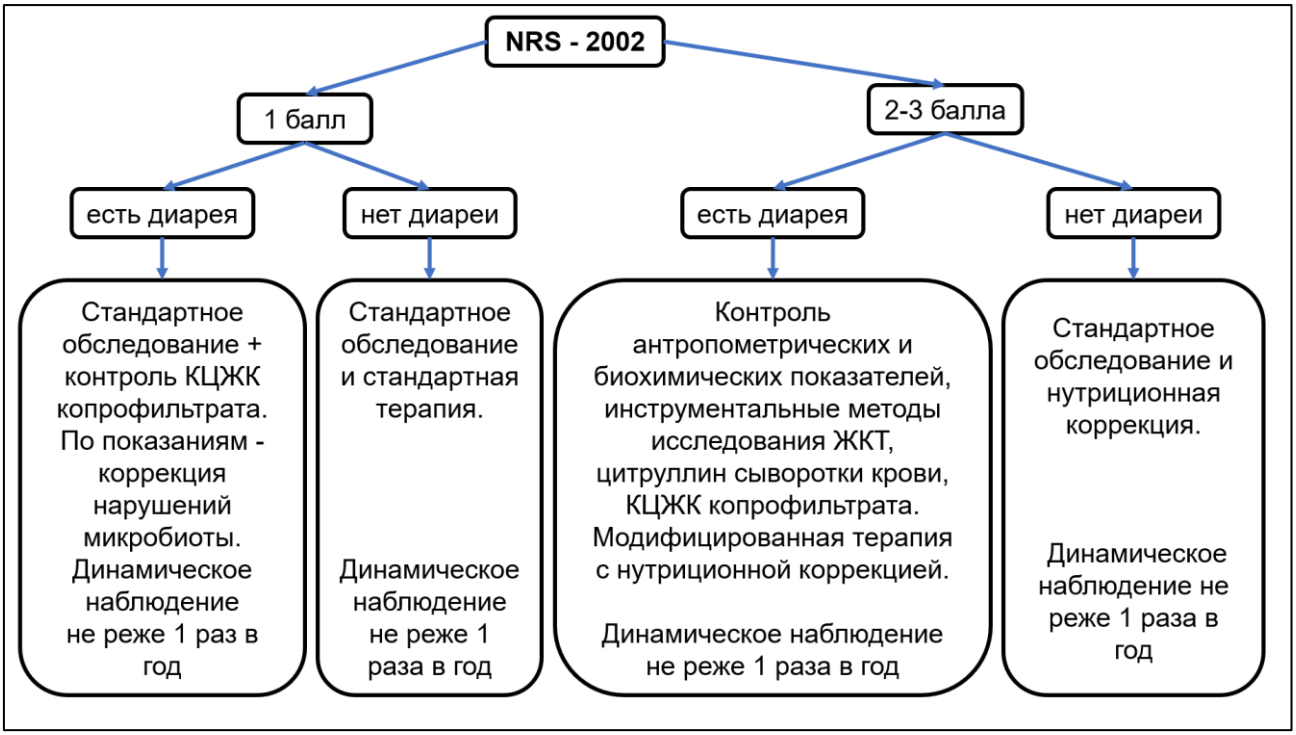

Рисунок 1. Алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с синдромом резецированного кишечника.

Данный алгоритм помогает предотвратить развитие нутриционной недостаточности и назначить адекватную терапию при синдроме резецированного кишечника.

Таким образом, клинико-патогенетическая классификация нутриционной недостаточности (клинико-лабораторные признаки, фазы адаптации, прогноз течения) в рамках «синдрома резецированного кишечника» позволит регистрировать пациентов данной категории с последующим их наблюдением в соответствии с предложенным алгоритмом и дифференцированным подходом в

лечении, включающим применение модифицированной терапии. Выделение типов нутриционной недостаточности и фазы течения будет способствовать правильной оценке последствий резекции кишечника и прогнозированию состояния пациентов, особенно в первые 2 года после операции.

ВЫВОДЫ

1. Установлены клинические особенности нутриционной недостаточности у пациентов, имеющих определенный вариант и объем резекции: при обширной резекции тонкой кишки (сохранено менее 2 метров) достоверно чаще наблюдались судороги ($p=0,0001$) и снижение веса более 15кг ($p=0,036$) и необходимость в срочной нутриционной поддержке ($p=0,043$); после сочетанной обширной резекции (сохранено менее 2 метров тонкой кишки и левая половина толстой кишки) достоверно чаще наблюдались слабость и утомляемость ($p=0,0001$), диарея более 10 раз в сутки ($p=0,016$) и выраженное снижение веса более 15кг ($p=0,0001$) и необходимость в срочной нутриционной поддержке ($p=0,03$) по сравнению с менее обширным объемом резекции подобных вариантов; после колэктомии достоверно чаще отмечалась необходимость в нутриционной поддержке, ($p=0,007$), в то время как активное динамическое наблюдение чаще требовалось пациентам после правосторонней гемиколэктомии, ($p<0,05$).

2. Причины оперативного вмешательства оказывали влияние на клинические проявления: у пациентов, перенесших резекцию кишечника по поводу тромбоза верхней брыжеечной артерии чаще наблюдается более выраженная диарея (более 10 раз в сутки) и отеки нижних конечностей, чем у пациентов, перенесших резекцию по поводу ВЗК ($p<0,05$).

3. Определены 3 типа изменения профиля КЦЖК копрофильтрата у пациентов после резекции кишечника: тип А характеризуется высоким анаэробным индексом (АИ), отражающим избыточную активность анаэробной флоры; тип В – снижением капроновой кислоты; тип С-снижением капроновой кислоты в сочетании с повышением изокапроновой кислоты.

4. Для каждого из различных вариантов резекции кишечника характерно определенное сочетание типов изменения профиля КЦЖК копрофильтрата: после изолированной резекции кишки у 51,5% - наблюдался тип С, у 30,3% тип А, и у 18,2% - тип В; после сочетанной резекции кишечника -у 70,0% тип С и у 30,0% тип А, после колэктомии у 100% наблюдался тип С.

5. У больных с высоким нутриционным риском уровень сывороточного цитруллина изменялся в зависимости от варианта резекции кишечника. У пациентов после изолированной резекции тонкой кишки (при остаточном объеме тонкой кишки менее 2 метров) цитруллин достоверно снижался до 17,6±2,6мкмоль/л (p=0,0001), при этом выявлена положительная корреляционная связь средней силы (r=0,5) между оставшимся объемом тонкой кишки после ее резекции и его концентрацией.

6. Определены 4 фазы течения нутриционной недостаточности на основании наиболее значимых клинико-лабораторных маркеров при различных типах резекции кишечника: адаптации, неполной адаптации, интермиттирующей адаптации и невозможной адаптации. Фаза адаптации характеризуется отсутствием признаков нутриционной недостаточности, неполной адаптации характеризуется клиническими проявлениями дегидратации, повышением уровня гемоглобина и/или эритроцитозом и электролитными нарушениями. Фаза интермиттирующей адаптации характеризуется белково-энергетическими нарушениями (лейкоцитопения, лимфоцитопения, гипопротеинемия). Фаза невозможной адаптации –стойкими нарушениями гомеостаза.

7. Предложена новая клинико-патогенетическая классификация нутриционной недостаточности, включающая клинико-лабораторные признаки, фазы ее течения и прогноз.

8. Наиболее высокая эффективность лечения отмечалась при использовании модифицированной схемы нутриционной поддержки, которая позволила достоверно уменьшить койко-день до 16,7±1,1 (p=0,042) и потребность в повторной госпитализации через 1 год (p=0,003).

9. Предложен алгоритм диспансерного наблюдения у больных при последствиях различных резекций кишечника, учитывающий тип изменения профиля КЦЖК копрофильтрата и уровень цитруллина сыворотки крови с последующим применением модифицированной терапии.

Практические рекомендации

1. Научно-обоснованное введение термина «синдром резецированного кишечника», которое в отличии от понятия синдрома короткой кишки, учитывает не только нутриционные расстройства и зависимость от парентеральной поддержки, но и другие последствия операции на кишечнике.
2. С целью дифференцированного подхода к коррекции нутриционных нарушений у больных с синдромом резецированного кишечника показано определение профиля КЦЖК в копрофильтрате.
3. У больных с синдромом резецированного кишечника и высоким нутриционным риском показано исследование уровня цитруллина сыворотки крови для определения функционального состояния оставшейся части кишечника.
4. Назначение модифицированной терапии на основе выработанного алгоритма обеспечит большую эффективность и улучшит качество жизни пациентов.
5. Своевременное диспансерное наблюдение (не менее 1 раза в год) позволяет предупредить развитие нутриционной недостаточности у больных с синдромом резецированного кишечника.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные данные по предупреждению и лечению нутриционной недостаточности у пациентов после резекции кишечника помогут избежать необоснованного применения препаратов нутриционной поддержки с одной стороны, а с другой - эффективно корректировать ранние проявления дефицита нутриентов. Новая классификация и алгоритм позволят определить стратегию ведения данных пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Осина В.А., Кузьмина Т.Н., Сильвестрова С.Ю., Петраков А.В. Энтеральное питание (ЭП) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и синдроме короткой кишки (СКК) // Одиннадцатый конгресс с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» − Москва. −2007. − С. 58 − 59.
2. Костюченко Л.Н., Мартынова А.Н., Кузьмина Т.Н. Современные направления энтеральной нутритивной коррекции оценки эффективности нутритивной терапии //Материалы X Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» − Москва. − 2008. − С. 60.
3. Костюченко Л.Н., Ручкина И.Н., Кузьмина Т.Н. Образовательная программа тематического усовершенствования по клинической нутрициологии //Материалы 11 Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» − Москва. − 2009. − С. 77.
4. **Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Ручкина И.Н. Парентеральное питание в лечении больного с синдромом короткой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009.- № 6.- С. 98-102.**
5. Костюченко Л.Н., Касьяненко В.И., Фомичева Н.В., Кузьмина Т.Н. Актуальные проблемы оказания нутритивной помощи в специализированном стационаре гастроэнтерологического профиля //Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационарозамещающих технологий», Москва. -2009.-С. 132.
6. **Костюченко Л.Н., Ручкина И.Н., Кузьмина Т.Н. Современное состояние вопросов клинической и фундаментальной нутрициологии. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2009. − № 2. − С.10 − 20.**
7. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Лычкова А.Э. Нутриционная поддержка в структуре лечения больных с синдромом короткой кишки. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. − 2010. −№ 4. − С. 17.
8. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Сильвестрова С.Ю. Коррекция нутритивного гомеостаза в отдаленные сроки после операций на тонкой кишке // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. − 2011. − Прил. № 38 − С. 137.
9. Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., Ручкина И.Н., Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н. Частота выявления недостаточности карбигидраз у больных с хроническим диарейным синдромом. // Материалы 12 съезда НОГР и 37 сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии. − Москва. − 2012. − С. 76.
10. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Сильвестрова С.Ю., Ручкина И.Н. Особенности нутритивного гомеостаза в отдаленные сроки после обширных резекций кишечника. // Тезисы 12 съезда НОГР и 37 сессии

ЦНИИ Гастроэнтерологии «Классическая и прикладная гастроэнтерология». − Москва. − 2012. − С. 83.

11. **Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Сильвестрова С.Ю., Ручкина И.Н. Нутриционная поддержка больных после обширных резекций кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2012. − № 2. − С. 25 − 29.**
12. **Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Кузьмина Т.Н. Решенные и нерешенные задачи нутриционной поддержки в хирургической гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2013. − № 2. − С.3 − 9.**
13. **Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Сильвестрова С.Ю., Ручкина И.Н. Клиническое наблюдение больного с короткой тонкой кишкой в течение пяти лет // Доктор. Ру. − 2013. − № 3 (81). − С. 71 − 74.**
14. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Сильвестрова С.Ю., Ручкина И.Н. Нутритивная поддержка больных при последствиях обширных резекций различных отделов кишечника // Современная медицинская наука. − 2013. − № 1-2. − С. 109 −115.
15. **Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н. Особенности нутритивной коррекции в позднем послеоперационном периоде у пожилых больных с последствиями сочетанной резекции кишечника. // Клиническая геронтология. − 2013. − № 3 − 4. – С. 11 − 13.**
16. **Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Сагынбаева В.Э., Кузьмина Т.Н., Подкопаев Д.В. Иммунологические критерии оценки нутриционной поддержки при язвенном колите. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2013. − № 11. − С.7 − 9.**
17. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Ручкина И.Н., Гусейнзаде М.Г., Лычкова А.Э. Роль и ценность определения функционального резерва печени для выбора тактики нутриционной поддержки при язвенном колите // Тезисы 39-ой Научной сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам». – Москва. − 2013. − С. 136 − 137.
18. Кузьмина Т.Н., Петраков А.В., Костюченко Л.Н. Сильвестрова С.Ю., Смирнова О.А. Роль цитруллина сыворотки крови в определении тактики нутритивной поддержки пациентов с последствиями обширных резекций кишечника // Тезисы 40 –ой Научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии». – Москва. − 2014. − С. 126.
19. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Петраков А.В., Смирнова О.А. Определение потребности в нутритивной коррекции у больных с последствиями резекции тонкой кишки: проблема формирования нового облика отечественной нутрициологии // Материалы 17-го конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва. − 2014. − С. 30.
20. Костюченко Л.Н., Смирнова О.А. Кузьмина Т.Н. Нутриционная поддержка после обширных резекций кишечника: новые подходы. //

Эффективная фармакотерапия гастроэнтерология. − 2014. − № 13. − С 8 − 14.

21. **Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Кузьмина Т.Н., Шумилина Д.В., Крутько Я.И. Стратегия повышения эффективности нутриционной поддержки // Фундаментальные исследования. −2014. − №10 (3). − С. 518 − 522.**
22. Кузьмина Т.Н., Петраков А.В., Костюченко Л.Н. Сильвестрова С.Ю., Смирнова О.А. Цитруллин сыворотки крови как маркер эффективности нутриционной поддержки пациентов с последствиями обширных резекций кишечника // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. − 2014. − Прил. № 5. − С. 110.
23. **Костюченко Л. Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А. Особенности нутриционной поддержки при последствиях обширных резекций тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2014. − № 4. − С. 32 − 38.**
24. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Функциональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с илеостомой в раннем послеоперационном периоде // Тезисы 41 –ой Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «Расширяя границы». – Москва. − 2015. − С. 56.
25. Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Оптимизация нутриционной коррекции у пациентов с илеостомой в раннем послеоперационном периоде // Материалы XII Съезда хирургов России, Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Ростов-на-Дону. − 2015. − С. 72.
26. Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Определение цитруллина сыворотки крови у больных язвенным колитом для выбора сред нутритивной коррекции // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. − 2015. − № 5, Т XXV. − С. 109.
27. **Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Кузьмина Т.Н., Князев О.В., Сильвестрова С.Ю., Петраков А.В., Лищинская А.А., Болдырева О.Н. Иммунологические маркеры как критерии нутриционной недостаточности у больных язвенным колитом тяжелого и осложненного течения // Фундаментальные исследования. – 2015. − №1 (9). − С. 1852 − 1857.**
28. **Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А. Роль желчных кислот в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника // CONSILIUM medicum. − 2015. − № 8 (17). – С. 62 − 65.**
29. **Кузьмина Т.Н., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Клиническое течение последствий обширной изолированной резекции тонкой кишки в позднем послеоперационном периоде // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2015. − № 8. − С. 70 − 78.**

30. Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Князев О.В., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Цитруллин сыворотки крови как маркер выбора нутриционной поддержки у пациентов с язвенным колитом. VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation., Riga. − 2015. – P. 46.
31. Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Комплексная оценка последствий изолированной резекции тонкой кишки в позднем послеоперационном периоде. Тезисы 42 –ой Научной сессии МКНЦ (ЦНИИГ) «Принципы доказательной медицины в клиническую практику». – Москва. − 2016. – С. 46.
32. **Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Смирнова О.А. Сильвестрова С.Ю. Нутритивный статус у пациентов после колэктомии // Вопросы диетологии. − 2016. – Т. 6. № 1. − С. 28 − 32.**
33. **Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Оптимизация нутриционной коррекции при последствиях резекции кишечника по поводу осложненного течения болезни Крона // Доказательная гастроэнтерология. − 2016. – Т. 5. № 1. – С. 3 − 8.**
34. **Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Сильвестрова С.Ю. Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника // CONSILIUM medicum. − 2016. − № 8 (18). − С. 101 − 104.**
35. Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Кузьмина Т.Н. Нутритивная поддержка при сочетанной травме с отрывом брыжейки кишечника. Международный форум «Хирурги против терроризма. Хирургия повреждений. Ошибки, опасности, осложнения». Сборник тезисов. г. Москва, 13-14 декабря 2016г. С. 47 − 48.
36. Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Сильвестрова С.Ю. Метаболическая активность кишечной микробиоты при синдроме короткой кишки. Сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции. Актуальные вопросы научных исследований, Иваново. – 2016. – С. 70 − 72.
37. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Петраков А.В. Особенности нутритивных нарушений при синдроме короткой кишки у пациентов с болезнью Крона. Сборник тезисов XX Юбилейного конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва. – 2016. – С. 27 − 28.
38. Сильвестрова С.Ю., Индейкина Л.Х., Кузьмина Т.Н., Парфенов А.И. Состояние микробного метаболизма в толстой кишке у больных после холецистэктомии и резекции тонкой кишки. Сборник тезисов 43-научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям». – Москва. − 2017. – С. 47 − 48.
39. Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Костюченко Л.Н., Сильвестрова С.Ю. Влияние активности кишечной микробиоты на нутриционный риск у пациентов с сочетанной резекцией кишечника. Сборник тезисов 43-

научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям». – Москва. − 2017. – С. 80.

40. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Петраков А.В. Диагностическое значение цитруллина сыворотки крови при последствиях резекции тонкой кишки различного объема и уровня. VI Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные научные исследования: Актуальные вопросы, достижения и инновации», 15 сентября 2017 г. г. Пенза. – С. 347 − 349
41. **Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Кузьмина Т.Н. Синдром короткой кишки // Терапевтический архив. – 2017. − № 89 (12). – С. 144 − 149.**
42. Кузьмина Т.Н., Костюченко Л.Н., Петраков А.В. Особенности нутритивных нарушений у пациентов с болезнью Крона после оперативного лечения. V съезд хирургов юга России с международным участием, 18-19 мая 2017г., Ростов –на –Дону. Медицинский вестник Юга России приложение № 2. – С. 252.
43. **Хатьков И. Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника - термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности // Доктор. Ру. − 2020. – Т. 19 № 7. − С. 59 − 67.**

Монографии (главы):

1) Нутритивная поддержка при последствиях операций на желудочно-кишечном тракте (под ред. Костюченко Л.Н.). Глава: Нутритивная поддержка при рецидиве воспалительных заболеваний кишечника на фоне перенесенных обширных резекций кишечника (с 69-85). Москва 2011, изд. «Миклош», с130.
2) Гастроэнтерология (под. общ. ред. Лазебника Л.Б., Щербакова Л.П.) том Хирургические болезни. Глава: Синдром короткой кишки: нутритивная поддержка при последствиях обширных резекций тонкой кишки (с 173-182); Москва 2012, изд. Специальное издательство медицинских книг, с 540.
3) Нутрициология в гастроэнтерологии (под ред. Костюченко Л.Н). Главы: Нутриционная поддержка при воспалительных заболеваниях кишечника неизвестной этиологии (315-331); Нутриционная поддержка при постколэктомическом (постколрезекционном) синдроме (373-387); Синдром короткой кишки (399-407); Нутриционная поддержка после бариатрических операций на желудочно-кишечном тракте и при нервной анорексии (407-415). Москва 2013, изд. Специальное издательство медицинских книг, с 431.
4) Национальное руководство Парентеральное и энтеральное питание (под ред. проф. М.Ш. Хубутия, проф. Т.С. Поповой, проф. А.И. Салтанова). Глава Нутритивная поддержка при последствиях обширных резекций кишечника (736-750). Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2014, с-799.

Список сокращений

АИ	- анаэробный индекс
БК	- болезнь Крона
БЭН	- белково-энергетическая недостаточность
ВЗК	- воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ИГ	- иммуноглобулины
ИМТ	- индекс массы тела
КЖСТ	- толщина кожно-жировой складки над трицепсом
КЦЖК	- короткоцепочечные жирные кислоты
КЭ	- колэктомия
ЛГКЭ	- левосторонняя гемиколэктомия
ЛПТК	- левая половина толстой кишки
МКБ	- мочекаменная болезнь
ОК	- опухоли кишечника
ОП	- окружность плеча
ОМП	- окружность мышц плеча
ПГКЭ	- правосторонняя гемиколэктомия
СББП	- спаечная болезнь брюшной полости
СИБР	- синдром избыточного бактериального роста
СКК	- синдром короткой кишки
СНВ	- синдром нарушенного всасывания
Синдром РК	- синдром резецированного кишечника
С2	- уксусная кислота
С3	- пропионовая кислота
С4	- масляная кислота
iС4	- изомасляная кислота
С5	- валериановая кислота
iС5	- изовалериановая кислота
С6	- капроновая кислота
iС6	- изокапроновая кислота
ТВБА	- тромбоз верхней брыжеечной артерии
ТЖСТ	- толщина жировой складки над трицепсом
ТПК	-травматическое повреждение кишечника
ТТР	-тонкотолстокишечная резекция (сочетанная)