

# НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

при хирургических вмешательствах  
на желудочно-кишечном тракте

Под редакцией  
Донато Франческо Алтомаре,  
Марии Терезы Ротелли

---

Перевод с английского  
под редакцией  
профессора В.В. Цвиркуна

---



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2022

---

## Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке .....	6
Предисловие к изданию на английском языке .....	7
Авторы .....	9
Список сокращений и условных обозначений .....	11
Введение .....	12
<b>Глава 1.</b> Регуляция режима питания после хирургического вмешательства и ось «кишечник—мозг». <i>Ниланьяна Тевари, Дилип Н. Лобо</i> .....	13
<b>Глава 2.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на пищеводе. <i>Пьетро Дженова, Антонио Финальди</i> .....	25
<b>Глава 3.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на желудке. <i>Донатто Франческо Алтомаре, Патриция Анкона</i> .....	39
<b>Глава 4.</b> Алиментарная поддержка после холецистэктомии. <i>Донатто Франческо Алтомаре, Мария Тереза Ротелли</i> .....	55
<b>Глава 5.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на поджелудочной железе. <i>Эмануэль Фелли, Себастио Перрино</i> .....	61
<b>Глава 6.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на тонкой кишке. <i>Донатто Франческо Алтомаре, Мария Тереза Ротелли</i> .....	76
<b>Глава 7.</b> Алиментарная поддержка у пациентов с кишечной стомой. <i>Донатто Франческо Алтомаре, Антонио Финальди</i> .....	86
<b>Глава 8.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на печени. <i>Дженнаро Мартинез, Себастио Перрино</i> .....	99
<b>Глава 9.</b> Алиментарная поддержка после бариатрических операций. <i>Дженнаро Мартинез, Себастио Перрино</i> .....	112
<b>Глава 10.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства на толстой кишке. <i>Филиппо Пуччани, Анна Д'Эугенио</i> .....	140
<b>Глава 11.</b> Алиментарная поддержка после хирургического вмешательства при проктологических заболеваниях. <i>Арканджело Пиччарьелло, Мария Тереза Ротелли</i> .....	173

---

# Глава 1

## Регуляция режима питания после хирургического вмешательства и ось «кишечник–мозг»

Ниланьяна Тевари (Nilanjana Tewari)  
и Дилип Н. Лобо (Dileep N. Lobo)

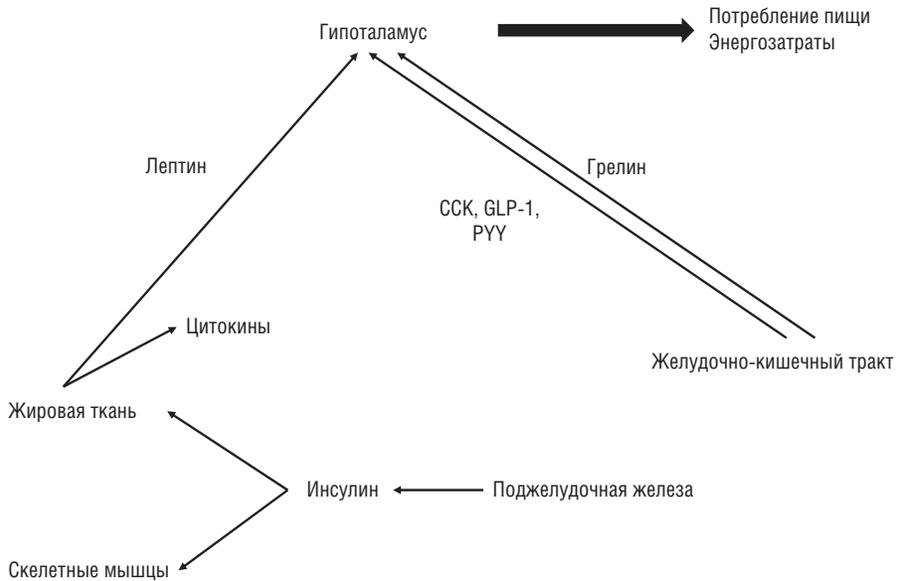
---

### 1.1. Введение

Метаболические и физиологические изменения после хирургического вмешательства хорошо изучены. Развивается преходящее физиологическое состояние нарушенной толерантности к глюкозе (или инсулинорезистентности) вместе с высвобождением гормонов стресса и медиаторов воспаления (цитокины, кортизол, катехоламины, глюкагон) [1–3]. Это ведет к ослаблению анаболических эффектов инсулина, нарушениям усвоения глюкозы периферическими тканями (например, скелетными мышцами и жировой клетчаткой) и к усилению глюконеогенеза в печени, что приводит к гипергликемии [4].

Регуляция потребления пищи, депонирования и расходования энергии для поддержания равновесного состояния основывается на сложных механизмах гомеостаза. Информация об алиментарном статусе организма и наличии питательных веществ в ЖКТ по механизмам обратной связи поступает в центральную нервную систему. Это вызывает транскрипцию и секрецию нейропептидов в гипоталамусе и стволе мозга. Гормоны, которые вырабатываются в ЖКТ или жировой ткани, могут действовать как стимуляторы или ингибиторы аппетита (рис. 1.1).

Считается, что плохой алиментарный статус чреват повышенным риском послеоперационных осложнений. Если у пациента перед госпитализацией снижено потребление пищи, у него выше вероятность послеоперационных осложнений и смерти [5]. Ряд факторов влияет на потребление пищи в послеоперационном периоде, в том числе метаболические и гормональные изменения, снижение моторики желудка и кишечника, непроходимость кишечника и боль.



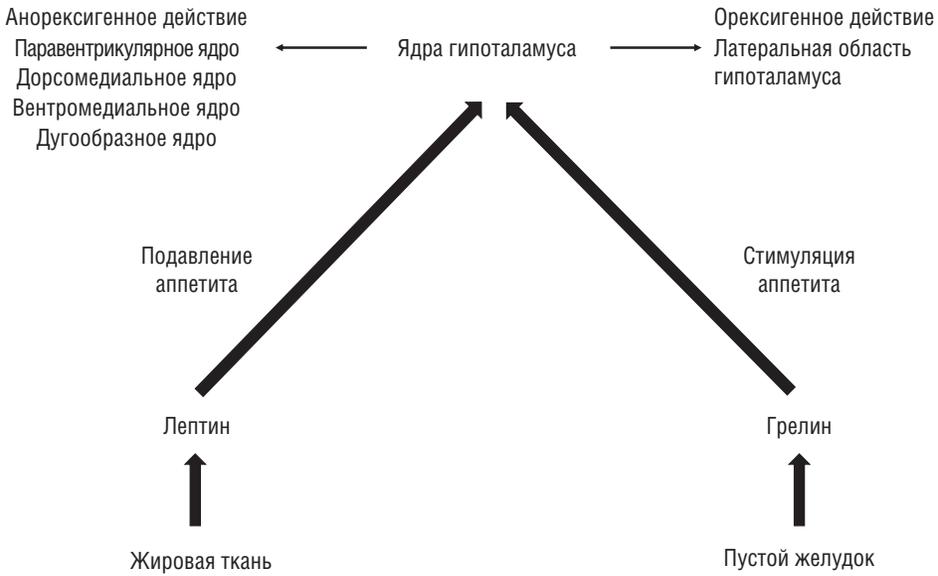
**Рис. 1.1.** Механизмы регуляции потребления пищи и оси «кишечник–мозг» (ССК — холецистокинин; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1; PYY — пептид YY)

Энергетический гомеостаз поддерживается главным образом гипоталамусом посредством нескольких связанных между собой ядер (дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро, вентромедиальное ядро, дорсомедиальное ядро и латеральное ядро) (рис. 1.2). Сигналы, поступающие из головного мозга, и гуморальные сигналы из ЖКТ регулируют начало и окончание приемов пищи. Центр регуляции аппетита расположен в дугообразном ядре гипоталамуса [6, 7].

Автономная нервная система с ее парасимпатическим и симпатическим отделами иннервирует ЖКТ. К парасимпатическому отделу относятся блуждающий и тазовый нерв, к симпатическому — чревные нервы. Ауэрбахово сплетение содержит сеть нейронов, составляющую нервную систему кишечника [8]. Рецепторы в ЖКТ передают в центральную нервную систему сигналы через афферентные нервные волокна в ответ на механические стимулы, поступающие в просвет ЖКТ питательные вещества, нейрогуморальные стимулы (например, гормоны, вырабатываемые кишечником), нейромедиаторы и нейромодуляторы, а также цитокины и модуляторы воспаления, которые синтезируются кишечной микрофлорой [9].

Хотя механическое растяжение желудка — важный механизм регуляции аппетита и потребления пищи, количество пищи, которое для этого необходимо, превышает количество пищи при типичном завтраке, обеде или ужине [10]. Активность нейронов гиппокампа и фронтоорбитальной области коры

головного мозга стимулируется растяжением желудка. Сигналы передаются через блуждающий нерв и вызывают ощущение сытости, что ведет к снижению потребления пищи [11, 12].



**Рис. 1.2.** Взаимодействие между ядрами гипоталамуса, желудочно-кишечным трактом и жировой тканью — процесс контроля потребления пищи

В ряде исследований была показана критическая роль, которую блуждающий нерв играет в реакции на химические стимулы (введение глюкозы в желудок), висцеральные механические стимулы (растяжение желудка) и гормональные сигналы, например от лептина и грелина. В одном таком исследовании использовали функциональную магнитно-резонансную томографию, чтобы изучить активацию переднего мозга при введении в желудок крысам, которым проводили полную поддиафрагмальную ваготомию, глюкозы или однозамещенного глутамата натрия, после чего их сравнивали с данными контрольных животных [13].

Есть данные недавних исследований, свидетельствующие о том, что на потребление энергии влияют как объем, так и характер съеденной пищи. Например, белки насыщают лучше, чем жиры или углеводы. Перистальтика комплекса «антральный отдел — привратник — двенадцатиперстная кишка (ДПК)» также играет роль в регуляции потребления энергии. Исследование у худых мужчин показало, что введение белка в ДПК приводит к подавлению перистальтики антрального отдела, стимуляции сокращения сфинктерных мышц привратника и подавлению потребления энергии. Концентрации холецистокинина (ССК) и GLP-1 в плазме были прямо связаны с введенным количеством белка [14]. После операции на потребление пищи влияют до-

полнительные факторы, такие как эвакуация содержимого желудка и паралитическая кишечная непроходимость, значимость которых определяют дальнейшие исследования.

## 1.2. Лептин

Гормон лептин массой 16 кДа влияет на аппетит, чувство голода и метаболизм. Ген ожирения, кодирующий лептин, был впервые идентифицирован посредством позиционного картирования у мышей *ob/ob* в 1994 г. [15]. Концентрация лептина в крови пропорциональна общему количеству жировой ткани в организме, и он синтезируется главным образом белой жировой тканью. В дугообразном ядре гипоталамуса наблюдается высокая экспрессия рецепторов лептина. При связывании лептина с рецепторами происходит индукция сигнального белка янус-киназы-2 и подавление активности АМПК [активируемая аденозинмонофосфатом протеинкиназа, adenosine monophosphate (AMP) activated protein kinase]. Уровни лептина в крови демонстрируют суточные колебания с максимальным уровнем ночью [16]. Лептин оказывает свое подавляющее аппетит действие через дугообразное ядро, где он ингибирует нейроны, содержащие нейропептид Y/агутисвязанный пептид (NPY/AgRP), и активирует нейроны, содержащие проопиомеланокортин (proopiomelanocortin), регулируемый кокаином и амфетамином транскрипт (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) (POMC/CART), способствуя возрастанию расхода энергии и снижению потребления пищи. Лептин вырабатывается также клетками эпителия желудка и усиливает сигналы насыщения от ЖКТ, например те, что опосредуются ССК [17].

Терапия лептином помогала снизить потребление пищи, а значит, и массу тела в исследовании у мышей с алиментарным ожирением [18]. В сходном обсервационном исследовании у человека, где изучалась связь между потреблением питательных веществ и концентрацией лептина в сыворотке, была показана обратная корреляция между концентрацией лептина и потреблением пищи у людей с ожирением [индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>]; однако не было обнаружено связи между уровнем лептина и общим потреблением пищи при ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> [19]. Именно поэтому было выдвинуто предположение, что лептин может подавлять аппетит при наличии ожирения. Однако его влияние на калорийность рациона у худых людей и при наличии избыточной массы тела остается неясным. При ожирении наблюдается дефицит лептина, поскольку гормон влияет на контроль аппетита и массу тела. Однако некоторые данные говорят о возрастании концентраций

лептина при ожирении, что ведет к так называемой резистентности к лептину. С учетом этого введение лептина в целях снижения массы тела людям с ожирением оказалось неэффективным. Роль лептина в контроле потребления пищи требует дальнейшего изучения.

---

## 1.3. Грелин

Грелин использует гипоталамус для влияния на различные области головного мозга, участвующие в регуляции аппетита и потребления пищи, включая вентральную область покрышки, прилежащее ядро, миндалевидное тело и гиппокамп. Этот гормон регулирует активность и организацию синаптического входа дофаминовых нейронов среднего мозга, возбуждая аппетит. У грызунов он действует через рецептор стимулятора секреции гормона роста (GHS-R), увеличивая потребление пищи, и было показано, что он стимулирует потребление пищи у человека.

Грелин влияет также на гомеостаз глюкозы со снижением секреции инсулина после внутривенного введения грелина, однако чувствительность к инсулину у человека не меняется. У грызунов центральное и периферическое введение грелина вызывает увеличение потребления корма, а также возрастание массы тела вместе со значительным снижением утилизации жиров. Рецептор грелина GHSR1a демонстрирует заметную конститутивную сигнальную активность, поэтому блокирование классическими агонистами не может полностью подавить сигнальный путь грелина. В связи с этим центральное введение производного вещества P, обратного агониста рецепторов грелина, приводило к снижению потребления пищи и массы тела, что уменьшало экспрессию NPY в гипоталамусе.

Грелин вырабатывают D1-клетки дна желудка, проксимальная часть тонкой кишки и эILON-клетки поджелудочной железы (ПЖ). Это единственный возбуждающий аппетит гормон ЖКТ, и было показано, что он увеличивает потребление пищи у человека. Он помогает снизить секрецию инсулина и усиливает перистальтику ЖКТ. Показано, что он регулирует краткосрочный контроль насыщения и участвует в долгосрочной регуляции массы тела. В исследовании у крыс введение грелина усиливало перистальтику желудка и вызывало возбуждение нейронов боковой перегородки [20]. Разработаны агонисты пути грелина, такие как антагонисты рецептора стимулятора секреции гормона роста (GHR-P6, JMV 2959, YIL-781 и YIL-870), аналог грелина BIM-28163, который связывается с рецептором GHS-1a, но не активирует его, и агонист рецепторов грелина GSK1614343. У мышей ряд агонистов грелина повышал аппетит [21]. В одном исследовании у 25 пациентов, которым проводилась эзофагэктомия по поводу рака пищевода, концентрации

грелина в крови на 7-й день после операции были на 38,7% ниже, чем до операции. Через 36–80 мес после операции уровни грелина в плазме возвратились к значениям до операции. На ранних сроках (6–24 мес) после операции наблюдалась корреляция между снижением ИМТ после операции и снижением уровня грелина в плазме, но через 36 мес этого эффекта уже не было [22]. В другом исследовании шестнадцати взрослых с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ  $29,8 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup>), которые получали изокалорийное питание с различным содержанием жиров и углеводов, концентрации грелина были связаны с голодом, согласно субъективным оценкам аппетита и потреблению пищи [23]. Еще в одном исследовании изучали инфузии грелина в послеоперационном периоде после открытого колоректального вмешательства, и было показано ускорение эвакуации содержимого желудка [24], что дает возможность предположить, что агонисты грелина могут обладать терапевтическим потенциалом на ранних стадиях восстановления орального питания и при борьбе с динамической послеоперационной кишечной непроходимостью.

---

## 1.4. Инсулин

Во всех частях головного мозга имеются инсулиновые рецепторы, особенно в ядрах гипоталамуса, которые влияют на регуляцию потребления пищи. Было показано наличие связей между повышенными концентрациями инсулина в плазме и изменениями активности мозга (передняя поясная кора, фронтоорбитальная кора, сенсомоторная кора, гипоталамус). В экспериментах на грызунах и бабуинах было показано, что инсулин подавляет аппетит при центральном введении [25].

Как и лептин, инсулин, как полагают, играет липостатическую роль, и увеличение количества жировой ткани связано с состоянием инсулинорезистентности [26]. В исследовании, посвященном влиянию введения инсулина на потребление пищи, две группы крыс получали рацион с высоким содержанием жиров для достижения алиментарного ожирения или же рацион с низким содержанием жиров. Половину крыс из группы рациона с высоким содержанием жиров перевели через 22 нед на рацион с низким содержанием жиров. После этого центрально вводили инсулин (напрямую в третий желудочек), и это было связано со снижением потребления пищи и снижением массы тела в группе рациона с низким содержанием жиров и в группе крыс, которых перевели с рациона с высоким содержанием жиров на рацион с низким содержанием жиров, но не у крыс, все время получавших рацион с высоким содержанием жиров. Таким образом, введение инсулина сопровождалось снижением потребления пищи, но этого не наблюдалось у крыс с ожирением

[27]. Введение углеводов до хирургического вмешательства сохраняло барьерную функцию кишечника и вело к повышению потребления пищи в модели кишечной ишемии-реперфузии у крыс. Повышение потребления пищи, как полагают, было связано с сохранностью целостности кишечника и/или ослаблением инсулинорезистентности [28]. В исследованиях, посвященных контролю пищевого поведения при его расстройствах, неизменно отмечается, что лептин, инсулин и грелин имеют определенное значение. Все эти гормоны связаны с долгосрочным энергетическим статусом, но есть также ряд других гормонов ЖКТ, например холецистокинин (ССК), GLP-1, панкреатический полипептид (PP), амилин и PYY, которые, как полагают, тоже играют важную роль в стимуляции и прекращении приема пищи.

---

## 1.5. Цитокины

Секреция таких цитокинов, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-6, вызывает воспалительный ответ, характерный для послеоперационного периода [29]. Было показано наличие связи между рядом цитокинов и регуляцией потребления пищи, и это может быть важно в послеоперационном периоде. В перекрестном исследовании у мужчин-японцев было показано, что более высокие концентрации интерлейкина-1b в крови способствовали более частому приему пищи [30]. В другом исследовании у мужчин-японцев концентрации интерлейкина-1b и интерлейкина-6 в плазме были положительно связаны друг с другом согласно непрямой оценке посредством гомеостатической модели [31]. Цитокин MIC-1/GDF15, принадлежащий семейству опухолевых факторов роста, изучали у мышей с делецией соответствующего гена. У мышей, лишенных гена MIC-1/GDF15, была больше масса тела и больше количество жировой ткани, что говорит об увеличении спонтанного потребления пищи. Введение рекомбинантного человеческого MIC-1/GDF15 приводило к возрастанию его уровня в сыворотке этих мышей до уровня, соответствующего норме у человека, при этом снижались потребление пищи и масса тела. Эти результаты свидетельствуют о связи между MIC-1/GDF15 и физиологической регуляцией аппетита и запасаения энергии [32].

---

## 1.6. Кишечная микрофлора

Кишечная микрофлора и желчные кислоты регулируют энергетический метаболизм, что показано в целом ряде исследований. Они оказывают положительное действие при бариатрических операциях. Полагают, что они воздействуют на метаболизм через сложную коммуникационную сеть, влияющую

на блуждающий нерв и нейроэндокринные пути [33]. Есть данные о том, что у людей с ожирением имеются отличия в составе кишечной микрофлоры, который может меняться в ответ на изменения в калорийности рациона и соотношении основных питательных веществ [34]. В недавней работе показано, что бариатрические операции связаны с возрастанием разнообразия микрофлоры и изменением ее состава — после шунтирования желудка с гастроэюноанастомозом по Ру (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) у человека и после рукавной резекции желудка и шунтирования с гастроэюноанастомозом по Ру у грызунов [35]. Было показано также, что колонизация безмикробных мышей фекальным материалом мышей, которым проводили шунтирование желудка, приводит к снижению массы тела и жировой ткани [36]. Это поддерживает гипотезу о том, что микрофлора кишечника после RYGB может оказывать прямое влияние на метаболизм организма хозяина. В недавнем исследовании оценивали также состав и метаболиты микрофлоры кала людей с нормальной массой тела и у пациентов с крайней степенью ожирения перед бариатрической операцией, а также после RYGB или лапароскопического бандажирования желудка (laparoscopic adjustable gastric band, LAGB). Показано, что имелись статистически значимые различия в фекальном микробиоме и метаболоме между пациентами, которым проводилось RYGB и LAGB, по сравнению с участниками исследования с нормальной массой тела и ожирением. Поскольку две бариатрические процедуры анатомически отличны друг от друга, ожидается, что исходы будут лучше выражены после шунтирования желудка, чем после LAGB [37].

---

## 1.7. Метаболическая хирургия

Как уже отмечалось, регуляция аппетита включает взаимодействия между питательными веществами, секретируемыми в ЖКТ гормонами (такими как PYY и GLP-1) и головным мозгом. Эти гормоны, которые секретируются в ответ на растяжение желудка, переваривание пищи и нейронные сигналы, регулируют чувство насыщения, снижая возбуждающие аппетит сигналы гипоталамуса и усиливая сигналы, подавляющие аппетит. Они участвуют также в механизмах обратной связи в ЖКТ, способствуя длительному растяжению желудка, что повышает чувство насыщения между приемами пищи. У здоровых людей эти механизмы облегчают контроль потребления пищи и ее прохождение по ЖКТ [38]. По данным многочисленных исследований, сниженная базальная и после приема пищи концентрация PYY и GLP-1 у людей с ожирением по сравнению с худыми людьми приводит к снижению чувству насыщения, увеличению потребления пищи и возрастанию ожирения. Метаболическая (бариатрическая) хирургия все еще является самым эффективным вмешательством при ожирении, приводящим к устойчивому

длительному снижению массы тела, уменьшению сопутствующих ожирению осложнений и возрастанию ожидаемой продолжительности жизни [39]. Такие вмешательства, как RYGB (при котором проводится шунтирование желудка и проксимальной части тонкой кишки с увеличением доставки питательных веществ в ее дистальную часть) и рукавная резекция желудка (удаление 80–90% желудка, что ведет к быстрой эвакуации желудочного содержимого), приводят к снижению массы тела в долгосрочной перспективе на 50–70%. Влияние RYGB на метаболизм и снижение аппетита становится явным уже через несколько дней после операции, до значимого снижения массы тела, что дает ценную информацию о том, как ЖКТ регулирует потребление пищи. Возрастание уровней GLP-1 и PYY является одним из механизмов, посредством которых RYGB вызывает снижение массы тела [40]. Недавно было показано, что в первые 2 нед после RYGB, независимо от ограничения калорийности рациона, отмечается возрастание выброса GLP-1 и PYY после еды. В недавнем рандомизированном исследовании было показано, что постпрандиальное возрастание уровней GLP-1, PYY и инсулина может быть еще выше, с выраженным снижением концентраций грелина при проведении одновременно с RYGB резекции дна желудка (по сравнению со стандартной RYGB, при которой дно желудка не трогают) [41]. В недавнем исследовании были показаны изменения в уровнях гормонов ЖКТ у человека после рукавной резекции желудка. Интереснее всего, что наблюдалось значительное снижение концентраций как натошак, так и после еды грелина, амилина и лептина и значительное возрастание концентраций после еды PYY и GLP-1. Это дает возможность предположить, что снижение массы тела после рукавной резекции желудка было связано не только с ограничением поступления пищи, но и с положительными гормональными эффектами [42]. Результаты исследований у грызунов и человека свидетельствуют о более широкой роли центральной экспрессии PYY и центрального сигнального пути меланокортина (через рецептор меланокортина-4) в регуляции энергетического баланса после RYGB и, следовательно, в снижении массы тела [43, 44]. В другом недавнем функциональном исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии были показаны изменения нейронного ответа на пищевые стимулы после RYGB со снижением активации головного мозга после операции в ответ на пищевые стимулы с высокой калорийностью по сравнению с низкой калорийностью [45]. Однако после рукавной резекции желудка таких изменений нейронного ответа не наблюдалось. Это было показано в исследовании у грызунов, где животные, которым выполняли рукавную резекцию желудка, сохраняли свои пищевые предпочтения [46]. После RYGB нормализовалось патофизиологическое состояние устойчивости к лептину, характеризующее лиц с ожирением [47]. Отмечалась также значительная корреляция между экспрессией генов лептина и адипонектина в висцеральной жировой клетчатке. В этом исследовании был предложен другой потенциальный механизм регуляции потребления пищи, поскольку