

# Особенности нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде после расширенных реконструктивно-пластических операций в урологии

## Different aspects of nutritive support in early postoperative period after the extended reconstructive-plastic surgery in urology

R.A. Sharipov, V.N. Pavlov

In this article we report on the possibilities of the nutritive support optimization in early postoperative period in patients after extended reconstructive-plastic operations in urology by means of the estimation of biochemical parameters of blood and microcirculation state using laser Doppler flowmetry.

**Aim of the study:** to estimate clinical efficacy of the nutritive support with early introduction of the lipids in patients with bladder cancer after radical cystectomy with one-step ileocystoplasty.

**Design of the study:** prospective controlled randomized single-center study. Randomization was made using non-transparent envelopes with the proportion 1:1. This study was conducted in the period from 30.01.2010 to 28.02.2011. Inclusion criteria were: age more than 18 years; bladder cancer T2-4N0-1M0 stude ileocystoplasty at time of radical cystectomy.

**End points:** length of the stay in the intensive care unit, dynamics of the blood proteins (total protein, albumin), associated with the elements of cell immunity (leukocytes, lymphocytes), clinical signs of the syndrome of the systemic inflammatory response (SIRS), C-reactive protein level (CRP), pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) levels.

Inclusion criteria were fulfilled by 28 patients, who were operated in urology clinic of the Bashkortostan State Medical University.

It was denoted, that early balanced nutritive support with inclusion of the lipid preparations led to the decrease in the overall severity state of the patient and in the duration of the clinical signs of SIRS, to the improvement of the nutritive status and capillary blood flow in the area of the operative wounds, accelerating the reparative processes in the damaged tissues.

Р.А. Шарипов, В.Н. Павлов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
Минздрава России

**Р**адикальная цистэктомия с одно-моментной илеоцистопластикой является одной из тех расширенных реконструктивно-пластических урологических операций, которые способны индуцировать развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [1]. При длительном и затяжном течении ССВО стресс-реакция сопровождается иммуно-депрессией, истощением энергетических запасов организма и развитием полиорганной недостаточности [2]. Постагрессивная реакция при комбинированных операциях на органах брюшной полости и малого таза – это не только совокупность нарушений в белковом и энергетическом обмене, но и сложнейшая дисрегуляторная патологическая ситуация, при которой происходят существенные изменения в системе кислородного транспорта, органной энергетики и перфузии, ассоциированных с нарушениями тканевой микроциркуляции [3,4]. Принципиальными направлениями лечения таких пациентов, наряду с контролем за состоянием очага воспаления, антибактериальной терапией и обеспечением адекватного транспорта кислорода, является поддержание необходимого белково-энергетического обмена [5,6]. Известно, что состояние нутритивного статуса является одним из ведущих факторов, определяющих выживаемость и качество жизни пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) [5,7]. Данная категория пациентов требует комплексной нутритивной поддержки в виде энтерального и парентерального питания. Причем, как правило, парентеральный ее компонент осуществляется в раннем послеоперационном периоде. Немаловажным компонентом стартового этапа парентерального пита-

ния является способность препарата оптимально обеспечить энергетические и пластические потребности пациентов [3].

**Целью** нашего исследования явилась оценка клинической эффективности нутритивной поддержки с ранним введением липидов у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Дизайн исследования:*

- проспективное контролируемое, рандомизированное одноцентровое исследование. Рандомизация осуществлялась методом непрозрачных конвертов в соотношении 1:1. Сроки исследования – 30.01.2010г. – 28.02.2011г.

*Критерии включения:*

- возраст более 18 лет;
- рак мочевого пузыря T2-4 N0-N1 M0.
- проведение илеоцистопластики по Штудеру с одномоментной радикальной цистэктомией.

*Конечные точки:*

- окончание лечения в ОИТ.

*Исучаемые параметры:*

- белковый состав крови (общий белок и альбумин), ассоциированный с элементами клеточного иммунитета (лейкоциты и лимфоциты);

- клинические признаки ССВО: уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNFα), интерлейкина-6 (IL-6), прокальцитонина (ПКТ).

*Протокол нутритивной поддержки:*

- полное парентеральное питание в первые двое суток послеоперационного периода, с третьих суток интенсивной терапии подключение энтерального зон-

дового питания («Нутрикомп стандарт», В.Враун.Австрия).

Критериям включения соответствовало 28 пациентов, прооперированных в клинике урологии Башкирского государственного медицинского университета. Средний возраст больных составил 59,1±7,8 лет. 18 больным (основная группа) парентеральное питание осуществлялось препаратом «Нутрифлекс 48/150 липид», В.Враун, Австрия в дозе 30-35 мл/кг, со скоростью 150-200 мл/час, что позволяло восполнять суточную потребность в энергии, незаменимых жирных кислотах, аминокислотах и электролитах. 10 больным (контрольная группа) потребность в энергии, аминокислотах восполнялась глюкозо-солевыми растворами и раствором аминокислот «Аминоплазмаль» 10%, В.Враун (Австрия) в средней дозе 20 мл/кг, со скоростью 150-200 мл/час. Парентеральное питание проводилось с первых суток послеоперационного периода. Пациентам осуществлялась сопоставимая послеоперационная интенсивная терапия, однотипное анестезиологическое обеспечение и продленная эпидуральная анестезия в интра- и послеоперационном периоде. Летальных случаев не было.

Уровень С-реактивного белка (CRP) в крови определялся латексными экспресс-тестами фирмы «Humateх CRP» (Германия). Концентрацию провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-α (TNFα) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови диагностировали с помощью иммуноферментных тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск). Содержание прокальцитонина (ПКТ) в свежей сыворотке крови определяли с помощью полуколичественных тест-систем BRAHMS PCT-Q (Германия).

Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии «Лазерным анализатором капиллярного кровотока ЛАКК-01» по стандартной методике [8]. Измерение микроциркуляции апоневроза выполнялось между кожными швами, на всем протяжении послеоперационной раны, отступая 1,5 и 3 см от края при равном давлении зонда на исследуемую структуру. Длительность измерения с одной точки составляла 3 минуты. Измерение микроциркуляции производили в течение всего послеоперационного периода. Замеры осуществлялись путем проведения стерильного световода между края-

ми раны до появления устойчивого сигнала [8]. Рассчитывались следующие показатели: М – среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции (измеряется в перфузионных единицах); δ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови М; величина Kv (коэффициент вариации, %). Исследование проводилось в операционном поле. Изменение М характеризует повышение или снижение перфузии. Параметр δ отражает временную изменчивость перфузии и среднюю модуляцию кровотока в микроциркуляторном русле, которая происходит при временном изменении просвета сосудов. Чем выше δ, тем более глубокая модуляция. Увеличение величины Kv отражает улучшение состояния микроциркуляции [8].

Достоверность различий между независимыми выборками вычисляли с помощью U-критерия Манн-Уитни. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных отмечалась удовлетворительная переносимость препаратов для парентерального питания. Аллерги-

ческих реакций на введение раствора аминокислот в ходе всего исследования выявлено не было. Результаты позволили заключить, что послеоперационный период сопровождался развитием лейкоцитоза, лимфопении и относительной гипопроотеинемии. В динамике отмечалось постепенное восстановление числа лимфоцитов и уровня альбумина плазмы крови. Причем уровень последнего к седьмым суткам лечения оказался достоверно выше в основной группе больных (табл.1).

Максимальная выраженность ССВО (3 симптома из 4) отмечалась в первые сутки послеоперационного периода. Однако у пациентов основной группы длительность течения ССВО составила двое суток, а у больных контрольной группы – трое суток. Сравнительный межгрупповой анализ динамики характера системного воспалительного ответа представлен в таблице 2. Выявлено, что в послеоперационном периоде отмечается постепенное восстановление показателей термометрии, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), уровня лейкоцитов крови. Причем уровень температуры уже ко вторым суткам лечения, а ЧСС к третьим суткам оказались достоверно ниже в основной группе.

**Таблица 1. Сравнительный анализ показателей крови у больных в исследуемых группах**

Показатели	Группы	Исходно	2 сутки	4 сутки	7 сутки
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Основная	7,1±1,05	11,88±3,87	9,3±2,7	8,2±0,1
	Контрольная	7,8±1,80	12,00±5,71	11,9±3,8	9,9±1,2
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Основная	2,6±0,05	1,0±0,1	1,1±0,1	2,3±0,1
	Контрольная	2,7±0,06	1,0±0,1	1,0±0,1	1,4±0,1
Общий белок, г/л	Основная	66,1±0,2	58,2±1,2	60,8±1,1	63,6±2,1
	Контрольная	66,0±0,3	56,5±1,5	57,5±1,1	60,5±1,4
Альбумин, г/л	Основная	34,9±0,3	30,7±0,5	31,7±0,2	36,7±0,4*
	Контрольная	34,4±0,1	29,4±0,6	30,4±0,1	32,4±0,3

\*межгрупповые различия с уровнем статистической значимости p<0,05

**Таблица 2. Сравнительный анализ клинических признаков ССВО у больных в исследуемых группах**

Показатели	Группы	Исходно	1 сутки	2 сутки	3 сутки	3 сутки
Температура °С	Основная	36,68±0,39	38,21±0,49	37,20±0,27	37,05±0,29	36,83±0,13
	Контроль	36,67±0,38	38,29±0,60	37,82±0,23	37,83±0,24	37,17±0,12
	P	0,90	0,71	0,04*	0,03*	0,01*
ЧСС в мин.	Основная	74,29±13,35	96,35±9,18	88,29±3,10	86,23±6,21	77,00±7,22
	Контроль	72,10±12,83	98,80±9,97	95,40±2,54	90,60±4,13	84,80±8,66
	P	0,67	0,52	0,021*	0,37	0,018*
ЧД в мин.	Основная	18,94±2,10	21,23±2,70	20,76±2,01	19,05±1,51	18,58±1,62
	Контроль	18,90±2,23	21,80±2,97	21,00±2,35	20,40±1,83	19,80±1,31
	P	0,96	0,61	0,78	0,5	0,56
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Основная	7,1±1,05	12,65±7,57	11,88±3,87	10,24±4,03	9,30±2,66
	Контроль	7,8±1,08	12,53±8,15	12,00±5,71	11,91±3,57	10,46±3,04
	P	0,54	0,72	0,34	0,18	0,30

\*межгрупповые различия с уровнем статистической значимости p<0,05

Таблица 3. Динамика уровня медиаторов воспаления у больных в исследуемых группах

Показатели	Группы	2 сутки	4 сутки
CRP мг/л	Основная	114,76±50,18	71,41±21,88
	Контрольная	149,60±42,48	91,60±11,19
	P	0,07	0,052
TNFα пг/мл	Основная	145,05±25,10	71,41±17,62
	Контрольная	147,30±24,15	80,60±17,44
	P	0,82	0,20
IL-6 пг/мл	Основная	66,52±12,33	31,88±9,49
	Контрольная	76,40±13,40	38,00±10,44
	P	0,06	0,13

Таблица 4. Сравнительный анализ уровней прокальцитонина у больных в исследуемых группах

Уровни ПКТ	Группы	2 сутки, n (%)	4 сутки, n (%)
< 0,5 нг/мл	Основная	11 (61,1%)	14 (77,7%)
	Контрольная	6 (60,0%)	6 (60,0%)
≥ 0,5 – < 2 нг/мл	Основная	6 (33,3%)	4 (22,2%)
	Контрольная	2 (20,0%)	3 (30,0%)
≥ 2 – < 10 нг/мл	Основная	1 (5,5%)	0
	Контрольная	2 (20,0%)	1 (10,0%)

Таблица 5. Состояние капиллярного кровотока в области дна раны на уровне апоневроза у больных в исследуемых группах

Показатель	Сроки исследования			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Контрольная группа (n=10)				
<b>M (ед)</b>	4,84±1,2	9,75±2,5	9,85±0,7	10,85±0,7
<b>σ (ед)</b>	1,78±0,7	2,28±0,5	2,40±0,6	2,65±0,6
<b>Kv</b>	17,61±3,8	18,61±3,4	17,72±3,7	19,89±3,3
Основная группа (n=18)				
<b>M (ед)</b>	5,16±0,7	10,42±0,6	10,55±0,7	13,87±0,5*
<b>σ (ед)</b>	1,79±0,8	1,94±0,4	1,87±0,6	1,93±0,6
<b>Kv</b>	18,93±1,9	18,09±2,0	27,14±3,7*	29,67±3,9*

\*уровень статистической значимости межгрупповых различий p &lt; 0,05

Таблица 6. Сравнительная характеристика динамики заживления раны у больных в исследуемых группах на 7 сутки лечения

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Отек краев раны	++	+
Гиперемия тканей	++	+
Промокание повязки	++	-
Отделяемое по дренажу (мл)	200-300мл	150-300мл
Бактериальная обсемененность раны неспецифической микрофлорой % (положительных посевов)	73,9	62,5
Количество белка в экссудате (г/л)	42,26±0,47	31,16±0,51
Температура тканей вокруг раны (°C)	34,6±0,07	33,3±0,05

больных. Это может свидетельствовать о более выраженной системной воспалительной реакции у пациентов контрольной группы.

Послеоперационный период сопровождался ростом уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, особенно в контрольной группе (табл. 3). Соответственно, в динамике, отмечалось их снижение к 4-м суткам интенсивной терапии.

То есть, нами выявлены однопавленные тренды изменений степени выраженности синдрома системного воспалительного ответа и содержания медиаторов воспаления у исследуемых больных.

Распределение пациентов в зависимости от уровня прокальцитонина (ПКТ) представлено в таблице 4.

Отмечено, что нормальный уровень ПКТ на вторые сутки после операции выявлен у 17 из 28 пациентов. У 8 пациентов отмечалось клинически незначимое увеличение его содержания. И только у трех исследуемых больных уровень ПКТ превышал 2 нг/мл. Как в контрольной, так и основной группе отмечалось практически равное число больных с содержанием ПКТ более 0,5 нг/мл (4 из 10 пациентов, 7 из 18 соответственно). К 4-м суткам интенсивной терапии соотношение составило 4/10 и 4/18 соответственно, причем у одного пациента контрольной группы содержание ПКТ превышало 2 нг/мл.

Состояние капиллярного кровотока в области дна раны на уровне апоневроза у исследуемых больных отражено в таблице 5.

При исследовании микроциркуляции у больных контрольной и основной групп отмечается улучшение ее показателей, с течением времени после оперативного вмешательства. Амплитудно-частотный спектр указывает на стагическую форму микроциркуляции [8].

Показатели микроциркуляции у пациентов основной группы, начиная с пятых суток интенсивной терапии, улучшаются более быстрыми темпами (Kv) со статистически значимым ростом перфузии (M) и тенденцией к уменьшению амплитуды колебаний кровотока (σ).

Клиническая характеристика состояния послеоперационных ран представлена в таблице 6.

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной тенден-

ции к заживлению послеоперационных ран в основной группе больных.

В то же время, нами не было отмечено различий в длительности пребывания исследуемых больных в ОИТ (соответственно 6,8+0,4 суток и 7,0+0,3 суток).

Таким образом, у пациентов, получавших раннее сбалансированное парентеральное питание, включающее липидные компоненты, восполняющее суточную потребность в энергии, незаменимых жирных кислотах, аминокислотах и

электролитах, отмечено более благоприятное течение послеоперационного периода. По нашему мнению, это связано с более эффективной компенсацией системной воспалительной реакции.

Одним из подтверждений этому, является более раннее восстановление уровня альбумина крови и меньшая степень микроциркуляторных нарушений в области ран, даже при сопоставимом содержании провоспалительных цитокинов и CRP в плазме крови пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ранней сбалансированной нутритивной поддержки с включением липидных компонентов, начиная с первых суток после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой, способствует уменьшению тяжести и длительности клинических проявлений системного воспалительного ответа, улучшает нутритивный статус и капиллярный кровоток в области послеоперационных ран, ускоряя репаративные процессы в поврежденных тканях. ■

### Резюме:

В статье приведены возможности оптимизации нутритивной поддержки, в раннем послеоперационном периоде у больных после расширенных реконструктивно-пластических операций в урологии путем оценки биохимических показателей крови и микроциркуляции с использованием лазерной доплеровской флоуметрии.

Цель исследования: оценка клинической эффективности нутритивной поддержки с ранним введением липидов у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии с одномоментной илеоцистопластикой.

Дизайн исследования: проспективное контролируемое, рандомизированное одноцентровое исследование. Рандомизация осуществлялась методом непрозрачных конвертов в соотношении 1:1. Сроки исследования с 30.01.2010 по 28.02.2011 года.

Критерии включения: возраст более 18 лет; рак мочевого пузыря T2-4 N0-N1 M0; проведение илеоцистопластики по Штудеру с одномоментной радикальной цистэктомией.

Конечные точки: окончание лечения в ОИТ, динамика изменений белкового состава крови (общего белка и альбумина), ассоциированных с элементами клеточного иммунитета (лейкоциты и лимфоциты), клинических признаков ССВО, уровня С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), прокальцитонина).

Критериям включения соответствовало 28 пациентов, прооперированных в клинике урологии Башкирского государственного медицинского университета.

Отмечено, что ранняя, сбалансированная нутритивная поддержка с включением липидных компонентов, способствует уменьшению тяжести и длительности клинических проявлений системного воспалительного ответа, улучшает нутритивный статус и капиллярный кровоток в области послеоперационных ран, ускоряя репаративные процессы в поврежденных тканях.

**Ключевые слова:** реконструктивно-пластические операции в урологии, нутритивная поддержка, синдром системного воспалительного ответа, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

**Key words:** reconstructive plastic surgery in urology, nutritional support, systemic inflammatory response syndrome, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

## ЛИТЕРАТУРА

- Burkhard F, Studer U. Orthotopic bladder substitution. // Curr Opin Urol. 2000. Vol. 10, N 4. P. 343-349.
- Ивашенко В.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С., Никонова Л.М., Казаченко А.В. Стресс и синдром системного воспалительного ответа. // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 4. С. 20-24.
- Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем. // Интенсивная терапия. 2005. №1. С.15-20.
- Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? // Amer J Clin Nutr. 2001. Vol.74, N 2. P.160-163.
- Попова Т.С., Шестопапов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести. 2002. 320 с.
- Lavery GG, Glover P. The metabolic and nutritional response to critical illness. // Curr Opin Crit Care. 2000. Vol. 6, N 4. P. 233-238.
- Обухова О.А. Особенности нутритивной поддержки в лечении онкологических больных. // Клиническое питание в онкологии. Сборник протоколов заседаний Московского онкологического общества. М. 2005. С. 4-6.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина. 2005. 256 с.