

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СВЕТЕ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПИЩЕВОДЕ

[И. В. Беркасова^{1,2}, Е. И. Верещагин¹, В. А. Валеева¹, Ю. В. Чикинев^{1,2}, Е. А. Дробязгин^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
(г. Новосибирск)

У пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода на фоне исходной нутритивной недостаточности алиментарного характера и повышенной потребности вследствие основного заболевания развивается дисбаланс микроэлементов, в частности цинка и меди. Динамика интерлейкинов указывает на возможную функциональную недостаточность лимфоцитов, что косвенно свидетельствует о дисфункции иммунной системы у этих больных. Выявленные изменения позволяют сделать заключение о целесообразности включения в программу питательной поддержки иммунных энтеральных смесей.

Ключевые слова: ахалазия пищевода, рубцовое сужение пищевода после химического ожога, нутритивная поддержка при пластике пищевода, микроэлементы при болезнях пищевода, цитокины при пластике пищевода.

Беркасова Инесса Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: ness-24@yandex.ru

Верещагин Евгений Иванович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vereschagin.evgeny@yandex.ru

Валеева Влада Арнольдовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: vavaleeva@mail.ru

Чикинев Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», заведующий отделением торакальной хирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», рабочий телефон: 8 (383) 346-30-66, e-mail: chikinev@inbox.ru

Дробязгин Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной и детской хирургии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», рабочий телефон: 8 (383) 346-30-66, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Введение. Оценка состояния питания у пациентов с заболеваниями пищевода, в частности при ахалазии пищевода и рубцовом сужении пищевода после химического ожога, является одной из ключевых проблем и рассматривается наряду с показателями функций жизненно важных органов и общеклинических исследований [4, 7].

Согласно рекомендации ESPEN по энтеральному питанию, нутритивная поддержка определяется как важнейший компонент полноценного периоперационного лечения пациентов при хирургических вмешательствах, включая трансплантацию органов [4, 7]. Для пациентов с рубцовым сужением пищевода после химического ожога или ахалазией пищевода характерны изменения нутритивного статуса алиментарного характера, в том числе и для микроэлементного состава. Нутритивная недостаточность вне зависимости от того, развилась она до операции или вследствие катаболического ответа на оперативное вмешательство, всегда связана с дисфункцией иммунной системы и серьезными осложнениями: повышенным риском инфицирования раны, развитием сепсиса, послеоперационной пневмонии. Низкий уровень альбумина и цинка в сыворотке крови связан с плохим ранозаживлением, расхождением швов и длительным периодом излечения, у таких пациентов чаще встречаются пролежни [4, 7].

Таким образом, *цель нашей работы:* оценить микроэлементный и цитокиновый статусы в периоперационном периоде у пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода как возможных дополнительных маркеров нутритивной недостаточности.

Материалы и методы. В настоящее исследование включили 20 пациентов, которым была выполнена одномоментная пластика пищевода при его доброкачественных заболеваниях в клинике кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета НГМУ в отделении торакальной хирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Показаниями к операции являлись: рубцовое послеожоговое сужение пищевода (10 пациентов) и ахалазия пищевода IV степени (10 пациентов). Для определения степени выраженности нутритивной недостаточности использовали клинико-анамнестические данные, в частности, изменения массы тела за последние 6 месяцев и последние две недели, изменения в потреблении питательных веществ и их длительности, оценку дефицита массы тела, а также лабораторные исследования, включающие в себя концентрацию общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки крови, уровень абсолютного количества лимфоцитов. Кроме этого, мы оценивали концентрацию микроэлементов (цинка и меди) и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6).

Большинство пациентов имели нутритивную недостаточность легкой (46 %) и средней (34 %) степени тяжести. Дефицит массы тела пациентов составлял от 10 до 23 %. В 20 %

случаев (у четырех пациентов с ахалазией пищевода) видимых отклонений в нутритивном статусе не отмечено. Все пациенты получали предоперационную нутритивную поддержку через назогастральный зонд в объеме физиологической потребности в белке (1 г/кг/сут) и энергии (25 ккал/кг/сут) стандартной энтеральной смесью промышленного производства. Затем по уровню экскреции азота с мочой выполняли перерасчет суточного количества белка и энергии уже в соответствии с потребностью конкретного пациента. Предоперационную нутритивную подготовку проводили в течение 7–10 суток. Целевой ориентир — уровень альбумина (выше 35 г/л), уровень общего белка (более 65 г/л), абсолютное количество лимфоцитов (больше $1500 \times 10^9/\text{л}$). Контроль за течением предоперационной подготовки осуществляли на основе стандартных общеклинических лабораторных показателей один раз в три дня.

Обсуждение результатов. Пациенты с заболеваниями пищевода имеют нутритивную недостаточность в результате хронического голода на фоне невозможности адекватного питания через рот. Помимо белково-энергетического дефицита у пациентов развивается недостаточность и ряда микро- и макроэлементов, которые играют огромную роль в организме, в частности, являются активаторами более 300 различных ферментов. В отсутствие активирующего микроэлемента реакция невозможна или замедлена, протекает с повышенными затратами энергии и времени. Эссенциальными для иммунной системы являются железо, йод, медь, цинк, селен, хром. Цинк и медь также важны для регенерации тканей, так как участвуют в биосинтезе коллагена. Таким образом, физиологическое значение макро- и микроэлементов определяется их участием: в структуре и функции большинства ферментативных систем и процессов, протекающих в организме; в пластических процессах и построении тканей; в формировании иммунитета, а также в поддержании кислотно-основного состояния и регуляции водно-солевого обмена [1, 3].

При исследовании концентрации цинка у больных доброкачественными заболеваниями пищевода мы выявили более чем четырехкратный дефицит этого микроэлемента (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная динамика концентрации цинка у больных в периоперационном периоде (референсное значение для цинка $0,36 \pm 0,03$ мкМоль/л)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	$0,07 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,003$
1-е сут. после	$0,15 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$
3-и сут. после	$0,28 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,04$
7-е сут. после	$0,17 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$

Примечание: * — $p < 0,05$

В послеоперационном периоде оказывается, что дефицит цинка глубже у больных рубцовым сужением пищевода. Связано это с двумя обстоятельствами: грубые нарушения питания алиментарного характера и выраженный рубцовый перипроцесс вокруг пищевода (потребление цинка для синтеза рубцовой ткани), а также нагрузка на антиоксидантную защиту (супероксиддисмутазу, в частности). Кроме того, дефицит цинка формирует избыток меди (табл. 2) и железа, особенно в условиях гипопроотеинемии, что, безусловно, имеет место у больных с заболеваниями пищевода [3].

Таблица 2

Сравнительная динамика концентрации меди у больных в периоперационном периоде (референсное значение для меди $0,35 \pm 0,03$ мкМоль/л)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	$2,23 \pm 0,21$	$2,50 \pm 0,14$
1-е сут. после	$2,91 \pm 0,28$	$2,75 \pm 0,27$
3-и сут. после	$2,66 \pm 0,26$	$1,87 \pm 0,27$
7-е сут. после	$1,91 \pm 0,14$	$1,67 \pm 0,11$

Значительное увеличение концентрации меди у всех пациентов в динамике периоперационного периода указывает, вероятнее всего, и на чрезмерную потребность для ферментов антиоксидантной системы (цитохромоксидаза, супероксиддисмутазы, аскорбиназа и пр.), поскольку медь входит в их активные центры. Кроме того, медь входит в состав всех видов соединительной ткани и очевидна повышенная потребность в этом микроэлементе как в результате формирования рубцовых изменений вокруг пищевода, так и в послеоперационном периоде на фоне заживления операционных ран.

О преобладании и напряжении антиоксидантной системы мы можем предполагать и по динамике индекса цинк/медь, на что указывают чрезмерно низкие значения этого показателя в сравнении с референсными (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная динамика индекса цинк/медь у больных в периоперационном периоде (референсное значение 1,02)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	$0,034 \pm 0,006$	$0,027 \pm 0,002$

1-е сут. после	0,0013 ± 0,0001#	0,001 ± 0,0001*#
3-и сут. после	0,101 ± 0,010#	0,14 ± 0,051#
7-е сут. после	0,095 ± 0,013#	0,114 ± 0,026#

Примечание: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,0001$

При этом нужно отметить, что с высокой достоверностью значения индекса растут к 7-м суткам послеоперационного периода, что может указывать на убывание выраженности катаболической фазы операционного стресса.

Действительно очень важно представлять основные изменения метаболизма, возникающие после операции, включающие метаболический, иммунологический и воспалительный ответы на операцию [2]. Все эти процессы приводят к потере тканей и функциональных белков и, как следствие, нарушению иммунного ответа. У пациентов с недостаточностью питания нарушается клеточный иммунитет, что связано как с уменьшением абсолютного количества лимфоцитарных клеток (недостаточный висцеральный пул белка для синтеза лейкоцитов в условиях повышенной потребности в них), так и со снижением функции митохондриальных ферментов лейкоцитов.

При исследовании уровня цитокинов мы выявили у всех пациентов исходное увеличение концентрации ИЛ-1 β и, напротив, снижение концентрации ИЛ-4 (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная динамика концентрации ИЛ-4 у больных в периоперационном периоде (референсные значения ИЛ-4 — 38,5 ± 6,3 пг/мл)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	16,46 ± 4,01	10,87 ± 3,60
1-е сут. после	9,72 ± 1,44	15,44 ± 6,29
3-и сут. после	14,27 ± 2,27	13,69 ± 5,41
7-е сут. после	12,99 ± 2,13	15,14 ± 3,65

При этом динамика соотношения ИЛ-1 β к ИЛ-4 на всех этапах исследования в 3–5 раз выше рекомендуемой нормы, т. е. мы имеем преобладание провоспалительного компонента (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная динамика отношения концентрации ИЛ-1 к концентрации ИЛ-4, у больных в периоперационном периоде (референсные значения ИЛ-1/ИЛ-4 — $1,23 \pm 0,15$)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	$1,58 \pm 0,62$	$7,29 \pm 2,71^*$
1-е сут. после	$6,71 \pm 2,7\#$	$7,48 \pm 3,29$
3-и сут. после	$4,26 \pm 1,4$	$5,07 \pm 2,8$
7-е сут. после	$6,58 \pm 1,98\#$	$4,03 \pm 2,38$

Примечание: * — $p < 0,01$; # — $p < 0,0001$

С одной стороны, такое положение вещей закономерно, но низкая концентрация ИЛ-4 на всех этапах исследования может свидетельствовать и о недостаточной функциональной активности лимфоцитов как следствия питательной недостаточности [5, 6]. Кроме этого, при сравнительном анализе исходная концентрация ИЛ-1 β достоверно выше у пациентов с рубцовым сужением пищевода после химического ожога, что, по всей видимости, связано с течением рубцового воспалительного перепроцесса вокруг пищевода (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная динамика концентрации ИЛ-1 у больных в периоперационном периоде (референсные значения ИЛ-1 — $47,4 \pm 9,3$ пг/мл)

Исследование	Больные с ахалазией (n = 10)	Больные с рубцовым сужением пищевода (n = 10)
Перед операцией	$26,04 \pm 2,46$	$79,34 \pm 25,21^*$
1-е сут. после	$65,28 \pm 26,82$	$115,48 \pm 57,92$
3-и сут. после	$61,14 \pm 13,90$	$69,74 \pm 27,56$
7-е сут. после	$85,13 \pm 19,19^*$	$60,68 \pm 29,19$

Примечание: * — $p < 0,02$

В общем и целом, динамика ИЛ-1 свидетельствует о типичном течении послеоперационного периода с преобладанием провоспалительного компонента вплоть

до седьмых суток [2]. Все выявленные нарушения как в динамике микроэлементов, так и цитокинов указывают на предпочтительное использование в периоперационном периоде иммунных смесей с повышенным содержанием белка, энергии, антиоксидантов и фармаконутриентов [7].

Таким образом, можно сделать следующие *выводы*:

1. Пациенты с доброкачественными заболеваниями пищевода имеют исходную нутритивную недостаточность, что проявляется не только в снижении концентрации общего белка и альбумина, но и в дефиците микроэлементов алиментарного характера, в частности цинка.
2. Динамика ИЛ-4 указывает на возможную функциональную недостаточность лимфоцитов, что косвенно свидетельствует о дисфункции иммунной системы у пациентов с рубцовым сужением и ахалазией пищевода на фоне белково-энергетического дефицита.
3. Нарушения в балансе микроэлементов (цинк-медь) обусловлены не только алиментарной недостаточностью, но и повышенной потребностью в них за счет особенностей самого заболевания, в частности, наличия рубцового перепроцесса вокруг пищевода.
4. Выявленные изменения на фоне нутритивной недостаточности у пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода позволяют сделать заключение о целесообразности включения в программу питательной поддержки иммунных энтеральных смесей с повышенным содержанием белка, энергии, антиоксидантов (цинк, витамины А, Е, С).

Список литературы

1. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 4 (235). — С. 13.
2. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс / Ф. Карли // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии : сб. научных тр. — Архангельск, 1996. — С. 31–33.
3. Нарушения минерального обмена у человека : методическое пособие для врачей. — Д., 2006. — 82 с.
4. Основы клинического питания : материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания : пер. с англ. / Гл. ред. Л. Сobotка. — 2-е изд. — Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. — 416 с.
5. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status / M. Bonham, M. J. O'Connor, D. J. Hannigan [et al.] // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 87. — P. 393–403.
6. Jedynak M. The role of monocytes/macrophages and their cytokines in the development of immunosuppression after severe injury / M. Jedynak, A. Siemiatkowski // Pol. Merkuriusz Lek. — 2002. — Vol. 13, N 75. — P. 238–41.
7. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantations / A. Weimanna, M. Braga, L. Harsanyic [et al.] // Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 25. — P. 224–244.

DYNAMICS OF CYTOKINES AND MICROCELLS CONCENTRATION FOR NUTRITIVE FAILURE AT RECONSTRUCTIVE ESOPHAGUS SURGERIES

I. V. Berkasova^{1,2}, E. I. Vereshchagin¹, V. A. Valeeva¹, Y. V. Chikinev^{1,2}, E. A. Drobyazgin^{1,2}

¹*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

²*RCBGH «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital minhealthsocdevelopment»
(Novosibirsk c.)*

The imbalance of microcells, particularly zinc and copper progresses at patients with nonmalignant esophagus diseases against initial nutritive failure of alimentary character and the increased requirement owing to the main disease. Dynamics of interleukin indicates possible functional failure of lymphocytes that indirectly testifies the dysfunction of immune system at these patients. The revealed changes allow concluding about practicability of inclusion of immune enteral admixture to the program of nutritious support.

Keywords: esophagus achalasia, cicatricial diminution of esophagus after chemical burn, nutritive support at esophagus plasticity, microcells at esophagus diseases, cytokines at esophagus plasticity.

About authors:

Berkasova Inessa Viktorovna — candidate of medical sciences, assistant of Anesthesiology and Resuscitation chair of FAT & PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», anesthesiologist-resuscitator of anesthesiology and resuscitation unit at RCBGH «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital Minhealthsocdevelopment», e-mail: ness-24@yandex.ru

Vereshchagin Evgeny Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, head of anesthesiology and resuscitation chair of FAT and PDD at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vereschagin.evgeny@yandex.ru

Valeeva Vlada Arnoldovna — candidate of medical sciences, assistant professor of anesthesiology and resuscitation chair FAT and CE at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vavaleeva@mail.ru

Chikinev Yury Vladimirovich — doctor of medical sciences, professor, chair of hospital surgery at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», head of thoracal surgery unit at RCBGH «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (383) 346-30-66, e-mail: chikinev@inbox.ru

Drobyazgin Evgeny Alexandrovich — candidate of medical sciences, assistant of hospital surgery chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», thoracal surgeon, endoscopiest of thoracal surgery unit at RCBGH «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (383) 346-30-66, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

List of the Literature:

1. But G. Microelements and its role in providing immune answer // *Medicine and pharmacy news.* — 2008 . — № 4 (235). — P. 13.
2. Carly F. Metabolic answer to acute stress / F. Carly // *Recreative course of lectures on anesthesiology and resuscitation: col. scientific works.* — Arkhangelsk, 1996. — P. 31-33.
3. Failures of mineral exchange at patient: methodical guidance for doctors. — 2006. — 82 P.
4. Bases of clinical nutrition: materials of lectures for courses of the European association of parenteral nutrition and enteralimentation: translation from English / Chief editor. L.Sobotka. — the 2nd ed. — Petrozavodsk: Inteltek, 2003. — 416 P.
5. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status / M. Bonham, M. J. O'Connor, D. J. Hannigam [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 87. — P. 393–403.
6. Jedynak M. The role of monocytes/macrophages and their cytokines in the development of immunosuppression after severe injury / M. Jedynak, A. Siemiatkowski // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2002. — Vol. 13, N 75. — P. 238–41.
7. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantations / A. Weimanna, M. Braga, L. Harsanyic [et al.] // *Clinical Nutrition.* — 2006. — Vol. 25. — P. 224–244.