

КОРРЕКЦИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА

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 диагнозом ахалазия пищевода или рубцовое сужение пищевода после химического ожога при одномоментной пластике пищевода исходный алиментарный дефицит питательных веществ в послеоперационном периоде усугубляется развитием синдрома катаболизма. Для оценки тяжести нутритивной недостаточности мы рассматривали концентрацию ДНК сыворотки крови и экскрецию мочевой кислоты с мочой, как один из маркеров гомеостаза нуклеиновых кислот. При анализе результатов у пациентов первой группы мы увидели глубокий дефицит на всех этапах периоперационного периода, у пациентов же второй группы после назначения энтеральной смеси с фармаконутриентом глутамином концентрация ДНК возросла в десятки раз.

Ключевые слова: ахалазия пищевода, рубцовое сужение пищевода после химического ожога, нутритивная поддержка при пластике пищевода, обмен нуклеиновых кислот, глутамин, ДНК сыворотки крови в периоперационном периоде.

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. Для оценки важности гомеостаза нуклеиновых кислот (ГНК) следует понимать, что клетки ряда органов даже в оптимальных условиях делятся с очень высокой скоростью, в частности, гепатоциты, энтероциты, клетки лимфоидной ткани и, особенно, клетки костного мозга. При развитии критических ситуаций нагрузка на эти органы возрастает многократно, например, при сепсисе нагрузка на костный мозг при самом скромном подсчете может увеличиться на два порядка. При этом организм испытывает очевидный энергетический и пластический дефицит на фоне интоксикации и нарушений газообмена [2, 4–6]. Не является исключением и послеоперационный период обширных хирургических вмешательств, в частности, одномоментная пластика пищевода при его доброкачественных заболеваниях. Тем более что у этой категории пациентов имеет место белково-энергетическая недостаточность разной степени на фоне алиментарного дефицита питательных веществ, что в послеоперационном периоде усугубляется развитием синдрома катаболизма [1, 3, 7]. Очевидно, что в этих условиях и скорость деления, и жизнеспособность клеток напрямую зависят от интенсивности обмена нуклеиновых кислот. Тем не менее, при развитии различных критических состояний ГНК практически не изучен, и есть достаточно оснований, чтобы прийти к заключению: именно от обмена нуклеиновых кислот может зависеть исход послеоперационного периода после обширных хирургических вмешательств [6, 10].

Таким образом, именно это обстоятельство послужило причиной исследования ГНК и их коррекции путем введения в схему периоперационной нутритивной поддержки смеси с содержанием глутамин (интестамин) дополнительно к стандартному энтеральному питанию.

Материалы и методы. В исследование включили 28 пациентов от 20 до 66 лет мужского и женского пола с диагнозом ахалазия пищевода и рубцовое сужение пищевода после химического ожога. Всем пациентам в клинике кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета НГМУ в отделении торакальной хирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» выполнили оперативное вмешательство в объеме видеоассистированной экстирпации пищевода, пластики желудочной трубкой.

В первую группу включили пациентов (13 человек), которые получали стандартную предоперационную подготовку (предоперационная нутритивная подготовка обычной

энтеральной смесью, инфузионная программа, нутритивная поддержка в послеоперационном периоде). Во вторую группу вошли пациенты (15 человек), в состав предоперационной подготовки которым включили дополнительно к стандартной предоперационной подготовке содержащую глутамин энтеральную смесь интестамин в дозе 500 мл/сут (30 г глутамина за три дня до и в течение двух суток после операции). Стартовое количество белка и энергии определяли исходя из физиологической потребности – 1 г/кг/сут и 25 ккал/кг/сут соответственно, далее проводили перерасчет суточного количества белка и энергии по уровню экскреции азота с мочой в соответствии с потребностью конкретного пациента. Всем пациентам устанавливали назогастральный зонд для питания. Предоперационная нутритивная подготовка продолжалась 7–10 суток. Целевые ориентиры – 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 периоперационной подготовки осуществляли на основе стандартных общеклинических лабораторных показателей один раз в три дня. Кроме этого, у пациентов исследовали уровень абсолютного количества лимфоцитов, концентрацию трансферрина и ДНК сыворотки крови, суточную экскрецию азота мочевины и мочевой кислоты мочи в периоперационном периоде (исходные показатели, 1, 3 и 7-е сутки). Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами и стандартами, принятыми на территории РФ. Обработка данных проведена пакетом программ Statistica 6.0.

Обсуждение результатов. Синтез фрагментов нуклеиновых кислот – нуклеотидов – один из наиболее активных процессов в клетке, и он уступает по активности только синтезу белка. Воспроизводство нуклеотидов требует значительного количества пластических веществ, в частности, аминокислот глутамина, глицина, аспартата, а также углеводов и фосфатов. По затратам энергии этот процесс относят к очень напряженным, поэтому в критических состояниях фрагменты нуклеиновых кислот могут выступать посредниками или даже субстратом в энергетическом обмене, что крайне нежелательно и вызывает усугубление дефицита нуклеотидов [8–10].

На современном этапе установлено, что нарушение питания у пациентов с заболеваниями пищевода приводит к снижению гликогена печени, истощению тканевого пула белка и в итоге к белково-энергетической, иммунной, витаминной недостаточности.

Необходимо понимать, что у пациентов с заболеваниями пищевода недостаточность питания развивается в результате хронического (гипометаболического) голода.

При хроническом голоде, в отличие от остро возникшей ситуации, потребление питательных веществ снижается постепенно, адаптивный ответ приводит к снижению метаболической активности (гипометаболизму) для сохранения запасов энергии. При обычном режиме метаболизма углеводные запасы организма расходуются уже примерно в течение 24 часов. После истощения запасов гликогена в печени головной мозг становится зависимым от глюконеогенеза (преимущественно из белков мышечной ткани) как основного источника глюкозы. В этих условиях становится неизбежным и дефицит олигонуклеотидов для биосинтеза белка на фоне недостаточного поступления их с пищей. Адаптация к голоду начинается медленно, в зависимости от величины снижения поступления калорий, и не достигает максимума даже через несколько недель после начала голодания, время выживания зависит от степени снижения потребления пищи и существующих запасов энергии. В послеоперационном периоде под влиянием операционной травмы «хронический» голод трансформируется в гиперметаболический, т. е. катаболическое состояние с повышенными потребностями в белке и энергии [3, 7].

Также нарастает использование нуклеиновых кислот для синтеза быстроделющихся клеток (энтероцитов, лимфоцитов, клеток иммунной системы) [7–9]. При неадекватном восполнении этих компонентов у пациентов с исходной нутритивной недостаточностью на фоне дефицита висцерального пула белка практически неизбежен срыв адаптации и, как следствие, развитие синдрома полиорганной недостаточности, разного рода несостоятельств швов и анастомозов [7].

Нужно заметить, что традиционные показатели-маркеры нутритивной недостаточности, в частности уровень общего белка альбумина, не отражают реальной картины и глубины изменений. Это несоответствие хорошо становится заметным, когда исследуется концентрация трансферрина: при относительно нормальных показателях общего белка и альбумина уровень трансферрина оказывается ниже нормы, зачастую указывая на тяжелую нутритивную недостаточность (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация общего белка, альбумина и трансферрина у пациентов первой и второй групп

Показатель	До операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	7-е сутки после операции
Общий белок-1, г/л (норма 65–75 г/л)	70,12 ± 0,8	46,62 ± 1,21	51 ± 0,93	58,2 ± 1,44
Общий белок-2, г/л	71,8 ± 0,87	49,5 ± 1,19	51,76 ± 1,32	60,64 ± 0,83
Альбумин-1, г/л (норма 35–45 г/л)	39,06 ± 0,54	25,31 ± 0,58	26,18 ± 0,47	30,85 ± 0,88
Альбумин-2, г/л	39,66 ± 0,72	27,25 ± 0,62	28,03 ± 0,64	31,61 ± 0,41
Трансферрин-1, г/л (норма 2–3,5 г/л)	1,5 ± 0,15	1,07 ± 0,11	1,15 ± 0,1	1,28 ± 0,12
Трансферрин-2, г/л	2,36 ± 0,09*	1,64 ± 0,09*	1,67 ± 0,09*	1,9 ± 0,05*

Примечание: пометка показателей 1 и 2 в первой колонке – группа 1 и 2 соответственно,
* – $p < 0,01$

Для оценки тяжести нутритивной недостаточности мы рассматривали концентрацию ДНК сыворотки крови и экскрецию мочевого кислоты с мочой, как один из маркеров ГНК. При анализе результатов у пациентов первой группы мы увидели глубокий дефицит на всех этапах периоперационного периода, у пациентов же второй группы после назначения энтеральной смеси с фармаконутриентом глутамином мы увидели потрясающие результаты: концентрация ДНК возросла буквально в десятки раз (табл. 2), что укладывается в концепцию зависимости синтеза олигонуклеотидов и концентрации глутамин в сыворотке и мышечной ткани [9, 10]. По данным этой группы скандинавских исследователей, при достаточной концентрации глутамин синтез нуклеиновых кислот возрастает в сотни и более раз.

Таблица 2

**Сравнительная периоперационная динамика концентрации ДНК сыворотки крови
(мкг/мл)**

Исследование	1-я группа (n = 13)	2-я группа (n = 15)
Исходное	0,50 ± 0,10	0,97 ± 0,06*
Перед операцией	0,56 ± 0,13	84,24 ± 6,49*
1-е сут. после	1,03 ± 0,15	67,55 ± 4,86*
3-и сут. после	1,13 ± 0,18	72,37 ± 4,95*
7-е сут. после	0,82 ± 0,24	84,51 ± 2,50*

Примечание: * – $p < 0,0001$

За условную норму мы считаем показатель концентрации ДНК в сыворотке крови у здоровых доноров, который составляет 25–65 мкг/мл.

При исследовании уровня мочевой кислоты в суточной моче, как основного показателя, отражающего обмен нуклеиновых кислот, мы также увидели концентрацию на нижней границе нормы у пациентов первой группы до операции и в первые сутки послеоперационного периода, что связано, прежде всего, с дефицитом олигонуклеотидов. Во второй же группе на фоне обогащения питания фармаконутриентом глутамин отчетливо виден интенсивный обмен нуклеиновых кислот (табл. 3).

Таблица 3

**Периоперационная динамика концентрации мочевой кислоты мочи
(ммоль/л/сутки)**

Исследование	1-я группа (n = 13)	2-я группа (n = 15)
Перед операцией	1,6 ± 0,24	3,22 ± 0,22*
3-и сут. после	1,8 ± 0,21	3,44 ± 0,24*
7-е сут. после	2,01 ± 0,19	3,5 ± 0,18*

Примечание: * – $p < 0,0001$

Нормативный показатель экскреции мочевой кислоты 1,5–4,5 ммоль/л/сут.

Кроме того, при оценке корреляционного коэффициента Спирмена отмечена с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) зависимость в послеоперационном периоде уровня абсолютного количества лимфоцитов ($R = 0,45$), трансферрина ($R = 0,81$) и мочевой кислоты мочи ($R = 0,66$) от исходного уровня концентрации ДНК.

Таким образом, на основании вышеописанного, можно сделать следующие *выводы*:

1. Концентрация уровня ДНК в сыворотке крови может быть маркером тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с недостаточностью питания.
2. В условиях катаболического стресса (обширное хирургическое вмешательство) аминокислота глутамин становится незаменимой, что требует обогащения нутритивной поддержки этим фармаконутриентом.
3. Фармаконутриент глутамин (в частности, энтеральная смесь интестамин) у больных с обширным хирургическим вмешательством (видеоассистированная экстирпация пищевода, пластика желудочной трубкой) может быть использован для коррекции ГНК, что позволяет улучшить нутритивный статус этих пациентов.
4. Интенсивность обмена нуклеиновых кислот у критических больных значительно отличается от здоровых, и, по-видимому, имеет критические значения, как и другие параметры гомеостаза. В связи с этим обмен нуклеиновых кислот у этой группы требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Основы клинического питания : материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания : пер. с англ. / Гл. ред. Л. Собоотка. – 2-е изд. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. – 416 с.
2. Adjei A. A. A dietary nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-free diet / A. A. Adjei, S. Yamamoto // Journal of Nutrition. – 1995. – Vol. 125. – P. 42–48.
3. Artificial nutrition after major abdominal surgery : impact of route of administration and composition of diet / M. Braga, L. Gianotti, A. Vignali [et al.] // Critical Care Medicine. – 1998. – Vol. 26. – P. 24–30.
4. Carver J. D. Dietary nucleotides : effects on the immune and gastrointestinal systems / J. D. Carver // Acta Paediatric Supplement. – 1999. – Vol. 88. – P. 83–88.
5. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue / J. L. Luo, F. Hammarqvist, K. Andersson, J. Wernerman // The American Journal of Physiology. – 1998 Aug. – Vol. 275 (2 Pt 1). – P. E359–65.
6. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome / P. C. Rodas, O. Rooyackers, C. Hebert [et al.] // Clinical Science (London). – 2012 June 1. – Vol. 122 (Pt 12). – P. 591–597.
7. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantations / A. Weimanna, M. Braga, L. Harsanyi [et al.] // Clinical Nutrition. – 2006. – Vol. 25. – P. 224–244.
8. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation / J. Wernerman // The Journal of Nutrition. – 2008 Oct. – Vol. 138 (10). – P. 2040S–2044S.
9. Wernerman J. Glutamine supplementation / J. Wernerman // Annals of Intensive Care. – 2011 Jul. – Vol. 18, N 1(1). – P. 25.
10. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients / J. Wernerman, T. Kirketeig, B. Andersson [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2011 Aug. – Vol. 55 (7). – P. 812–8.

CORRECTION OF NUCLEINIC ACIDS METABOLISM IN PERIOPERATIVE PERIOD AT PATIENTS WITH NONCANCEROUS ESOPHAGUS DISEASES

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

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

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

Initial alimentary deficiency of nutrients in the postoperative period is aggravated with the progress of catabolism syndrome at patients with diagnosis of esophagus achalasia or cicatrical diminution of esophagus after chemical burn at one-staged esophagus plasticity. For assessment of severity of nutritive failure we viewed concentration of DNA in blood serum and n excretion of uric acid with urine, as one of markers of nucleinic acids homeostasis. We registered deep deficiency at all stages of the perioperative period in the analysis of results at patients of the first group. DNA concentration increased in tens times at patients from the second group after prescription of enteral admixture with glutamine pharmanutrient material.

Keywords: esophagus achalasia, cicatrical diminution of esophagus after chemical burn, nutritive support at esophagus plasticity, nucleinic acids exchange, glutamine, DNA blood serum in the perioperative period.

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. 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.
2. Adjei A. A. A dietary nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-free diet / A. A. Adjei, S. Yamamoto // *Journal of Nutrition*. — 1995. — Vol. 125. — P. 42–48.
3. Artificial nutrition after major abdominal surgery : impact of route of administration and composition of diet / M. Braga, L. Gianotti, A. Vignali [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 1998. — Vol. 26. — P. 24–30.
4. Carver J. D. Dietary nucleotides : effects on the immune and gastrointestinal systems / J. D. Carver // *Acta Paediatric Supplement*. — 1999. — Vol. 88. — P. 83–88.
5. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue / J. L. Luo, F. Hammarqvist, K. Andersson, J. Wernerman // *The American Journal of Physiology*. — 1998 Aug. — Vol. 275 (2 Pt 1). — P. E359—65.
6. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome / P. C. Rodas, O. Rooyackers, C. Hebert [et al.] // *Clinical Science (London)*. — 2012 June 1. — Vol. 122 (Pt 12). — P. 591–597.
7. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantations / A. Weimanna, M. Braga, L. Harsanyi [et al.] // *Clinical Nutrition*. — 2006. — Vol. 25. — P. 224–244.
8. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation / J. Wernerman // *The Journal of Nutrition*. — 2008 Oct. — Vol. 138 (10). — P. 2040S—2044S.
9. Wernerman J. Glutamine supplementation / J. Wernerman // *Annals of Intensive Care*. — 2011 Jul. — Vol. 18, N 1(1). — P. 25.
10. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients / J. Wernerman, T. Kirketeig, B. Andersson [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2011 Aug. — Vol. 55 (7). — P. 812–8.