

В.А. КОСИНЕЦ

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»,
Российская Федерация

Проведен анализ литературы, посвященной патологическим изменениям при критических состояниях и роли нутритивной поддержки в обеспечении организма энергетическими и пластическими субстратами. Гипоэнергетический статус является пусковым механизмом процессов «аутоканнибализма», которые влекут последующую декомпенсацию работы всех систем организма с развитием неблагоприятных исходов. Нутритивная поддержка в условиях критических состояний пациентов имеет принципиально важное значение. Патологические изменения метаболических процессов указывают на целесообразность сочетания препаратов для энтерального и парентерального питания со средствами, содержащими субстраты для непосредственного синтеза макроэргических соединений, в частности, препаратов янтарной кислоты. Показано, что при распространенном гнойном перитоните препараты, содержащие янтарную кислоту, способны оказывать значимое положительное воздействие на процессы окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Разработка многоуровневого целенаправленного воздействия на звенья биологического окисления будет способствовать более эффективной и полноценной нутритивной поддержке организма в условиях критических состояний.

Ключевые слова: критические состояния, перитонит, нутритивная поддержка, парентеральное питание, янтарная кислота

The literature analysis of pathologic changes in critical conditions and role of nutritional support in providing an organism with energetic and plastic substrates has been carried out. The hypoenergetic status is considered as the starting mechanism of «autocannibalism» processes that entail the subsequent decompensation of all systems of the body with the development of unfavorable outcomes. Nutritional support in critical conditions is of great importance. Pathological changes of metabolic processes testify to the appropriateness of combination of the preparations for enteral and parenteral nutrition together with the agents containing substrates for direct synthesis of macroergic compounds, in particular, the preparations of amber acid. It has been demonstrated that in generalized purulent peritonitis the preparations containing amber acid have a significant positive effect on processes of oxidative phosphorylation and ATP synthesis. Development of multilevel purposeful impact on links of biological oxidation will promote more effective and full-strength nutritive support of organism in the critical conditions.

Keywords: critical condition, peritonitis, nutritional support, parenteral nutrition, amber acid

Novosti Khirurgii. 2013 Mar-Apr; Vol 21 (2): 100-104
Nutritional support of the body in critical conditions
V.A. Kosinets

Важную роль в терапии критических состояний играет парентеральное питание, которое приобретает особое значение в раннем послеоперационном периоде при лечении пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [1, 2].

Снижение поступления естественных нутриентов несет тяжелые последствия деградации и дисфункции систем и органов, вследствие жесткого дефицита «расходного» материала в тканях происходит запуск процессов аутоканнибализма. При этом на фоне резкого роста потребности организма в энергетических и пластических субстратах наблюдается патологическая толерантность к естественным питательным веществам.

Развитие гипоэнергетического состояния возможно как при недостатке субстратов для окисления в клетке, так и при низком уровне ферментативной активности. Кроме того,

определяющую роль играет структурная целостность митохондриального аппарата клетки, который является энергетической «станцией» организма, обеспечивая его энергией макроэргических соединений [3].

Ведущую роль в развитии полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов играет синдром энтеральной недостаточности, ключевым патогенетическим звеном которого является нарушение двигательной функции кишечника. В результате пареза кишечника становится источником эндогенной интоксикации, причиной возникновения сепсиса, полиорганной недостаточности [4, 5, 6]. Нарушение барьерной функции кишечной стенки и утрата колонизационной резистентности приводят к развитию неконтролируемых процессов системной воспалительной реакции и эндогенной интоксикации. Проксимальная транслокация микрофлоры с заселением не-

свойственных зон кишечника, увеличение внутрипросветного давления, ишемия и застойные явления в кишечной стенке способствуют проникновению микроорганизмов и токсинов через микроциркуляторное русло в системный кровоток с генерализацией и вовлечением в воспалительный процесс всех органов и систем организма [7].

Воспаление обуславливает гиперкатаболический сдвиг обменных процессов, рост потребности организма в энергетических и пластических субстратах. В условиях тканевой гипоксии, интоксикации и действия совокупности других повреждающих факторов значительно страдает структурная и функциональная организация клеток и тканей [8, 9]. В связи с этим метаболическая поддержка организма в раннем послеоперационном периоде приобретает крайне важное значение [10, 11].

Атрофия мышечной массы сопровождается не только ее отрицательным балансом, но и развитием сердечной и дыхательной недостаточности. Неадекватное питание пациентов хирургического стационара приводит к росту послеоперационных осложнений в 6 раз, летальности — в 11 раз, увеличивая длительность койко-дней и экономические затраты [12]. При базовом уровне потребности в 25-30 ккал/кг/сут., при плановых хирургических вмешательствах энергетические потребности пациентов возрастают до 35 ккал/кг/сут., а в случае экстренных и радикальных операций — до 40-50 ккал/кг/сут.

Существует два типа искусственного питания по способу введения питательных веществ: энтеральное и парентеральное. Однако ни один из них не исключает другой в полном объеме [13, 14].

Важное значение отводится раннему началу энтерального питания. Внутрикишечное введение питательных смесей в раннем послеоперационном периоде способствует более интенсивному восстановлению двигательной функции кишечника, обеспечивая нагрузку на энтероциты, усиливая мезентериальный кровоток и барьерную функцию кишечной стенки [15, 16, 17].

Парентеральное питание способно в течение длительного срока обеспечивать организм энергией питательных веществ, однако отсутствие пищевой стимуляции желудочно-кишечного тракта приводит к атрофии слизистой оболочки, снижению уровня местного иммунитета, барьерной функции стенки кишечника. В этой связи необходим правильный качественный и количественный баланс используемых нутриентов.

В настоящее время предложено большое количество препаратов для парентерального питания, которые отличаются как по своему составу, так и по биологической ценности [11, 18, 19, 20, 21, 22].

Нарушение белкового обмена характеризуется интенсивным гидролизом белков, истощением резерва мышечной массы, что приводит к росту отрицательного азотистого баланса, дефициту незаменимых аминокислот. В данной ситуации роль основного источника поддержания баланса азота принадлежит применению препаратов протеиновых комплексов [14]. Использование для парентерального питания средств на основе гидролизатов белка имеет невысокую эффективность, так как гидролиз белковых молекул в аминокислоты является длительным процессом. Наибольшая результативность достигается путем применения смесей аминокислот, из которых синтезируются белковые молекулы. Сбалансированность данной группы препаратов определяется по соотношению в составе заменимых и незаменимых аминокислот. За эталон принимается их содержание в яичном белке.

Значительное увеличение потребности в энергетических субстратах сопровождается ростом гликолиза в тканях. Активация гликолиза сопровождается избыточным накоплением промежуточных соединений этой реакции (пировиноградной, молочной кислот), что приводит к развитию метаболического ацидоза. Кроме того, на фоне увеличения образования эндогенной глюкозы в печени продолжается процесс глюконеогенеза резистентного к введению экзогенной глюкозы и приводящего к истощению запасов гликогена и белковых ресурсов [23]. Декстроза (глюкоза) является незаменимым источником, так называемой быстро высвобождающейся энергии, которая необходима, в том числе и для метаболизма аминокислот.

Наиболее энергетически выгодными являются препараты жировых эмульсий. Определенный интерес представляют препараты, содержащие омега-3 жирные кислоты, среди которых наибольшей биологической активностью обладают эйкозапентановая и докозагексаеновая кислоты [24, 25, 26, 27]. Полиненасыщенные жирные кислоты являются важными компонентами фосфолипидов всех клеточных мембран [22, 28, 29]. Сбалансированный состав жирных кислот фосфолипидов важен для адекватного функционирования мембран. Изменения в составе клеточной мембраны влияют на ее текучесть и на такие функции, как ферментная активность, пере-

дача импульсов и работа рецепторов. Полиненасыщенные жирные кислоты также служат предшественниками для синтеза липидных медиаторов (например, простагландинов и лейкотриенов), которые являются важными регуляторами ряда физиологических процессов [22, 30].

С точки зрения процессов биоэнергетики, компоненты препаратов парентерального питания являются субстратами более высокого порядка, чем те, превращения которых приводят к непосредственному синтезу макроэргических соединений. При воспалении, интоксикации, явлениях гипоксии происходит существенное снижение суммарного синтеза АТФ. Так, при анаэробном расщеплении одной молекулы глюкозы образуется всего две молекулы АТФ, в то время как при полном цикле гликолиза в аэробных условиях синтезируются еще 34 или 36 молекул АТФ [28].

Ведущая роль в энергетическом обеспечении организма принадлежит митохондриям — внутриклеточным органеллам, которые в большом количестве присутствуют во всех эукариотических клетках и потребляют до 90% кислорода, поступающего в организм. Митохондрии осуществляют интеграцию многочисленных процессов клеточного метаболизма. Однако их основная функция заключается в синтезе высокоэнергетических соединений, поэтому их часто справедливо называют «энергетическими станциями» клетки. В митохондриях происходит важнейшая для клеточной биоэнергетики реакция фосфорилирования АДФ (аденозиндифосфорная кислота) с образованием АТФ за счет энергии окисления органических соединений молекулярным кислородом [31].

Нарушение процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к снижению образования АТФ — универсального источника энергии в клетке. В условиях гипоксии и нарушения метаболизма происходит ингибирование чувствительного к действию различных метаболитов первого комплекса дыхательной цепи митохондрий. Нарушение функции НАДН⁺-дегидрогеназы способствует накоплению НАДН⁺ (восстановленная форма кофермента никотинамидадениндинуклеотида) и блокированию цикла Кребса. Энергодефицит и активация на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов вызывают каскад патологических реакций, повреждение мембранной структуры митохондрий, что, в конечном счете, приводит к необратимому повреждению и гибели клетки [9, 32, 33].

Янтарная кислота — один из промежуточных метаболитов, образующихся при биохимических превращениях углеводов, белков и жиров.

Ее превращение в митохондриях (цикл Кребса) связано с продукцией энергии, обеспечивающей жизнедеятельность организма. По данным М.Н. Кондрашовой, энергетическая мощность процесса синтеза АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата [34].

В условиях стресса и воспаления окисление янтарной кислоты в митохондриях является основным и наиболее эффективным путем обеспечения клетки энергией макроэргических соединений. Превращение янтарной в фумаровую кислоту во втором комплексе дыхательной цепи (сукцинат:хиноноксидоредуктаза) становится основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ. Этот процесс не зависит от НАД/НАДН⁺, так как сукцинатдегидрогеназа локализована на внутренней мембране митохондрий клетки, что позволяет сохранить их функцию в условиях гипоксии и при нарушении НАД-зависимого дыхания [30, 35, 36].

В настоящее время установлено, что в микроконцентрациях янтарная кислота представляет собой не столько субстрат второго комплекса дыхательной цепи митохондрий, сколько сигнальную молекулу, обладающую «гормоноподобным» действием, направленным на стимуляцию адаптации и активацию резервных возможностей организма [37].

Проведенные нами ранее экспериментальные исследования выявили существенное угнетение функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните. В результате нарушения сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования резко снижалось образование макроэргических фосфатных соединений, что приводило к энергетическому «голоду». Эти обстоятельства являются одним из ключевых звеньев в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессирования энтеральной недостаточности при перитоните. Было установлено, что препарат «Реамберин», содержащий янтарную кислоту, устраняет нарушение функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки и механизм его действия связан с поддержанием работы второго комплекса дыхательной цепи митохондрий [38].

Ежедневно в организме синтезируется и расходуется около 200 граммов янтарной кислоты. Однако достаточно ли введения экзоген-

ных 12 граммов для восполнения пула эндогенной янтарной кислоты? В данном случае, возможно, более корректно думать о стимулирующем сигнальном действии препарата, которое говорит о том, что субстрат в организме есть и готов к окислению, таким образом снимая блокирование всю систему биоэнергетического синтеза. В то же время установлено, что радиоактивно меченная экзогенная янтарная кислота способна проникать в митохондрии с последующим окислением, что указывает на ее биодоступность как субстрата [35].

Таким образом, нутритивная поддержка в условиях критических состояний пациентов имеет принципиально важное значение. Для ее проведения в настоящее время имеются широкие возможности: разработаны многокомпонентные средства, сбалансированные аминокислотные препараты, комплексные жировые эмульсии. Патологические изменения метаболических процессов указывают на целесообразность сочетания препаратов для энтерального и парентерального питания со средствами, содержащими субстраты для непосредственного синтеза макроэргических соединений, в частности, препаратами янтарной кислоты. Такая комбинация позволит осуществлять многоуровневое комплексное воздействие на все звенья биологического окисления и, возможно, будет способствовать более эффективному и полноценному энергетическому и пластическому обеспечению организма.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Луфт В. М. Руководство по клиническому питанию больных / В. М. Луфт ; под ред. А. Л. Костюченко, И. Н. Лейдермана. — СПб., 2003. — 319 с.
2. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. Попова [и др.]. — М. : Вести, 2002. — 319 с.
3. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey [et al.] // *Lancet*. — 2002 Jul 20. — Vol. 360, N 9328. — P. 219–23.
4. Гаин Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. — Молодечно, 2001. — 265 с.
5. Попова Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопалов. М. : Медицина, 1991. — 240 с.
6. Antonsson J .B. The role of the gut in shock and multiple system organ failure / J. B. Antonsson, R. G. Fiddian-Green // *Eur J Surg*. — 1991 Jan. — Vol. 157, N 1. — P. 3–12.
7. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В. А. Копылов [и др.] // *Хирургия*. — 2001. — № 2. — С. 63–66.
8. Алиев С. А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните / С. А. Алиев, Г. А. Султанов, М. А. Эфендиев // *Вестн. интенсив. терапии*. — 2003. — № 2. — С. 20–27.
9. Илюкевич Г. В. Особенности нарушения метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом / Г. В. Илюкевич, И. И. Канус, Г. Я. Хулуп // *Вестн. интенсив. терапии*. — 2002. — № 3. — С. 83–87.
10. Berger D. Management of abdominal sepsis / D. Berger, K. Buttenschoen // *Langenbeck's Arch Surg*. — 1998 Mar. — Vol. 383, N 1. — P. 35–43.
11. De Jonghe B. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: What is prescribed? What is delivered? / B. De Jonghe, C. Appere-De-Vechi, M. Fournier // *Crit Care Med*. — 2001 Jan. — Vol. 29. — P. 8–12.
12. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support / J. L. Mullen [et al.] // *Ann Surg*. — 1980 Nov. — Vol. 192, N 5. — P. 604–13.
13. Актуальные вопросы нутритивной поддержки в клинике (круглый стол) // *Вестн. интенсив. терапии*. — 2005. — № 2. — С. 76–79.
14. Бахман А. Л. Искусственное питание : пер. с англ. / А. Л. Бахман. — М.-СПб. : БИНОМ-Невский Диалект, 2001. — 192 с.
15. Истомина Н. П. Опыт применения раннего энтерального питания у больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта / Н. П. Истомина, М. Г. Багдатьяна, Е. А. Ламзина // *Вестн. интенсив. терапии*. — 2003. — № 1. — С. 71–72.
16. Влияние раннего энтерального зондового питания на иммунный статус в ближайшем послеоперационном периоде / В. В. Казеннов [и др.] // *Анестезиологии и реаниматологии*. — 2003. — № 5. — С. 73–77.
17. Ерпулева Ю. В. Преимущества и недостатки раннего энтерального питания / Ю. В. Ерпулева // *Вестн. интенсив. терапии*. — 2005. — № 2. — С. 48–55.
18. Ball M. J. Parenteral nutrition in the Critically ill: Use of a Medium-Chain Triglyceride Emulsion / M. J. Ball // *Intensiv Care Med*. — 1993. — Vol. 19, N 2. — P. 89–95.
19. Bulger E.M. Antioxidants in critical illness / E. M. Bulger, R. V. Maier // *Arch Surg*. — 2001 Oct. — Vol. 136, N 10. — P. 1201–207.
20. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock / J. Cohen // *Crit Care Med*. — 2001 Apr. — Vol. 29, N 4. — P. 880–86.
21. Kruger P. S. Forget glucose: what about lipids in critical illness? / P. S. Kruger // *Crit Care Resusc*. — 2009 Dec. — Vol. 11, N 4. — P. 305–309.
22. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis / K. Mayer [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2003 May. — Vol. 167,

- N 10. – P. 1321–28.
23. Биохимия человека / Р. Марри [и др.]. – М., 1993. – Т. 1–2. – 779 с.
24. Первые результаты многоцентрового исследования влияния омега-3 жирных кислот на уровень цитокинов крови у больных тяжелым сепсисом / И. Е. Хорошилов [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 2008. – № 3. – С. 47–49.
25. Calder P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients / P. C. Calder // Braz J Med Biol Res. – 2003 Apr. – Vol. 36, N 4. – P. 433–46.
26. Martin J. M. Omega-3 fatty acids in critical illness / J. M. Martin, R. D. Stapleton // Nutr Rev. – 2010 Sep. – Vol. 68, N 9. – P. 531–41.
27. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective / P. Singer [et al.] // Intensive Care Med. – 2008 Sep. – Vol. 34, N 9. – P. 1580–92.
28. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки / А. Ленинджер. – М.: Мир, 1974. – 957 с.
29. Гостищев В. К. Коррекция изменений липид-транспортной системы при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. К. Гостищев, В. А. Косинец // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 245–51.
30. Valentine R. C. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. / R. C. Valentine, D. L. Valentine // Prog Lipid Res. – 2004 Sep. – Vol. 43, N 5. – P. 383–402.
31. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина / В. В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 44 с.
32. Алимова Е. К. Липиды и жирные кислоты в норме и ряде патологических состояний / Е. К. Алимова, А. Т. Аствацатурьян, А. В. Жаров. – М., 1975. – 280 с.
33. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 1995. – № 1. – С. 8–11.
34. Кондрашова М. Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты / М. Н. Кондрашова. – Пушкино, 1976. – 234 с.
35. Маевский Е. И. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е. И. Маевский, А. С. Розенфельд, М. Н. Кондрашова. – Пушкино, 2001. – 155 с.
36. Романцов М. Г. Реамберин 1,5% для инфузий – применение в клинической практике : рук. для врачей / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко. – СПб., 2000. – 158 с.
37. Кондрашова М. Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты / М. Н. Кондрашова // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2002. – № 1. – С. 7–12.
38. Косинец В. А. Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2007 – Т. 15, № 4. – С. 8–15.

Адрес для корреспонденции

119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Яузская, д. 11,
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
кафедра общей хирургии,
тел.моб.: +7 925 050-54-63,
e-mail: vkosinets@yandex.ru,
Косинец Владимир Александрович

Сведения об авторах

Косинец В.А., к.м.н., докторант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Поступила 11.01.2013 г.