На правах рукописи

Беркасова Инесса Викторовна

ПРОФИЛАКТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПИЩЕВОДЕ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор Верещагин Евгений Иванович

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук Лейдерман Илья Наумович
(Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии)

доктор медицинских наук Кирилина Светлана Ивановна
(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, главный научный сотрудник, руководитель функциональной группы нутритивной поддержки критических состояний отделения анестезиологии и реаниматологии)

доктор медицинских наук Шмаков Алексей Николаевич
(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Предметом продолжающихся дискуссий по одной из наиболее сложных проблем хирургии пищеварительного тракта – эзофагопластике – остаются аспекты предоперационной подготовки, хирургических технологий и послеоперационного ведения пациентов (Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С., 2000; Бакиров А.А., 2001; Han Y, Cheng Q.S., 2004). Несмотря на совершенствование хирургического и анестезиолого-реанимационного обеспечения, выполнение подобных хирургических операций сопровождается достаточно большой частотой послеоперационных осложнений и летальностью. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота развития послеоперационных осложнений, в зависимости от вида одноэтапной эзофагопластики, составляет от 5 % до 67,1 %, а летальность – от 3 % до 30 % (Бакиров А.А., 2000; Черноусов А.Ф. с соавт., 2002; Ручкин Д.Б., 2006; Андрианов В.А. и соавт, 2008; Черноусов Ф.А., Антонов О.Н., 2008; Кавайкин А., Чичеватов Д., 2012; Yagi M., 1999; Devaney E.J., Lannettoni M.D., 2001; Motoyama S. et al., 2003; Agawal S. et al., 2004; Han Y. et al, 2004; Bothereu Ii, 2006; Keh S. et al, 2006).

Пластика пищевода – одно из самых травматичных хирургических вмешательств. Большое количество разрушенных тканей, преходящая ишемия трансплантата способствуют развитию дисфункции органов и систем, удлинению послеоперационного катаболического периода, что усугубляет исходную белково-энергетическую недостаточность и является ключевым фактором в развитии полиорганной недостаточности. Между нутритивной недостаточностью, заживлением ран, иммунной и энтеральной дисфункциями, сроками госпитализации прослеживается закономерная взаимосвязь (Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н., 2003; Weimann A., Braga M., Laviano A., Ljungqvist O., 2006, 2009). У пациентов в критических состояниях современные технологии нутритивной поддержки являются неотъемлемой частью обязательного комплекса интенсивной терапии (Попова Т.С., Шестопалов А.Е.,

2002; Лейдерман И.Н., Левит А.Л., 2004; Correia I., 2002; Weimann A., Braga M., 2006, 2009). Тем не менее, существует ряд серьезных ошибок и проблем разного происхождения: медико-образовательные, организационные, материально-финансовые (Лейдерман И.Н., 2005). Дискутируются аспекты использования разных видов энтеральных смесей, препаратов для парентерального питания, фармаконутриентов. Недостаточно представлены данные по оценке гомеостаза нуклеиновых кислот и коррекции его отклонений при белково-энергетической недостаточности в периоперационном периоде.

Указанные положения диктуют крайнюю необходимость поиска новых патогенетически обоснованных технологических решений ведения пациентов при реконструктивных операциях на пищеводе, в частности, оценки исходного состояния пациентов, прогнозирования течения послеоперационного периода и выбора предоперационной подготовки с целью достижения максимальной компенсации функций органов и систем для создания условий неосложненного течения анестезиологического обеспечения и послеоперационного восстановления пациентов.

Цель исследования. Повысить надежность и эффективность периоперационной интенсивной терапии белково-энергетической недостаточности у пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога на основе разработки патогенетически обоснованного протокола нутритивной терапии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную характеристику ахалазии пищевода и рубцового сужения пищевода после химического ожога с позиций состояния нутритивного статуса, соотношения уровней микроэлементов цинка и меди, цитокинового профиля.

2. Выполнить ретроспективный анализ нутритивного статуса и течения послеоперационного периода с традиционной подготовкой к реконструктивной операции у больных с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после

химического ожога.

3. Оценить влияние модифицированной тактики нутритивной поддержки на питательный статус в периоперационном периоде у пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога.

4. Исследовать состояние гомеостаза нуклеиновых кислот в периоперационном периоде у пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога.

5. Установить вероятную зависимость интенсивности метаболизма ДНК от экзогенной коррекции глутамином.

6. Разработать клинически значимый метод коррекции нутритивного статуса с учетом расстройства гомеостаза нуклеиновых кислот у больных с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога.

7. Уточнить значимость факторов риска послеоперационных осложнений на основе дискриминантного анализа.

8. Разработать и внедрить протокол нутритивной поддержки в периоперационном периоде реконструктивных операций на пищеводе.

Научная новизна. Доказано, что исходная нутритивная недостаточность у пациентов с рубцовым сужением пищевода после химического ожога и ахалазией пищевода, включая больных с избыточной массой тела, универсальна в своих проявлениях.

Разработана методика предоперационной нутритивной поддержки на основе энтеральных смесей промышленного производства, позволяющая обеспечить коррекцию дооперационной нутритивной недостаточности.

Получены новые сведения о состоянии гомеостаза нуклеиновых кислот у пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога как первичного звена в нарушении биосинтеза белка в условиях трофической недостаточности. Научно обосновано использование показателей содержания ДНК в сыворотке крови и суточной экскреции мочевой кислоты мочи в качестве дополнительных маркеров для оценки тяжести

нутритивной недостаточности у пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога.

Установлена закономерная зависимость стимуляции обмена нуклеиновых кислот путем экзогенной дотации глутамина, что дает патогенетическое обоснование для использования энтеральной смеси с его повышенным содержанием (6 гр/100мл).

Доказана целесообразность применения энтеральной смеси с повышенным содержанием глутамина в периоперационном периоде реконструктивных операций на пищеводе с целью оптимальной коррекции нутритивного статуса.

Разработана математическая модель на основе дискриминантного анализа, позволяющая прогнозировать высокий риск развития осложнений после реконструктивных операций на пищеводе.

Практическая значимость работы. По выявленным изменениям нутритивного статуса патогенетически обоснована эффективность предоперационной нутритивной поддержки, разработан протокол коррекции белково-энергетической недостаточности в периоперационном периоде реконструктивных операций на пищеводе. Выполнена оценка обмена нуклеиновых кислот у пациентов с рубцовым сужением пищевода после химического ожога и ахалазией пищевода. На основании выявленных изменений патогенетически обосновано применение фармаконутриента глутамин в периоперационном периоде с целью коррекции дефицита нуклеотидов и иммунного статуса. Предложено внесение энтеральной смеси с повышенным содержанием глутамина в протокол нутритивной поддержки в реконструктивной хирургии. По данным комплексной оценки исходного состояния пациентов определены факторы риска и разработана математическая модель прогнозирования развития послеоперационных осложнений. Оптимизирован протокол периоперационной интенсивной нутритивной терапии, позволяющей эффективно и достоверно снижать частоту послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Исходная нутритивная недостаточность универсальна для всех пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога.

2. Исходная нутритивная недостаточность у данного контингента больных закономерно влечет нарушение обмена нуклеиновых кислот, что способствует изменениям общего обмена веществ с клинически опасными последствиями.

3. Энтеральное введение глутамина оказывает быстрое позитивное влияние на гомеостаз нуклеиновых кислот, что является основанием для его применения в программе интенсивной нутритивной терапии с целью увеличения биосинтеза нуклеотидов.

4. Активная нутритивная поддержка в периоперационном периоде у больных с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога позволяет многократно и достоверно снижать частоту послеоперационных осложнений.

Апробация. Результаты исследования доложены на III съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока (Томск, 2009), на Еврошколе анестезиологов-реаниматологов СЕЕА (Новосибирск, 2010), на 6-й Межрегиональной хирургической конференции с международным участием памяти профессора Л.В. Полуэктова (Омск, 2010), на Международном форуме "Санкт-Петербург – Гастро-2010" (Санкт-Петербург, 2010), на III съезде хирургов-гастроэнтерологов «Актуальные вопросы неотложной хирургической гастроэнтерологии» (Геленджик, 2010), на итоговой научно-практической конференции врачей анестезиологов-реаниматологов Алтайского края (Барнаул, 2012 г.), на заседании общества анестезиологов-реаниматологов (Новосибирск, 2012), на IX и X Межрегиональной конференции анестезиологов-реаниматологов «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2012, 2013).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации, отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля, отделения торакальной хирургии и отделения

гастроэнтерологии Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Разработанные положения используются в преподавательской и научной деятельности кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ, кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, кафедры госпитальной и детской хирургии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации имеется 33 научные работы, в том числе одна монография, 22 статьи представлены в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. В работе содержится 26 таблиц и 24 рисунка. Библиографический указатель включает 271 работу (121 отечественных и 150 зарубежных авторов).

Личное участие автора. Автором сформулирована концепция работы, составлен план её выполнения, лично или с его участием выполнено анестезиолого-реанимационное обеспечение реконструктивных операций на пищеводе большинству пациентов (более 80 %), полностью собраны и статистически обработаны клинические и биохимические материалы, выполнен анализ полученных результатов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 24 от 22.10.2007). В основу работы положены результаты ретроспективного и проспективного анализа историй болезни пациентов с рубцовым сужением пищевода после

химического ожога (РСП) и ахалазией пищевода (АхП) отделения торакальной хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы в клинике кафедры госпитальной и детской хирургии за период с января 1999 по декабрь 2012 года. Обследованным пациентам (n = 174) были выполнены реконструктивные операции на пищеводе – эзофагопластики. Согласно критериям включения-исключения, в исследование были включены результаты наблюдений и исследований, полученные в процессе лечения 110 пациентов. Среди них мужчин было 57 (51,8 %), женщин – 53 (48,2 %). Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 65 лет и в среднем составил 43,8 ± 1,3 лет. Среди оперированных пациентов по поводу рубцового сужения пищевода после химического ожога было 67 человек, ахалазии пищевода – 43 человека.

Критерии включения в исследование: пациенты с РСП или АхП III-IV, нуждающиеся в реконструктивном оперативном лечении – эзофагопластике; наличие в комплексе анестезиолого-реанимационного обеспечения высокой эпидуральной блокады; возраст оперируемых от 18 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования: рак пищевода или его обнаружение по данным послеоперационного патоморфологического исследования удаленного пищевода; хронический вирусный гепатит; туберкулез; тяжелая сопутствующая патология (недостаточность кровообращения III, хроническая почечная недостаточность III-IV, сахарный диабет (СД) первого типа, тяжелое течение; хроническая печеночная недостаточность); отказ пациента от участия в исследовании.

В результате были сформированы две группы сравнения полученной информации. Первую группу составили данные пациентов, оперированных в период с 1999 по 2005 годы (ретроспективный анализ, n = 51), с традиционной методикой ведения: пациенты до операции питались обычной пищей через гастростому, разбужированный пищевод или через пищевод с ахалазией. Во второй выборке (n = 59) представлена информация о пациентах за период с января 2006 по декабрь 2012 гг. с новой схемой ведения нутритивной поддержки (НП) в

периоперационном периоде. В частности, всем пациентам до операции устанавливали назогастральный зонд (НГЗ) и проводили НП стандартной энтеральной смесью (ЭС) в течение 7-10 суток. В послеоперационном периоде оценивали моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ и назначали смешанное парентерально-энтеральное питание: раннее энтеральное питание (ЭП) в назоеюнальный зонд (через 12-16 часов после операции) в сочетании с парентеральным введением нутриентов в соответствии с потребностью в них.

В процессе исследования в данной выборке выделено 3 группы клинических наблюдений в связи с двумя обстоятельствами: изменение технологии оперативного вмешательства и введение в программу НП энтеральной смеси с повышенным содержанием фармаконутриента глутамин (Интестамин).

Таким образом, из второй выборки получили вторую, третью и четвертую группы клинических наблюдений. Вторая группа (n = 22): пациенты с новой схемой ведения НП, оперативное вмешательство которым выполняли традиционной техникой (трансхиатальная экстирпация пищевода, пластика желудочной или кишечной трубкой). Третья группа (n = 22): пациенты с предложенной новой схемой ведения НП и модифицированной техникой оперативного вмешательства (видеоассистированная экстирпация пищевода, пластика желудочной или кишечной трубкой). Четвертая группа (n = 15): пациенты с модифицированной техникой оперативного вмешательства (видеоассистированная экстирпация пищевода, пластика желудочной или кишечной трубкой) и добавлением в протокол НП к стандартной ЭС до и после операции ЭС с повышенным содержанием глутамина Интестамин из расчета 0,5 г/кг/сутки глутамина. Интестамин назначали в течение трех суток до и двух суток после оперативного вмешательства (содержание глутамина 6 гр в 100 мл).

При операции эзофагопластика всем пациентам проводилось стандартное анестезиологическое обеспечение согласно концепции тотальной внутривенной или ингаляционной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Обязательным компонентом анестезиологического обеспечения являлась грудная эпидуральная

блокада на уровне Th7-Th10, с последующим пролонгированием эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде через установленный эпидуральный катетер.

Для оценки нутритивного статуса (НС) использовали клинические и лабораторные методы: анамнестические данные, рост, массу тела, скорость потери массы тела, расчет идеальной массы тела (ИдМТ) по формуле Лоренца, индекса Кетле, дефицита массы тела (ДМТ) от ИдМТ. Учитывались данные определения абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ), содержания в плазме крови общего белка (ОБ), альбумина (Алб), трансферрина (Тр). Кроме того, исследовали уровень цитокинов (Ил-1β, Ил-2, Ил-4, Ил-6, аИл-1β) и микроэлементов (цинк, медь).

Гомеостаз нуклеиновых кислот (НК) оценивали по уровню ДНК в сыворотке крови и суточной экскреции мочевой кислоты мочи как конечного продукта метаболизма пуриновых нуклеотидов.

Потребность в белке определяли эмпирически, исходя из физиологической потребности (ФП) 1 гр/кг/сутки и уровня катаболизма. В послеоперационном периоде стартовая потребность в белке составляет 1,5 г/кг/сут с последующим перерасчетом по суточной экскреции азота мочевины мочи. Потребность в энергии расчитывали исходя из определения основного обмена по формуле Харриса-Бенедикта с учетом факторов, повышающих ее расход. Эмпирически ФП в энергии соответствует 25 ккал/кг/сут, в послеоперационном периоде стартовое количество оценивается в пределах 35 ккал/кг/сут.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA v.7.0 (StatSoft, Inc., США). Распределение показателей в группах проверено на нормальность (в том числе, d-критерий Колмогорова-Смирнова). Значения количественных переменных представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение показателей в исследуемой группе; m – стандартная ошибка средней). Для сравнительного анализа использованы непараметрические статистические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерии Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением,

коэффициент ранговой корреляции Ч. Спирмена). Уровень значимости (максимально допустимая вероятность нулевой гипотезы) был принят равным 5 % ($p < 0,05$). Математическое моделирование было проведено при помощи дискриминантного анализа. Графическое представление результатов осуществлено средствами MS Excel из пакета MS Office 2007 и 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При реконструктивных операциях на пищеводе основная задача на дооперационном этапе – свести к минимуму риск предстоящего крайне травматичного хирургического вмешательства и общей анестезии. Среди особенностей пациента, влияющих или способных повлиять на течение интраоперационного периода, ведущее место отводят дисфагии и связанной с ней питательной недостаточности.

На основании клинико-лабораторных показателей была выполнена оценка недостаточности питания. У пациентов с РСП изменения нутритивного статуса очевидны вследствие дефицита массы тела – 9,6 % ± 1,4 %, в сравнении с АхП – 4,7 % ± 1,3 % ($p < 0,01$). Большинство пациентов АхП имели нормальную массу тела или незначительный ее дефицит. Однако у 38 % пациентов с АхП зарегистрирована избыточная масса тела (индекс Кетле от 27 до 35). Пациенты как с нормальной массой тела, так и с ее избытком при оценке лабораторных показателей демонстрируют признаки нутритивной недостаточности: при уровне ОБ, Алб и АЧЛ в диапазоне нормативных значений, концентрация Тр и ДНК низкая у всех. В частности, средние уровни Тр и ДНК составили 1,3-1,7 г/л ± 0,1-0,07 г/л и 0,8-0,9 нг/мл ± 0,06-0,1 нг/мл соответственно. Таким образом, все пациенты с РСП и АхП требуют одинакового подхода: обязательной оценки исходного НС и его коррекции в периоперационном периоде, даже если нет дефицита массы тела и общеклинические показатели укладываются в общепринятую норму.

Оправдано учитывать, что пациенты с РСП и АхП на фоне общеклинического явления дисфагии отличаются особенностями метаболических

изменений. В частности, цитокиновый профиль у пациентов с РСП (n = 10) и с АхП (n = 10) указывает на большее исходное преобладание провоспалительного компонента у больных РСП. Об этом свидетельствуют высокие уровни Ил-1β, Ил-2 и Ил-6. Известно, что Ил-1β продуцируется большим количеством клеток, в том числе фибробластами. Доказано, что биологическая активность Ил-1β является главным медиатором системного острофазового ответа и местной воспалительной реакции. Иными словами, высокий уровень Ил-1β при РСП индуцируется грубым рубцово-спаечным процессом в медиастинальной клетчатке вокруг пищевода, а при АхП – хронической интоксикацией и воспалением в стенке растянутого пищевода.

Динамика соотношения уровней Ил-1β/Ил-4 в крови отражает провоспалительную направленность (рис. 1).

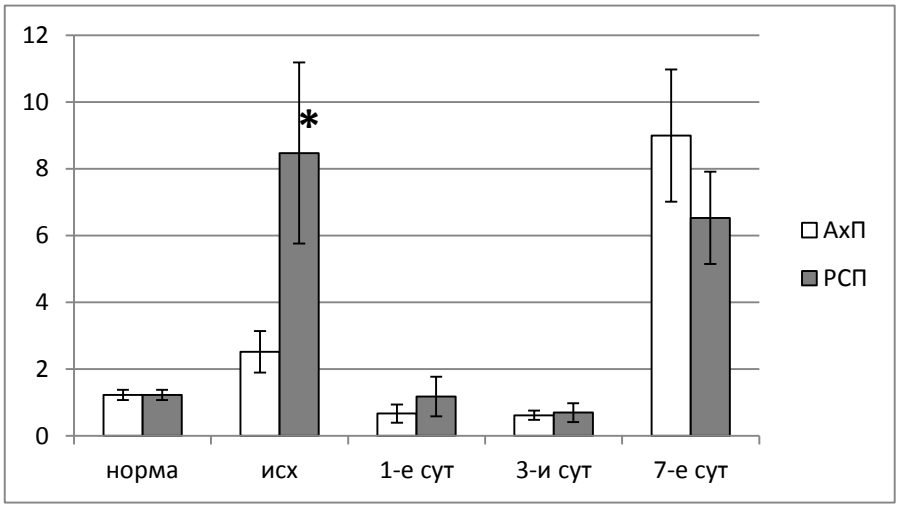

Рис 1. Динамика индекса соотношения уровней Ил-1β/Ил-4 в крови в периоперационном периоде у пациентов РСП (n = 10) и АхП (n = 10)

Из представленных данных на рисунке 1 очевидно, что исходный индекс соотношения показателей Ил-1β/Ил-4 у пациентов с РСП был закономерно выше ($p < 0,01$) по сравнению с зарегистрированным у пациентов АхП. Отметим, что на этапах первых-третьих суток после операции индекс соотношения цитокинов снижается, а к седьмым суткам повышается. При этом динамика цитокинового гомеостаза характеризуется изолированным изменением уровня Ил-1β, а значения

уровней Ил-4 стабильно более чем в два раза, ниже нормы на всех этапах периоперационного периода: 16,5 ± 4,0 – 13 ± 2,1. Известно, что Ил-4 – противоспалительный лимфоцитарный цитокин. В этой связи есть основания считать его низкое содержание в крови свидетельством преобладания провоспалительной реакции в организме на фоне основного заболевания и течения послеоперационного стресса. Кроме того, этот факт является косвенным свидетельством исходной функциональной недостаточности митохондриальных ферментов лимфоцитов в условиях питательной недостаточности. Увеличение содержания в крови Ил-1β к седьмым суткам объяснимо образованием фибробластов и коллагена для репаративных процессов.

Известно, что микроэлементы цинк и медь отражают особенности течения заболеваний и глубину изменений в нутритивном статусе. Установлено, что у пациентов с РСП и АхП возникает дефицит цинка на фоне алиментарной недостаточности. При этом имеет место выраженный дисбаланс этого микроэлемента с уровнем меди (рис. 2).

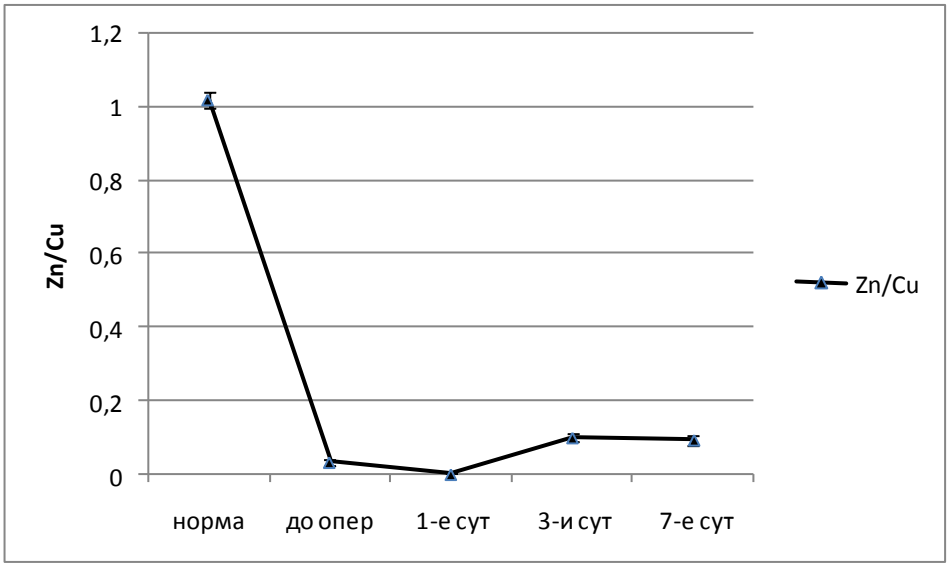

Рис. 2. Динамика индекса соотношения содержаний цинк/медь в крови в периоперационном периоде

На всех этапах периоперационного периода крайне низкое содержание цинка в сыворотке крови составило пределы 0,07 ± 0,01 – 0,21 ± 0,04 при

нормативном значении 0,36 мкМоль/л ± 0,03 мкМоль/л на фоне высоких (в 5-7 раз выше нормы) показателей содержания меди в крови (рис. 2). Помимо зарегистрированного алиментарного недостатка микроэлементов на фоне сниженного потребления нутриентов феномен дефицита цинка не имеет однозначного толкования. Прежде всего, у пациентов РСП наблюдается повышенный расход микроэлемента на образование рубцовой ткани вокруг пищевода, поскольку цинк активно используется для образования клеток соединительной ткани. Известно, что функционирование антиоксидантной системы с участием супероксиддисмутазы многократно усиливается под действием операционного стресса. Известен также эффект «замыливания», связанный с взаимодействием двухвалентных металлов и свободных жирных кислот: вынужденное хроническое голодание стимулирует липолиз и в крови увеличивается содержание свободных жирных кислот. Эта тенденция сохраняется и в послеоперационном периоде под действием агрессивных факторов послеоперационного стресса.

Выраженное увеличение уровня содержания меди в сыворотке крови на этапах периоперационного периода свидетельствует о том, что увеличивается потребность для активации ферментов антиоксидантной системы – цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы, аскорбиназы и др. Установлена высокая теснота корреляционной связи между уровнями содержания меди в плазме крови и провоспалительными цитокинами – Ил-1β ($r = 0,54$; $p<0,05$), Ил-2 ($r = 0,73$; $p<0,05$).

Таким образом, восполнение дефицита микроэлементов и устранение их дисбаланса представляется важным элементом контроля процессов воспаления и репарации/регенерации при обширных оперативных вмешательствах.

У пациентов с РСП и АхП нутритивная недостаточность развивается в результате хронического (гипометаболического) голода. В послеоперационном периоде под действием мощного операционного стресса это состояние трансформируется в острую ситуацию – гиперметаболический голод.

Доказательством является увеличение суточной экскреции азота мочевины: увеличение на 3-и сутки послеоперационного периода в среднем достигает двухратной величины по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$).

Исходный трофический статус по клинико-лабораторным показателям представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Исходный нутритивный статус пациентов по клинико-лабораторным данным

Группы / Параметры нутритивного статуса	Первая группа (n = 51)	Вторая группа (n = 22)	Третья группа (n = 22)	Четвертая группа (n = 15)
ДМТ, % от ИдМТ	7,3 ± 1,2	7,8 ± 1,7	6,11 ± 1,7	3,12 ± 1,78
Индекс Кетле (20 – 25)	21,6 ± 0,5	21,9 ± 0,7	22,53 ± 1,02	24,15 ± 1,24
Общий белок (65 – 75 г/л)	72,14 ± 0,7	74,9 ± 1,2	70,86 ± 0,7	72,34 ± 0,85
Альбумин (35 – 45 г/л)	37,9 ± 0,9	41,5 ± 0,9	39,3 ± 0,6	40,5 ± 0,7
АЧЛ (1,8 – 3,5 $*10^9$/л)	2,15 ± 0,07	2,6 ± 0,1	2,47 ± 0,11	2,92 ± 0,12*
Трансферрин исходный(2-3,5 г/л)	–	1,4 ± 0,15	1,27 ± 0,06	1,37 ± 0,06
Трансферрин перед операцией	–	2,2 ± 0,06	2,3 ± 0,1	2,6 ± 0,1**

** – p < 0,002 в сравнении с 1-ой группой;*

*** – p < 0,01 в сравнении со 2-ой группой (p – критерий множ. сравн. Краскела-Уоллеса)*

Согласно современным установкам, уровни ОБ и Алб не являются абсолютным ориентиром при оценке нутритивного статуса, прежде всего вследствие лабильности концентрации в сыворотке крови и зависимости от водного баланса. Более информативны тщательный сбор анамнеза (скорость потери массы тела, качественный состав питания), АЧЛ, концентрация Тр. У пациентов, которые питались обычной пищей, при относительно нормальных величинах ОБ и Алб сыворотки, имеет место дефицит Тр, указывающий на тяжелую нутритивную недостаточность (НН) (1,27 ± 0,06 – 1,4 ± 0,15). Начало питания ЭС промышленного производства достоверно возвращает уровень Тр в диапазон общепринятой нормы, при этом, в 4-ой группе на фоне введения

интестамина концентрация Тр выше в течение всего периоперационного периода ($p < 0,05$; рис. 3).

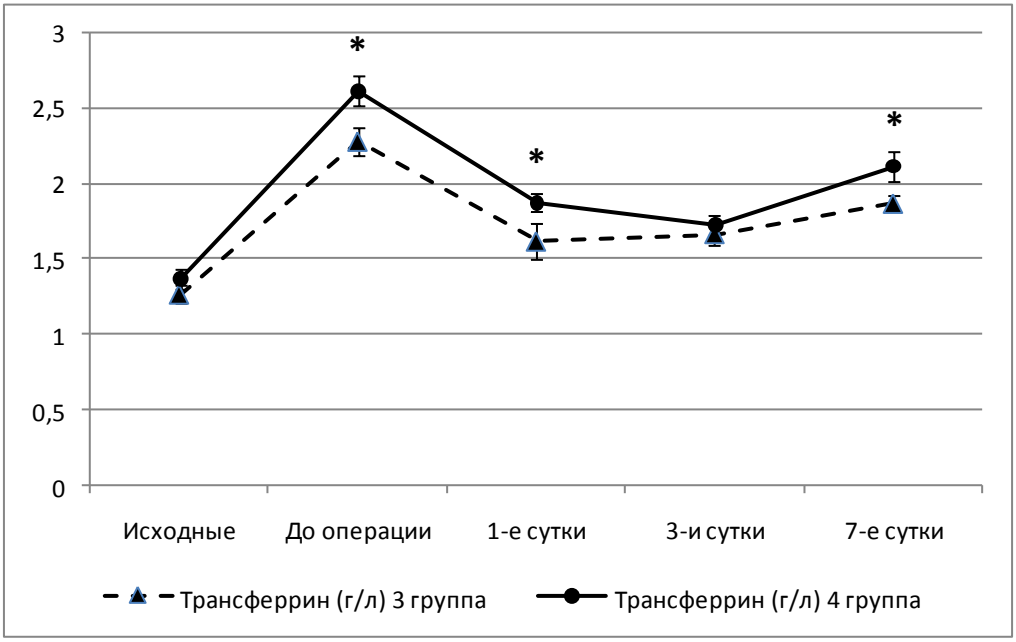

Рис. 3. Динамика уровней трансферрина в сыворотке крови в 3 и 4 группах в периоперационный период, г/л

*****– *$p < 0,05$ (p – критерий Манна-Уитни)*

При оценке уровня ОБ на всех этапах периоперационного периода во всех группах отмечается снижение концентрации в первые и третьи сутки с последующим ростом к 7-м суткам. Обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень в первые и третьи сутки послеоперационного периода ($p < 0,002$ и $< 0,01$ соответственно) в первой группе пациентов, которые не получали предоперационной нутритивной поддержки, что обусловлено циркуляцией большого количества острофазовых белков. При этом в первой группе выявлена более низкая концентрация Алб как исходно, так и в течение всего послеоперационного периода, что указывает на пролонгированное течение катаболического периода и редукцию синтеза эндогенного Алб ввиду нехватки аминокислот и энергии в условиях недостаточного поступления питательных веществ (рис. 4).

Уровень Алб достоверно выше в 4-ой группе, пациенты которой до и после

операции дополнительно к стандартной энтеральной смеси получали смесь интестамин ($p < 0{,}001$).

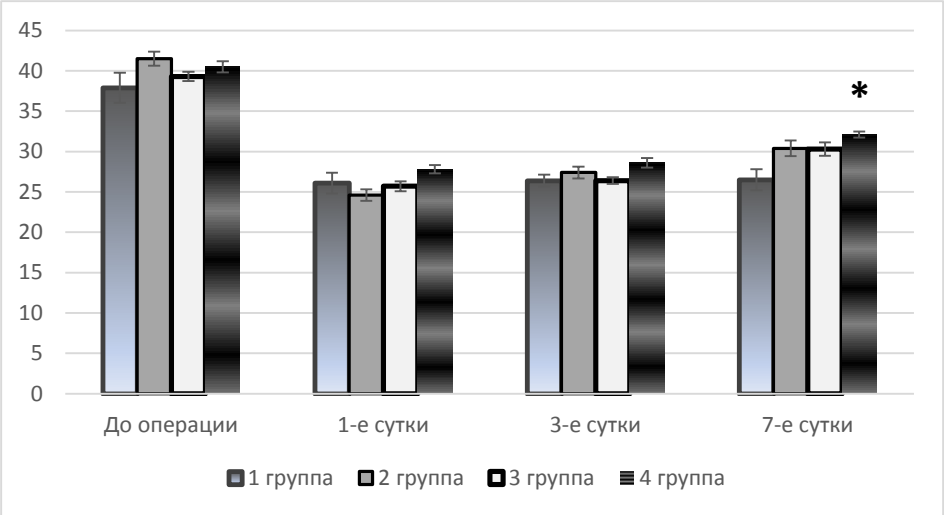

Рис. 4. Динамика среднего содержания альбумина в сыворотке крови в периоперационном периоде, г/л
(– p - критерий множественных сравнений Краскела-Уоллеса)*

У пациентов 2-ой группы с предоперационной нутритивной поддержкой (ПНП) стандартной энтеральной смесью АЧЛ даже в первые сутки послеоперационного периода укладывается в общепринятую норму, тогда как у 1-й группы пациентов эта цифра была почти в 1,5 раза ниже нормальной (рис. 5).

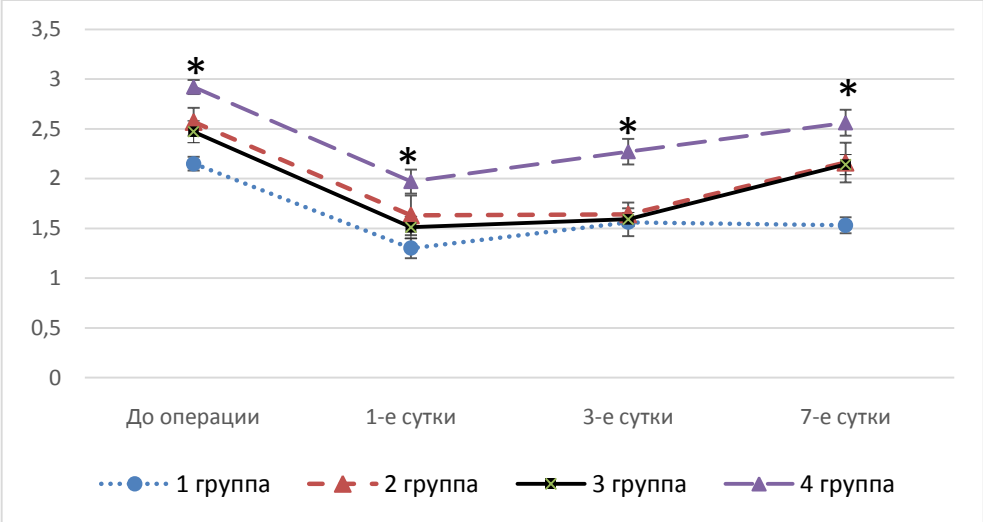

Рис. 5. Динамика абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, $\times 10^9$/л *(p – критерий множественных сравнений Краскела-Уоллеса)*

В четвертой группе АЧЛ оставалось в пределах нормативных значений на всех этапах периоперационного периода, с достоверно более высоким количеством при сравнении с другими группами ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено, что для исходного нутритивного статуса пациентов РСП и АхП характерно сохранение висцерального пула белка: исходные показатели ОБ, Алб, АЧЛ находятся в диапазоне нормативных значений, но динамика содержания Тр указывает на более глубокие изменения НС.

Пациенты с РСП и АхП имеют алиментарный дефицит нуклеотидов, а в послеоперационном периоде их недостаток усугубляется под действием катаболического стресса, что нарушает образование нуклеиновых кислот и оказывает негативное влияние на синтез и функции быстроделящихся клеток: гепатоциты, энтероциты, клетки иммунной системы и костного мозга. Учитывая, что одна из основных функций нуклеиновых кислот – обеспечение биосинтеза белка, сохранение их гомеостаза – приоритетный вопрос.

Для оценки обмена нуклеиновых кислот у пациентов третьей и четвертой групп (всего 37 пациентов от 20 до 65 лет мужского и женского пола с диагнозом АхП и РСП) определили концентрацию ДНК сыворотки крови на всех этапах периоперационного периода (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика содержания ДНК в сыворотке крови (нг/мл) в периоперационном периоде

Этапы исследования	3 группа (n = 22)	4 группа (n = 15)
Исходное состояние	0,50 ± 0,10	0,97 ± 0,06
До выполнения операции	0,56 ± 0,13	84,24 ± 6,49*#
1-е сут. после операции	1,03 ± 0,15	67,55 ± 4,86*#
3-и сут. после операции	1,13 ± 0,18	72,37 ± 4,95*#
7-е сут. после операции	0,82 ± 0,24	84,51 ± 2,50*#

** – p < 0,0001 при сравнении динамики концентрации ДНК в 4-й группе (по кр. Фридмана); # – p < 0,0001 при сравнении показателей 3-й и 4-й групп (по крит. Манна-Уитни)*

При анализе результатов у пациентов третьей группы зарегистрирован

глубокий дефицит содержания ДНК в сыворотке крови на всех этапах периоперационного периода, несмотря на проведение активной нутритивной поддержки до и после операции. Отметим, что у пациентов четвертой группы после назначения в стандартной схеме нутритивной поддержки интестамина в дозе 500 мл/сутки (0,3-0,5 гр/кг/сут глутамина), содержание ДНК в сыворотке крови возросло в десятки раз (табл. 2). Это обстоятельство укладывается в допущение концепции о зависимости синтеза олигонуклеотидов и концентрации глутамина в сыворотке крови и мышечной ткани. При оценке динамики уровня ДНК в послеоперационном периоде в 4 группе выявлено достоверное снижение концентрации в 1-е и 3-и сутки, что свидетельствует о расходе нуклеотидов на репарацию ($p < 0,0001$). Поскольку глутамин является основным донатором аминогрупп для синтеза нуклеотидов, его использование для коррекции их дефицита и нормализации гомеостаза нуклеиновых кислот становится патогенетически обоснованной технологией.

Для оценки интенсивности обмена нуклеиновых кислот оценили основной продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов – суточную экскрецию мочевой кислоты с мочой (рис. 6).

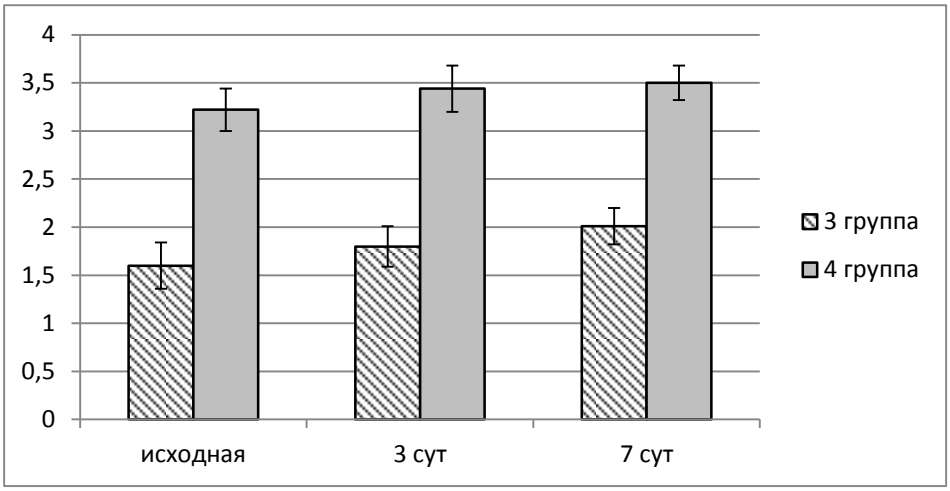

Рис. 6. Динамика экскреции мочевой кислоты мочи (мМоль/л/сутки) в периоперационном периоде ($p < 0,0001$)

Нормативный показатель экскреции мочевой кислоты 1,5-4,5 мМоль/л/сутки.

Установлено, что у пациентов третьей группы суточная экскреция мочевой

кислоты мочи соответствовала значениям нижней границы функциональных значений до операции и в третьи сутки послеоперационного периода. По-видимому, это обусловлено дефицитом олигонуклеотидов. В четвертой группе обследованных на фоне обогащения питания фармаконутриентом глутамином динамика суточной экскреции мочевой кислоты мочи свидетельствует об усилении интенсивности обмена нуклеиновых кислот – экскреция увеличилась практически в два раза ($p < 0,0001$). При этом на фоне стойкого увеличения уровня ДНК в крови величина суточной экскреции мочевой кислоты мочи не выходила за пределы физиологической нормы, что свидетельствует об активном использовании нуклеотидов на репаративные процессы. Суточную экскрецию мочевой кислоты мочи можно использовать для косвенной оценки дефицита нуклеотидов, поскольку имеет место прямая корреляционная связь с уровнем ДНК в сыворотке крови ($r = 0,84$; $p < 0,01$). Сниженный уровень указывает на редукцию распада пуриновых нуклеотидов в результате их дефицита. Необходимо учитывать, что изолированная оценка содержания ДНК в крови не имеет клинической значимости, поскольку в условиях катаболизма при массивном разрушении тканей в крови возможна циркуляция обломков ДНК в пределах нормативных значений. При этом суточная экскреция мочевой кислоты мочи остается ниже нормы и указывает на низкую интенсивность синтеза нуклеотидов de novo на фоне дефицита субстратов. Таким образом, оценка суточной экскреции мочевой кислоты мочи без определения ДНК позволяет точно оценить интенсивность обмена нуклеиновых кислот.

Дефицит нуклеотидов (низкий уровень ДНК в крови) тесно коррелирует с АЧЛ на разных этапах периоперационного периода ($r = 0,57$-$0,68$; $p < 0,001$). У пациентов четвертой группы в первые сутки послеоперационного периода АЧЛ остается в диапазоне нормальных значений и выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп, которые до операции питались стандартной энтеральной смесью ($p < 0,001$). Этот факт указывает на зависимость быстроделящихся клеток иммунной системы от достаточного количества нуклеотидов для их производства.

Уровень Тр также был выше в 4-й группе ($p < 0,05$; рис. 3). Между содержанием ДНК и трансферрина в сыворотке крови зарегистрирована прямая корреляционная связь: корреляционный коэффициент Спирмана (r) был в пределах от 0,52 до 0,77 в зависимости от этапа исследования ($p < 0,05$).

Предпочтительным доступом для питания у пациентов с дисфагией является установка НГЗ. Использование в программе предоперационной подготовки энтеральных смесей промышленного производства обеспечивает оптимальную коррекцию нутритивного статуса в отличие от обычного измельченного питания в силу его неудовлетворительных питательных, микробиологических и физических характеристик. При оценке динамики уровня альбумина у пациентов РСП с разными вариантами точки доступа и вида питательного субстрата установлено, что исходный уровень альбумина в плазме крови был выше у пациентов, получающих стандартную энтеральную смесь через НГЗ ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде хуже всего результат у пациентов, питающихся через разбужированный пищевод обычной пищей. При рассмотрении динамики АЧЛ у пациентов с питанием через НГЗ стандартной ЭС, исходный показатель и на 7-е сутки значительно выше; у больных, которые питались обычной пищей через разбужированный пищевод, АЧЛ даже снижается ($p < 0,0001$).

Кроме того, у пациентов РСП установка НГЗ для ЭП позволила сократить сроки предоперационной подготовки к реконструктивной операции, а также сохранить возможность использования желудка для трансплантата ввиду ограничения показаний для наложений гастростомы.

При проведении ПНП не следует стремиться к коррекции общей массы тела пациента. Эффективность ПНП оправдано оценивать по положительному азотистому балансу, усилению метаболизма нуклеиновых кислот. Об этом следует судить по увеличению суточной экскреции мочевой кислоты мочи и приросту уровней ОБ, Алб, Тр, АЧЛ. Протокол предложенного варианта периоперационной нутритивной поддержки позволяет ускорить запуск эндогенного синтеза альбумина. Использование в схеме питания фармаконутриента глутамина

достоверно ускоряет восстановление содержания трансферрина и быстроделящихся клеток, в частности, абсолютного числа лимфоцитов.

Результаты сравнения в клинических группах показали значимое снижение частоты послеоперационных осложнений ($p < 0,0001$), что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика количества послеоперационных осложнений в группах

Осложнение	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 22)	4-я группа (n = 15)
НЭГА	12	2	1	0
Пневмония	9	1	1	0
СПОН	5	1	0	0
НККА	1	1	0	0
Всего осложнений	27 (52,9 %)	5 (22,7 %)	2 (9,09 %)	0
Всего больных	20 (39,2 %)	3 (13,6 %)	2 (9,09 %)	0

При сравнении динамики количества осложнений в группах выявлена однозначная тенденция, свидетельствующая о полезности предложенных новаций. Летальные исходы зарегистрированы только в первой группе пациентов и составили 5,9 %.

Таким образом, предлагаемая методика НП позволяет снижать количество послеоперационных осложнений в несколько раз, а также уменьшать потребность в препаратах крови (СЗП, альбумин) и сокращать сроки пребывания в ОРИТ.

Средние значения, в том числе суммарно во 2-й, 3-й и 4-й группах, представлены в таблице 4.

При детальном анализе в группах для установления фактора, в большей степени оказывающего влияние на течение послеоперационного периода, отмечено сокращение сроков пребывания в ОРИТ: с $8,8 \pm 0,7$ в первой группе до $6,04 \pm 0,4$; $5,5 \pm 0,6$ и $4,2 \pm 0,3$ соответственно 2-й, 3-й и 4-й группам. Достоверные

различия получены между 1-й и 4-й группами, 2-й и 4-й группами ($p < 0,001$; критерий множественных сравнений Краскела-Уоллеса). Достоверности при сравнении 2-й и 3-й групп не получили, что позволяет предположить: состояние НС и рациональная программа НП оказывают на развитие осложнений большее влияние, нежели техника оперативного вмешательства.

Таблица 4 – Положительные результаты применения модифицированной тактики ведения пациентов

Показатели качества протокола нутритивного обеспечения	1-я группа (n = 51)	2-я – 4-я группы (n = 59)
Послеоперационные осложнения (количество пациентов)	20	5*
Использование альбумина до и после операции (количество пациентов)	43	3**
Койко-день в ОРИТ (сутки)	8,8 ± 0,7	5,4 ± 0,3***

* – достоверные результаты, $p < 0,05$ ($\chi^2=14,72$); ** – достоверные результаты, $p < 0,0001$ ($\chi^2=67,35$); *** – достоверные результаты, $p < 0,000001$ (*по крит. Манна-Уитни)*

Ряд доказательств влияния НН на развитие осложнений был получен с помощью математического моделирования оценки риска развития послеоперационных осложнений. Разработка модели высокого риска послеоперационных осложнений была проведена методом дискриминантного анализа с построением дискриминантной модели. Высокая специфичность метода (96 %) дает возможность его использования для выявления факторов, определяющих высокий риск в периоперационном периоде и непосредственно предрасполагающих к неблагоприятному прогнозу у этой категории пациентов. Согласно разработанной модели, решающее значение в прогнозе развития осложнений имеют точка доступа и вид питания ($p < 0,00001$).

При рассмотрении корреляционной связи между уровнями трансферрина и ДНК в крови ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), прямой зависимости концентрации ДНК от поступления глутамина можно провести логическую цепь: 1) назначение ЭС с

повышенным содержанием глутамина; 2) усиление интенсивности обмена нуклеиновых кислот, рост концентрации ДНК сыворотки крови; 3) образование необходимого организму количества быстроделящихся клеток; 4) улучшение функции иммунной системы, ЖКТ, костного мозга, печени; 5) профилактика развития осложнений. Таким образом, дополнительное введение глутамина позволяет поддерживать его необходимую концентрацию, остановить потерю мышечной массы, улучшить структурные процессы в тканях и азотистый баланс в целом.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с рубцовым сужением пищевода быстро теряют массу тела с развитием ее дефицита. Пациенты с ахалазией пищевода имеют признаки нутритивной недостаточности вне зависимости от массы тела.

2. Динамика концентрации цитокинов, дефицит и дисбаланс микроэлементов (цинк/медь) указывают на исходное преобладание провоспалительного компонента, что вызвано особенностями течения заболевания: хронической интоксикацией и воспалением в стенке растянутого пищевода при его ахалазии и хроническим воспалительным перипроцессом с формированием грубых пищеводно-медиастинальных спаек при рубцовом сужении пищевода после химического ожога.

3. Характерным признаком питательной недостаточности у пациентов без дооперационной нутритивной коррекции является исходная сохранность висцерального пула белка с его истощением в послеоперационном периоде.

4. Назначение активной нутритивной поддержки в периоперационном периоде способствует быстрому восстановлению показателей нутритивного статуса в сравнении с ретроспективной группой.

5. Пациенты с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога имеют дефицит плазменной концентрации нуклеотидов и сниженную суточную экскрецию мочевой кислоты мочи в течение периоперационного периода.

6. Экзогенное введение глутамина обеспечивает стойкое и многократное увеличение содержания ДНК в сыворотке крови в периоперационном периоде.

7. Фармаконутриент глутамин интенсифицирует обмен нуклеотидов, что делает использование энтеральной смеси с повышенным содержанием глутамина патогенетически обоснованой технологией с целью активации синтеза нуклеотидов и устранения их алиментарного дефицита.

8. Необходимость коррекции нутритивной недостаточности в до- и послеоперационной программе ведения пациентов с ахалазией пищевода и рубцовым сужением пищевода после химического ожога выявлена при дискриминантном анализе.

9. Внедрение оптимального протокола периоперационной нутритивной поддержки в программу ведения пациентов достоверно способствует уменьшению числа послеоперационных осложнений на 74 % и сокращению сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на 52 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимость в активной ПНП должна быть документирована в истории болезни, с внесением в запись показаний, расчета объема необходимых нутриентов, вида ЭС, точки доступа и продолжительности питания.

2. Оценка нутритивного статуса в периоперционном периоде обязательна у всех пациентов РСП и АхП, основанная на клинико-лабораторных показателях. Клиническое значение имеют рост, масса тела, расчет индекса Кетле, расчет ИдМТ и определение ДМТ в расчете от ИдМТ. Решающее значение имеют лабораторные показатели: уровень Алб, Тр, значение АЧЛ, содержание ДНК в сыворотке крови. До операции контроль каждые три дня, в послеоперационном периоде – ежедневно.

3. Для определения потребности в белке в течение периоперационного периода необходимо исследование суточной экскреции азота мочевины мочи (сбор как на пробу Реберга), ограничение – нарушение функции почек. Контроль раз в три дня.

4. Косвенный маркер дефицита нуклеотидов – суточная экскреция мочевой кислоты мочи, оценивается в динамике вместе с экскрецией азота суточной мочевины мочи. Контроль раз в три дня.

5. Выбор доступа для питания – установка НГЗ всем пациентам, включая пациентов с АхП. Исключение – техническая невозможность установки (при сочетанном поражении пищевода и желудка с формированием стеноза его выходного отдела; продленная стриктура пищевода). При имеющейся у пациента гастростоме обычное питание следует сменить полностью или дополнить стандартной энтеральной смесью.

6. ПНП должна быть начата сразу после выставления показаний к реконструктивной операции на пищеводе (старт – стандартная ЭС из расчета ФП в энергии 25 ккал/кг ИдМТ/сутки и белке 1 гр/кг ИдМТ/сутки, с последующим пересчетом истинной потребности по суточной экскреции азота мочевины мочи).

7. До начала питания следует оценить степень гиповолемии и необходимость ее коррекции назначением дополнительного объема жидкости (полиионные кристаллоидные растворы в виде внутривенной инфузии или регидратации в НГЗ).

8. При выборе ЭС следует учитывать наличие сопутствующего диагноза СД. В этом случае альтернатива стандартной ЭС – специализированная ЭС типа «Диабет». Контроль гликемии 4-6 раз/сут, целевой уровень 7-10 ммоль/л.

9. За три дня до операции и первые двое суток послеоперационного периода стандартное ЭП дополняют ЭС Интестамин из расчета потребности в глутамине 0,3-0,5 гр/кг/сутки (300-500 мл/сутки в зависимости от массы тела пациента).

10. К полному объему ЭП с целью профилактики нарушений пассажа по кишечнику, гиперосмолярного синдрома и гиповолемии дополнительное введение чистой воды в зонд обязательно. У пациентов без ограничений по введению объема жидкости в среднем из расчета ½ от суточной потребности (20 мл/кг/сутки).

11. Продолжительность ПНП 8-14 суток. Следует стремиться не к набору массы тела, а достижению положительного азотистого баланса с приростом основных показателей нутритивного статуса (см. п.2). При отсутствии эффекта от проводимой терапии необходимо пересмотреть сроки оперативного вмешательства.

12. При планировании анестезиологического обеспечения реконструктивной операции на пищеводе пролонгированная грудная эпидуральная блокада – обязательный компонент обезболивания (рекомендуемый уровень Th7-9) во время и после операции.

13. В послеоперационном периоде показано смешанное энтерально-парентеральное питание: раннее ЭП в сочетании стандартной ЭС с Интестамином (см. п.9) и частичное ПП для обеспечения полного объема потребности в энергии и белке.

14. Использование Интестамина предполагает обязательное назначение стандартной энтеральной смеси с расчетом суточного количества белка при условии отсутствия дисфункции ЖКТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чикинев Ю.В. **Актуальные вопросы хирургического лечения болезней пищевода и кардии : монография /** Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова,** И.А. Поршенников // Новосибирск : Советская Сибирь, 2009. – 288 с.

2. Патологические состояния после эзофагоколонопластики / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова,** И.Е. Судовых // **Казанский медицинский журнал.** – 2009. – № 2, том XC. – С. 215-220.

3. Реконструкция тонкокишечного трансплантата после загрудинной эзофагопластики / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Коробейников, И.Е. Судовых, **И.В. Беркасова // Вестник хирургической гастроэнтерологии.** – 2009. – № 1. – С.65-69.

4. Клинико-эндоскопическая характеристика искусственного пищевода,

сформированного из толстой кишки / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Коробейников, **И.В. Беркасова,** И.Е. Судовых **// Вестник хирургической гастроэнтерологии**. – 2009. – № 2 – С. 33-38.

5. Эндоскопическое лечение стриктур пищеводных анастомозов после эзофагопластики / Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев, А.В. Кутепов, А.В. Коробейников, **И.В. Беркасова // Сибирский медицинский журнал** (г. Томск). – 2009 – Т. 24, № 3 (выпуск 1). – С. 64-67

6. Эзофагоколонопластика при рубцовых послеожоговых стриктурах пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова**, А.В. Коробейников, Р.В. Говорков **// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2009 – № 5 (139) – С. 103-106.

7. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой при его доброкачественных заболеваниях / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова**, А.В. Коробейников, А.В. Кутепов **// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2009. – № 6 (140). – С.5-9.

8. Лечение рубцовых послеожоговых сужений пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова,** А.В. Коробейников, А.В. Кутепов **// Сибирский медицинский журнал** (г. Томск). – 2009. – Т. 24, № 4 (выпуск 1).– С. 94-100.

9. Клинико-рентгенологическая характеристика искусственного пищевода из толстой кишки и желудочной трубки у пациентов после эзофагопластики / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова,** А.В. Коробейников, А.В. Кутепов, И.Е. Судовых **// Сибирский медицинский журнал** (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 20-24.

10. Диагностика и лечение ахалазии пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Кутепов, **И.В. Беркасова,** А.В. Маслов **// Сибирский медицинский журнал** (г. Томск). –2010. – Т. 25, № 3 (выпуск 1). – С. 50-56.

11. **Беркасова И.В.** Предоперационная нутритивная терапия в реконструктивно-восстановительной хирургии пищевода **/ И.В. Беркасова,** Е.И. Верещагин, Ю.В. Чикинев **// Московский хирургический журнал**. – 2010. –

№ 5 (15) – С.18-22.

12. Современное обоснование нутритивной поддержки у пациентов доброкачественными заболеваниями пищевода / **И.В. Беркасова**, В.А. Валеева, Ю.В. Чикинев, Е.И. Верещагин // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 46-51.

13. Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом / В.А. Валеева, **И.В. Беркасова**, А.В. Ефремов, Е.И. Стрельцова // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2011. – Том 31, № 1. – С.55-60.

14. Эзофагопластика у больных с ожоговыми стриктурами пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Кутепов, **И.В. Беркасова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2011. – Т. IV, № 1. – С. 57-62.

15. Реэзофагопластика кожно-мышечными лоскутами (клиническое наблюдение) / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Кутепов, **И.В. Беркасова** // **Вестник хирургической гастроэнтерологии.** – 2011.– №1. – С. 73-78.

16. Опыт применения энтеральной смеси Эншур2 у пациентов доброкачественными заболеваниями пищевода [Электронный ресурс] / **И.В. Беркасова**, Е.И. Верещагин, Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2011. – № 4. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=511

17. Хирургическое лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний пищевода [Электронный ресурс] / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова**, А.В. Кутепов // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2012. – № 5. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=811

18. Сравнительная характеристика эзофагогастро- и эзофагоколопластики при доброкачественных заболеваниях пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, **И.В. Беркасова**, А.В. Кутепов, И.Е. Судовых, А.В. Коробейников, А.И. Котельников // **Сибирский медицинский журнал** (г. Иркутск). – 2012. –№ 4.

– С. 137-139.

19. Показатели обмена нуклеиновых кислот у больных абдоминальным сепсисом [Электронный ресурс] / В.А. Валеева, Е.И. Верещагин, **И.В. Беркасова**, Е.И. Стрельцова // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2012. – № 6. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=888.

20. Нутритивная поддержка : незаменимый компонент предоперационной подготовки в хирургии пищевода / **И.В. Беркасова**, Е.И. Верещагин, Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин // **Вестник хирургии имени Грекова.** – 2012. – Т. 171, № 5. – С. 65-68.

21. Коррекция обмена нуклеиновых кислот в периоперационном периоде у больных с доброкачественными заболеваниями пищевода [Электронный ресурс] / **И.В. Беркасова**, Е.И. Верещагин, В.А. Валеева, Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2012. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=881.

22. Динамика концентрации цитокинов и микроэлементов в свете нутритивной недостаточности при реконструктивных операциях на пищеводе [Электронный ресурс] / **И.В. Беркасова**, Е.И. Верещагин, В.А. Валеева, Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2012. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=882.

23. Беркасова И. В. Прогнозирование риска периоперационных осложнений в реконструктивной хирургии пищевода [Электронный ресурс] / И.В. Беркасова, Е.И. Верещагин, И.М. Митрофанов // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2013. – № 2. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=980.

24. Пластика пищевода при его доброкачественных сужениях / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Коробейников, **И.В. Беркасова**, А.В. Кутепов // Вестник современной клинической медицины. –2009. – Т. 2,

выпуск 2 – С 37-40.

25. Место предоперационной нутритивной терапии в реконструктивно-восстановительной хирургии пищевода / **И.В. Беркасова**, Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Санкт-Петербург – Гастро-10 : материалы международного Славяно-Балтийского научного форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3. – М10.

26. **Беркасова И.В.** Периоперационная нутритивная терапия у пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода **/ И.В. Беркасова,** Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Актуальные вопросы хирургии : сборник научных трудов IV межрегиональной конференции, посвященной памяти академика РАМН, профессора Л.В. Полуэктова. – Омск, 2010. – С. 28-30.

27. Беркасова И.В. Мультимодальная схема анальгезии как стресс-протекция при реконструктивно-восстановительных операциях на пищеводе / **И.В. Беркасова**, В.А. Валеева, Е.И. Верещагин // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии. Пусковые факторы критических состояний : сборник материалов IX межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2012. – С 180-183.

28. Периоперационная нутритивная поддержка в хирургии пищевода / **И.В. Беркасова**, Е.И. Верещагин, Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии. Пусковые факторы критических состояний : сборник материалов IX межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2012. – С. 184-186.

29. **Беркасова И.В.** Особенности предоперационной нутритивной поддержки у пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода / И.В. Беркасова, Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Третий съезд хирургов Сибири и Дальнего востока : материалы съезда. – Томск, 2009. – С. 144.

30. **Беркасова И.В.** Реконструктивно-восстановительные операции на пищеводе: приоритеты ведения в послеоперационном периоде **/ И.В. Беркасова,** Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Третий съезд хирургов Сибири и Дальнего

востока : материалы съезда. – Томск, 2009. – С. 145.

31. **Беркасова И. В.** Роль предоперационной нутритивной подготовки в реконструктивно-восстановительной хирургии пищевода / **И.В. Беркасова,** Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Актуальные вопросы неотложной хирургической гастроэнтерологии : материалы конференции 3-5 ноября 2010 г., г. Геленджик // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3. – С. 89-90.

32. **Беркасова И.В.** Предоперационная нутритивная терапия при доброкачественных заболеваниях пищевода / **И.В. Беркасова,** Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев // Шестнадцатая гастроэнтерологическая неделя : материалы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. – № 5. – Том XX. – Приложение № 36. – С.5.

33. Экстирпация пищевода с видеоподдежкой / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, А.В. Маслов, А.В. Кутепов, **И.В. Беркасова** // Шестнадцатая гастроэнтерологическая неделя : материалы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. – № 5. – Том XX. – Приложение № 36. – С.19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аИл-1β	антирецепторный интерлейкин-1β
Алб	альбумин
АхП	ахалазия пищевода
АЧЛ	абсолютное число лимфоцитов
ДМТ	дефицит массы тела
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИдМТ	идеальная масса тела
Ил-1β	интерлейкин-1β
Ил-2	интерлейкин-2
Ил-4	интерлейкин-4
Ил-6	интерлейкин-6

НГЗ	назогастральный зонд
НК	нуклеиновые кислоты
НККА	несостоятельность коло-колоанастомоза
НН	нутритивная недостаточность
НП	нутритивная поддержка
НС	нутритивный статус
НЭГА	несостоятельность эзофаго-гастроанастомоза
ОБ	общий белок
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПНП	предоперационная нутритивная поддержка
ПП	парентеральное питание
РСП	рубцовое сужение пищевода после химического ожога
СД	сахарный диабет
СЗП	свежезамороженная плазма
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
Тр	трансферрин
ФП	физиологическая потребность
ЭП	энтеральное питание
ЭС	энтеральная смесь