

УДК 616-005.4+616-008.64
DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75826

МАЛЬЦЕВА Л.А., МОСЕНЦЕВ Н.Ф., КАРАСЬ Р.К.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

АНАПЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ В КЛИНИКЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Резюме. В статье представлены современные анаплеротические концепции нутриционной терапии для модуляции метаболического ответа в клинике критических состояний. Метаболический стресс — универсальный гиперметаболический гиперкатаболический ответ на заболевание, травму с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы; выделением гормонов стресса; катехоламинов; нейропептида S; фактора, индуцированного гипоксией HIF-1 α ; экспрессией генов, контролирующих механизмы адаптации к гипоксии, в том числе гликолиз и цикл трикарбоновых кислот. В статье представлена разработанная нами модель определения метаболического стресса и митохондриальной дисфункции. Анаплеротическая терапия базируется на концепции использования альтернативных субстратов как для цикла трикарбоновых кислот, так и для транспорта электронов в дыхательной цепи с целью усиления продукции аденозинтрифосфата. Многие патологические состояния требуют проведения анаплеротической терапии либо путем пополнения пула анаплеротических субстратов (пируват, аспарат, аспарагинат и другие источники, пополняя оксалоацетат, глутамин и другие кислоты), либо удалением из тканей продуктов катаплеротических реакций — интермедиатов цикла трикарбоновых кислот. Катаплероз уравнивает анаплероз путем перемещения избытка интермедиатов цикла трикарбоновых кислот из митохондриального матрикса в цитоплазму, в экстрамитохондриальное пространство. Современные анаплеротические концепции для модуляции метаболического ответа при критических состояниях включают в себя следующие позиции. I. Раннее использование растворов глюкозы и интенсивная инсулинотерапия: минимальное количество углеводов около 2 г/кг глюкозы/сутки; введение инсулина, если два последовательных анализа показали уровень глюкозы > 10 ммоль/л; избегать обязательного полноценного по калорийности питания в первую неделю, начинать с 500 ккал/сутки. II. Предупреждение гипергликемического метаболического стресса — метаболическое прекондиционирование: употребление прозрачных жидкостей прекращается за 2 часа до индукции в анестезию, потребление плотной пищи — за 6 часов. Предоперационное назначение углеводов применяется у всех пациентов без сахарного диабета за 2 часа до индукции; при наличии противопоказаний — в/в инфузия глюкозы за 2 часа до операции. III. Использование энергосубстратов, не требующих инсулиновой стимуляции для их вхождения в клетки: выявлено, что лица, получавшие в сутки < 60 г фруктозы, имели лучшие показатели здоровья, чем потреблявшие > 100 г/сутки. IV. Аминокислотные смеси: если парентеральное питание показано, целесообразно назначать сбалансированные аминокислотные смеси из расчета 1,3–1,5 г/кг/сутки белка; 0,2–0,4 г/кг/сутки L-глутамина. При тяжелых ожогах режим введения белка в аминокислотных смесях возрастает до 1,5–2 г/кг/сутки. V. Пополнение пула анаплеротических жирных кислот: жирные эмульсии (ЛСТ, МСТ) должны назначаться в количестве 0,7–1,5 г/кг/сутки; энтерально назначается смесь соевого и оливкового масла, рыбий жир, содержащие омега-3, -6, -9 жирные кислоты; диетическая анаплеротическая терапия с тригептаноином повышает выживаемость пациентов в критических состояниях. VI. Использование интермедиатов цикла Кребса: превентивное или терапевтическое использование суццинатсодержащих препаратов может быть эффективно для активации ургентных адаптивных механизмов. Тиамин является важнейшим витамином для поддержания аэробного метаболизма и активности ключевых ферментов цикла Кребса, а также челночного механизма пентозофосфатного цикла.

Ключевые слова: критические состояния, нутритивная поддержка, анаплеротические принципы, метаболический стресс, митохондриальная дисфункция.

Анаплеротическая терапия базируется на концепции использования альтернативных субстратов как для цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), так и для транспорта электронов в дыхательной цепи с целью усиления продукции аденозинтрифосфата (АТФ), что регулируется внутриорганными сигнальными путями и «сенсорами нутриентов» — серинтрионинкиназами: AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) и mTOR (mammalian Target of Rapamycin). AMPK акти-

вируется высоким соотношением АМФ/АТФ. Альтернативная терапия требуется для повышения продукции АТФ со снижением катаболизма.

Адрес для переписки с авторами:
Карась Роман Константинович
E-mail: karas_roma@ua.fm

© Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Карась Р.К., 2016
© «Медицина неотложных состояний», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Анаплеротическая терапия требует экзогенных источников субстратов, прямых участников цикла Кребса для продукции АТФ и инактивации АМРК.

Многие патологические состояния требуют проведения анаплеротической терапии либо путем пополнения пула анаплеротических субстратов (пируват, аспартат, аспарагинат и другие источники, пополняя оксалоацетат, глутамин и другие кислоты), либо удалением из тканей продуктов катаплеротических реакций — интермедиатов цикла трикарбоновых кислот. Проводят стимуляцию анаплероза физиологическими секреторагами одновременно с ограничением катаплероза и переноса интермедиатов ЦТК в экстрамитохондриальное пространство, использование молекул, действующих как секретораги или эквиваленты НАДФ, ацетил-КоА или малонил-КоА (малатный челночный механизм, сукцинатный механизм, эффект Сент-Дьерди) [1].

Катаплероз уравнивает анаплероз путем перемещения избытка интермедиаторов цикла трикарбоновых кислот из митохондриального матрикса в цитоплазму, в экстрамитохондриальное пространство.

Стимуляция анаплероза физиологическими секреторагами, пополнение запаса кофакторов потокформирующих ферментных комплексов, использование модуляторов АМРК, MAPK, PERK, сукцинатных рецепторов GPR91 и HIF-1 α направлены на восстановление окислительного фосфорилирования и являются частью анаплеротической терапии [2–6].

Современные концепции для модуляции метаболического ответа при критических состояниях включают в себя следующие позиции:

I. Раннее использование растворов глюкозы и интенсивная инсулинотерапия.

II. Предупреждение гипергликемического метаболического стресса — метаболическое прекондиционирование.

III. Использование энергосубстратов, не требующих инсулиновой стимуляции для их вхождения в клетки.

IV. Аминокислотные смеси.

V. Пополнение пула анаплеротических жирных кислот.

VI. Использование интермедиатов цикла Кребса.

I. Раннее использование растворов глюкозы и интенсивная инсулинотерапия

1. Минимальное количество углеводов около 2 г/кг глюкозы в сутки (степень В — SSCGuidelines, 2012).

2. Введение инсулина, если два последовательных анализа показали уровень глюкозы > 10 ммоль/л (1A — SSCGuidelines, 2012).

3. Избегать обязательного полноценного по калорийности питания в первую неделю, начинать с 500 ккал/сутки (2B — SSCGuidelines, 2012) [7].

II. Предупреждение гипергликемического метаболического стресса — метаболическое прекондиционирование

1. Употребление прозрачных жидкостей прекращается лишь за 2 часа до индукции в анестезию, потребление плотной пищи прекращается за 6 часов (1A — Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations — ERAS, 2012).

2. Преоперационное назначение углеводов должно применяться у всех пациентов без сахарного диабета в виде питья светлых жидкостей с комплексом углеводов за 2 часа до индукции; при наличии противопоказаний — внутривенная инфузия глюкозы за 2 часа до операции (1A — ERAS, 2012).

Разъяснение. Преоперационное голодание более 6 часов ведет к транслокации глюкозных переносчиков GLUT-4 и инактивации глюкокиназы. Использование углеводов за 2 часа до анестезии снижает частоту послеоперационной гипергликемии на 50 % и улучшает прогноз [8].

III. Использование энергосубстратов, не требующих инсулиновой стимуляции для их вхождения в клетки

Фруктоза (левулоза) — моносахарид с ММ 180,16 Д. Транспорт в клетку осуществляется с помощью переносчиков — GLUT2 (печень)/GLUT5 (эритроциты, почки и другие органы). Метаболизм фруктозы уникален: неконтролируемый метаболизм фруктозы ведет к внутриклеточному истощению АТФ, повышению продукции мочевой кислоты, эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, повышенному липогенезу. Высокие концентрации фруктозы индуцируют инсулинорезистентность, усиливают гипергликемию. Фосфорилирование фруктозы фруктокиназой (фруктокиназа или кетогексокиназа) с низким K_m по сравнению с гексокиназой с образованием фруктозо-1-фосфат + аденозиндифосфат при исходном потреблении АТФ ведет к его внутриклеточному истощению и активации АМРК, перемещению GLUT4 и усилению поступления глюкозы в клетку. При высокой концентрации фруктозы K_m для гексокиназы и фруктозы выше, чем для глюкозы.

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований [9] показал, что каталитические дозы глюкозы (< 36 г/сутки) улучшают гликемический контроль, значительно снижают HbA1c. Каталитические механизмы фруктозы заключаются в восстановлении регуляции глюкокиназы. Потребление фруктозы > 100 г/сутки сопровождается развитием триглицеридемии, усилением гипергликемии и инсулинорезистентности, увеличением HbA1c, повышением в плазме холестерина и мочевой кислоты. Австралийское бюро статистики выявило, что лица, получавшие в сутки < 60 г фруктозы, имели лучшие показатели здоровья, чем потреблявшие > 100 г/сутки [10–12].

Гликостерил F10, гликостерил F5 — это сбалансированные полиионные растворы, имеющие в своем составе фруктозу (ВАТ «Инфузия», Украина; регистрационное удостоверение № UA/1859/01/01).

В 2008 году Н.Н. Мосенцевым была предоставлена фармакокинетика фруктозы:

1. Объем распределения (Vd) 44,29 л. 2. Клиренс фруктозы (Cl фр.) — 1,126 л/мин. 3. Период полувыведения ($T_{1/2}$) — 27,72 мин. 4. Нагрузочная доза для достижения каталитической концентрации — 40,3–55,86 мл 10% раствора фруктозы (\approx 50 мл). 5. Поддерживающая доза для регенерации каталитической концентрации — \approx 60 мл/ч [13].

IV. Аминокислотные смеси

Аминокислоты, поступающие в количествах, превышающих потребности биосинтеза клеточных белков, не могут запасаться, а подвергаются трансаминированию (переаминированию), окислительному дезаминированию или декарбоксилированию.

Большинство альфа-кетокислот — продуктов дезаминирования превращается в кислоты, являющиеся промежуточными метаболитами ЦТК (α -кетоглутарат, сукцинат, фумарат и т.д.), последние могут трансформироваться в углеводы, предварительно превращаясь в пируват (глюкогенные аминокислоты — субстраты для глюкогенеза); кетогенные аминокислоты (лейцин, лизин) образуют ацетил-КоА, поступают в ЦТК и участвуют в синтезе кетонных тел.

Транспорт аминокислот через мембраны клеток осуществляется при помощи двух механизмов: внутриклеточный активный транспорт и глутатионовая транспортная система. Вторичный активный транспорт осуществляется с помощью специальных белковых транспортеров при содействии Na^+ - K^+ -АТФазы. Глутатионовую систему транспорта можно представить следующим образом: глутатион взаимодействует с аминокислотой на внешней стороне мембраны клетки при участии глутаминтрансферазы; глутаминный остаток связывает аминокислоту и перемещает ее внутрь клетки, где распадается с реактивацией глутатиона.

Метаболические превращения аминокислот для анаплеротических реакций в цикле трикарбоновых кислот:

1. Аминокислоты, превращающиеся в пируват: аланин, серин, глицин, треонин, цистеин, триптофан.

2. Аминокислоты, превращающиеся в оксалоацетат: аспарат, аспарагин.

3. Аминокислоты, превращающиеся в α -кетоглутарат: глутамат, глутамин, пролин, гистидин, аргинин.

4. Аминокислоты, превращающиеся в фумарат: фенилаланин, тирозин.

5. Аминокислоты, превращающиеся в сукцинил-КоА: метионин, изолейцин, валин.

6. Аминокислоты, превращающиеся в ацетил-КоА: лейцин, изолейцин, лизин, фенилаланин, тирозин, триптофан, треонин.

Как мы уже говорили, целью анаплеротической терапии является пополнение интермедиатов ЦТК для увеличения энергопродукции. Главными анаплеротическими субстратами являются глутамин/глутамат и прекурсоры пропионил-КоА. Метаболизм глутамин: когда глутамин поступает в митохондриальный матрикс, он фосфатзависимой глутаминой превращается в глутамат. Глутамат и α -кетоглутарат обратимо превращаются глутаматдегидрогеназой.

Специальная питательная смесь Propimex-1 содержит L-орнитин- α -кетоглутарат (ОКГ)-L-глутамин (Gln) и динатрия цитрат, которые входят в ЦТК прямо, как α -КГ или цитрат, либо с превращением глутамин в глутамат и α -КГ, усиливают превращение других аминокислот в анаплеротические субстраты (400 мг/кг/сутки ОКГ и Gln и 658мг/кг/сутки динатрия цитрата).

Если парентеральное питание показано, целесообразно назначать сбалансированные аминокислотные смеси из расчета 1,3–1,5 г/кг/сутки белка; 0,2–0,4 г/кг/сутки L-глутамин. При тяжелых ожогах режим введения белка в аминокислотных смесях возрастает до 1,5–2 г/кг/сутки [14].

V. Пополнение пула анаплеротических жирных кислот

При участии альбумина происходит транспорт жирных кислот к клеткам; транспорт в клетку осуществляется благодаря специальным белкам — FABP (fatty-acid-binding protein). Для перехода через митохондриальную мембрану жирной кислоте необходим переносчик — карнитин и фермент — карнитилацин-трансфераза. Конечным итогом β -окисления жирных кислот является ацетил-КоА. За один цикл β -окисления образуется одна молекула ацетил-КоА, 12 моль АТФ, 1 моль FADH и 1 моль NADH⁺.

Регуляторным ферментом липолиза является триглицеридлипаза, которая активируется адреналином, глюкагоном; через клеточные рецепторы стимулирует аденилатциклазу с образованием цАМФ из АТФ, активируется протеинкиназа, превращающая триглицеридлипазу в активную форму, расщепляет триглицериды и жирные кислоты с образованием конечных продуктов липолиза — глицерина и жирных кислот. β -окисление насыщенных жирных кислот включает два дополнительных энзима: изомеразу и редуктазу. Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются трем циклам β -окисления с образованием трех молекул ацетил-КоА, поступающего в ЦТК.

Печеночные X-рецепторы (LXRS) повышают транскрипцию генов, кодирующих гормончувствительную липазу и липазу триглицеридов, вовлекаемых в липолиз. Агонисты рецепторов (синтетические) оказывают прямое действие на синтез и выделение инсулина [15].

Короткоцепочечные (ScFAS) и среднецепочечные жирные кислоты (McFAS) улучшают митохондриальную функцию у пациентов с тяже-

лым сепсисом и септическим шоком, активируя анаплеротические реакции с образованием энергии в митохондриях [16].

Следовательно, пополнение пула анаплеротических жирных кислот включает в себя представленные ниже позиции.

1. Жировые эмульсии (ЛСТ, МСТ) должны назначаться в количестве 0,7–1,5 г/кг/сутки (степень В) (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutr., 2009).

2. Энтерально назначаются смесь соевого и оливкового масла, рыбий жир, содержащие омега-3, -6, -9 жирные кислоты (степень В) (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutr., 2009).

3. Диетическая анаплеротическая терапия с тригептаноином (с дополнительными цепями, дополнительный источник пропиопил-КоА) — 30 % общих калорий при дефиците карнитинпальмитилтрансферазы повышает выживаемость пациентов в критических состояниях [17].

Тригептаноины улучшают продукцию энергии у пациентов с периферическим и мозговым дефицитом цикла Кребса с поступлением C^+ -кетонных тел через гематоэнцефалический барьер. TOR является «реостатом», регулирующим биосинтез белка, интегрирует сигналы от нутриентов (аминокислоты, уровень энергии, факторы роста), регулирует с контролем превращения белков (рибосомальный протеин S-киназы и фактор связывания протеинов) [18, 19].

VI. Использование интермедиатов цикла Кребса

Аккумуляция интермедиатов цикла трикарбоновых кислот — изоцитрата, цитрата, α -кетоглутарата, сукцината, фумарата, малата вследствие катаплекроза ведет к тканевому стрессу с повышением анионной разницы и является признаком митохондриальной дисфункции. Интермедиаты ЦТК являются ингибиторами F1N (фактор, ингибирующий NIF-1 α и α -KG-диоксигеназ), что приводит к стабилизации NIF-1 α , транскрипции генов, контролирующих механизмы адаптации к гипоксии. Сукцинат с Km 350–460 мкмоль является сигнальной молекулой для NIF-1 α -зависимой продолжительной адаптации к гипоксии. Превентивное или терапевтическое использование сукцинатсодержащих препаратов может быть эффективно для активации ургентных адаптивных механизмов. К сукцинатсодержащим препаратам относят: реамберин, ремаксол, цитофлавин. Малатсодержащие препараты — это стерофундин, инфезол, аминовен, рингерфундин. К фумаратсодержащим препаратам относят: мафусол, полиоксифумарин.

Тиамин является важнейшим витамином для поддержания аэробного метаболизма и активности ключевых ферментов цикла Кребса, а также челночного механизма пентозофосфатного цикла. Тиамин является ключевым фактором для пируватдегидрогеназы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, при дисфункции которых пируват будет преобразован в лактат, а не в ацетил-КоА. Транс-

кетолаза является ключевым ферментом пентозофосфатного пути, и при ее дисфункции нарушается производство НАДН⁺ [19]. Дефицит тиамина представляется одной из причин митохондриальной дисфункции с гиперлактатемией. В рандомизированном двойном слепом исследовании в двух центрах США и Израиля с января 2010 года по октябрь 2014 года у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком установлено, что использование 200 мг тиамина внутривенно 2 раза в день в течение 7 дней по сравнению с плацебо сопровождается статистически значимым снижением концентрации лактата с 3,1 до 2,1 ммоль/л ($p = 0,03$) и статистически достоверным снижением летальности ($p = 0,097$). M.W. Donnino et al. (2016) представляют в выводах тиамин как метаболический ресусцитатор при микроциркуляторно-митохондриальном дистресс-синдроме у септических больных [19].

Список литературы

1. Sjövall F., Morota S., Hansson M.J., Friberg H. et al. Temporal increase of platelet mitochondrial respiration is negatively associated with clinical outcome in patients with sepsis // *Crit. Care.* — 2010. — № 14. — P. 214.
2. Brunengraber H., Roe C.R. Anaplerotic molecules: current and future // *J. Inherit Metab. Dis.* — 2006. — № 29(2–3). — P. 327–331.
3. Gu L., Zhang G.F., Kombu R.S., Allen F. et al. Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoic acid in normal rats. II. Effects on lipolysis, glucose production, and liver acyl-CoA profile // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* — 2010. — Vol. 298. — P. 362–371.
4. Frye R.E., Buehler B. Genetics of Pyruvate Carboxylase Deficiency Treatment and Management // *Medscape.* — 2012.
5. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // *Frontiers in Endocrinology.* — 2012. — Vol. 3. — P. 22.
6. Siekmeyer M., Petzold-Quinque S., Terpe F., Beblo S. et al. Citric acid as the last therapeutic approach in an acute life-threatening metabolic decompensation of propionic acidemia // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* — 2013. — Vol. 26, issue 5–6. — P. 569–574.
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 41, № 1. — P. 580–637.
8. Nygren J., Thacker J., Carli F., Fearon K.C. et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations // *Clinical Nutrition.* — 2012. — Vol. 31. — P. 801–816.
9. Sievenpiper J.L., Chiavaroli L., de Souza R.J., Mirrahimi A. et al. «Catalytic» doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials // *Br. J. Nutr.* — 2012. — № 108(3). — P. 418–423.
10. Cozma A.I., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Chiavaroli L. et al. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials // *Diabetes Care.* — 2012. — № 35. — P. 1611–1620.
11. Ha V., Jayalath V.H., Cozma A.I., Mirrahimi A. et al. Fructose-containing sugars, blood pressure, and cardiometabolic risk: a critical review // *Curr. Hypertens Rep.* — 2013. — № 15. — P. 281–297.
12. Khitani Z., Kim D.H. Fructose: A Key Factor in the Development of Metabolic Syndrome and Hypertension // *J. Nutrition and Metabolism.* — 2013. — Article ID682673, 12 pages.
13. Мосенцев М.М. Варіанти гемодинамічної підтримки для модуляції метаболічної відповіді у хворих з тяжким сепсисом та септичним шоком: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Дніпропетровськ, 2008. — 24 с.

14. Wang J.B., Erickson J.W., Fuji R., Ramachandran S. et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation // *Cancer Cell*. — 2010. — Vol. 18, issue 3. — P. 207-219.

15. Ogiwara T., Chuang J.C., Vestermarck G.L., Garmey J.C. et al. Liver X-receptor agonists augment human islet function through activation of anaplerotic pathways and glycerolipid/free fatty acid cycling // *Journal of Biological Chemistry*. — 2010. — Vol. 285. — P. 5392-5404.

16. Hecker M., Sommer N., Voigtmann H., Pak O. et al. Impact of short- and medium-chain fatty acids on mitochondrial function in severe inflammation // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* — 2013. — Vol. 37. — P. 568-569.

17. Roe C.R., Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential // *J. Inherit Metab Dis.* — 2006. — № 29(2-3). — P. 332-340.

18. Mochel F., Duteil S., Marelli C., Jauffret C. et al. Dietary anaplerotic therapy improves peripheral tissue energy metabolism in patients with Huntington's disease // *European Journal of Human Genetics*. — 2010. — № 18. — P. 1057-1060.

19. Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study // *Critical Care Medicine*. — 2016. — Vol. 44, issue 2. — P. 360-367.

Получено 08.02.16 ■

Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Карась Р.К.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

АНАПЛЕРОТИЧНІ ПРИНЦИПИ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ В КЛІНІЦІ КРИТИЧНИХ СТАНІВ

Резюме. У статті надані сучасні анаплеротичні концепції нутритивної терапії для модуляції метаболічної відповіді в клініці критичних станів. Метаболічний стрес — універсальна гіперметаболічна гіперкатаболічна відповідь на захворювання, травму з активацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи; виділенням гормонів стресу; катехоламінів; нейропептиду S; фактора, індукованого гіпоксією HIF-1 α ; експресією генів, що контролюють механізми адаптації до гіпоксії, у тому числі гліколіз і цикл трикарбонових кислот. У статті наведена розроблена нами модель визначення метаболічного стресу і мітохондріальної дисфункції. Анаплеротична терапія базується на концепції використання альтернативних субстратів як для циклу трикарбонових кислот, так і для транспорту електронів у дихальному ланцюзі з метою посилення продукції аденозинтрифосфату. Багато патологічних станів вимагають проведення анаплеротичної терапії або шляхом поповнення пулу анаплеротичних субстратів (піруват, аспарат, аспарагінат та інші джерела, поповнюючи оксалоацетат, глутамін та інші кислоти), або видаленням з тканин продуктів катаплеротичних реакцій — інтермедіатів циклу трикарбонових кислот. Катаплероз врівноважує анаплероз шляхом переміщення надлишку інтермедіатів циклу трикарбонових кислот з мітохондріального матриксу в цитоплазму, в екстрамітохондріальний простір. Сучасні анаплеротичні концепції для модуляції метаболічної відповіді при критичних станах включають в себе такі позиції: I. Раннє використання розчинів глюкози та інтенсивна інсулінотерапія: мінімальна кількість вуглеводів близько 2 г/кг глюкози/добу; введення інсуліну, якщо два послідовних аналізи показали рівень глюкози > 10 ммоль/л; уникати обов'язкового повноцінного калорійного харчування в перший тиждень, починати з 500 ккал/добу. II. Поперед-

ження гіперглікемічного метаболічного стресу — метаболічне прекодиціювання: вживання прозорих рідин припиняється за 2 години до індукції в анестезію, споживання щільної їжі — за 6 годин. Передопераційне призначення вуглеводів застосовується у всіх пацієнтів без цукрового діабету за 2 години до індукції; при наявності проти-показань — в/в інфузія глюкози за 2 години до операції. III. Використання енергосубстратів, що не потребують інсулінової стимуляції для їх входження до клітини: виявлено, що особи, які одержували < 60 г фруктози на добу, мали кращі показники здоров'я, ніж ті, які споживали > 100 г/добу. IV. Амінокислотні суміші: якщо парентеральне харчування показано, доцільно призначати збалансовані амінокислотні суміші, з розрахунку 1,3–1,5 г/кг/добу білка; 0,2–0,4 г/кг/добу L-глутаміну. При тяжких опіках режим введення білка в амінокислотних сумішах зростає до 1,5–2 г/кг/добу. V. Поповнення пулу анаплеротичних жирних кислот: жирові емульсії (LCT, MCT) повинні призначатися в кількості 0,7–1,5 г/кг/добу; ентимально призначається суміш соєвої і оливкової олій, риб'ячий жир, що містять омега-3, -6, -9 жирні кислоти; дієтична анаплеротична терапія з тригептаніном підвищує виживаність пацієнтів у критичних станах. VI. Використання інтермедіатів циклу Кребса: превентивне або терапевтичне використання сукцинатвмісних препаратів може бути ефективним для активації ургентних адаптивних механізмів. Тіамін є найважливішим вітаміном для підтримки аеробного метаболізму й активності ключових ферментів циклу Кребса, а також чолночного механізму пентозофосфатного циклу.

Ключові слова: критичні стани, нутритивна підтримка, анаплеротичні принципи, метаболічний стрес, мітохондріальна дисфункція.

Maltseva L.O., Mosentsev M.F., Karas R.K.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

ANAPLEROTIC PRINCIPLES OF NUTRITIONAL SUPPORT FOR CRITICALLY ILL PATIENTS

Summary. The article presents the modern anaplerotic concepts of nutritional therapy for modulation of metabolic response in critically ill patients. Metabolic stress — a universal hypermetabolic-hypercatabolic response to the disease, injury with activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system; the release of stress hormones; catecholamines; neu-

ropeptide S; hypoxia-inducible factor α ; expression of genes controlling mechanisms of adaptation to hypoxia, including glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. The article presents a model we have developed to evaluate metabolic stress and mitochondrial dysfunction. Anaplerotic therapy is based on the concept of using alternative substrates both for tricar-

boxylic acid cycle and for electron transport in the respiratory chain to enhance adenosine triphosphate production. Many pathological conditions require anaplerotic therapy either by replenishing the pool of anaplerotic substrates (pyruvate, aspartate, asparaginate and other sources, adding to oxaloacetate, glutamine and other acids) or removal from tissues the products of kataplerotic reactions — the citric acid cycle intermediates. Cataplerosis balances anaplerosis by moving excessive intermediators of Krebs cycle from the mitochondrial matrix to the cytoplasm, in extramitochondrial space. Modern anaplerotic concepts for modulating metabolic response in critical conditions include the following: I. The early administration of glucose solutions and intensive insulin therapy: minimum amount of carbohydrates of about 2 g/kg glucose/day; insulin introduction, if two consecutive analyses showed glucose level > 10 mmol/l; to avoid mandatory full caloric intake in the first week, starting with 500 kcal/day. II. Prevention of hyperglycemic metabolic stress — metabolic preconditioning: drinking clear fluids to be stopped 2 hours before the induction of anesthesia, the consumption of solid food — 6 hours before. Preoperative administration of carbohydrates is used in all patients without diabetes mellitus 2 hours prior to induction; if there are contraindications — i/v infusion of glu-

cose 2 hours before surgery. III. Using energy substrates that do not require insulin stimulation for their entry into cells: it was found that people, who received < 60 g of fructose daily, had better health indicators than those, who consumed 100 g/day. IV. Amino acids compounds: if parenteral nutrition is indicated, it is advisable to prescribe balanced amino acid mixtures, at a rate of 1.3–1.5 g/kg/day of the protein; L-glutamine 0.2–0.4 g/kg/day. In case of severe burns, injection mode of protein in amino acid mixtures increases to 1.5–2 g/kg/day. V. Replenishing the pool of anaplerotic fatty acids: fatty emulsions (LCT, MCT) should be administered in an amount of 0.7–1.5 g/kg/day; a mixture of soybean and olive oil should be administered enterally, as well as fish oil containing omega-3, -6, -9 fatty acids; dietary anaplerotic therapy with triheptanoin improves the survival rate of critically ill patients. VI. The use of Krebs cycle intermediates: preventive or therapeutic use of succinate-containing drugs can be effective for activation of urgent adaptive mechanisms. Thiamine is an essential vitamin for maintaining aerobic metabolism and the activity of key enzymes of the Krebs cycle, as well as the shuttle mechanism of pentose phosphate cycle.

Key words: critical states, nutritional support, anaplerotic principles, metabolic stress, mitochondrial dysfunction.