

И. Лейдерман, А. Гирш, М. Евсеев

ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ

для парентерального питания
в хирургии и интенсивной терапии

под редакцией Зденека Задака



И. Н. Лейдерман, А. О. Гирш, М. А. Евсеев

ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ХИРУРГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

под редакцией Зденека Задака

УДК 616-056.5
ББК Р 12
Л42

*Все права защищены. Никакая часть данной книги
не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме
без письменного разрешения владельцев авторских прав*

Авторы: И. Н. Лейдерман, А. О. Гирш (части первая и вторая), М. А. Евсеев (часть третья)

Лейдерман И. Н., Гирш А. О., Евсеев М. А.

Л42 Жировые эмульсии для парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии. — СПб.: Изд. «ПремиумПресс», 2013. — 148 с, ил.

Монография посвящена теории и практике применения жировых эмульсий при проведении парентерального питания в клинике хирургических болезней и при критических состояниях. Авторы подробно освещают различные аспекты метаболизма жиров как в норме, так и при патологических состояниях. Представлены ключевые звенья патогенеза основных патологических процессов в абдоминальной хирургии, онкологии, а также при критических состояниях в ракурсе принципиально важной роли липидов и их производных в контроле энергетического обмена, гомеостаза и органных функций при системной воспалительной реакции. Большое внимание уделено истории возникновения и использования жировых эмульсий. Значительное место в книге занимает описание клинического опыта применения различных поколений жировых эмульсий в программах парентерального питания больных с хирургическими заболеваниями, онкологическим процессом. Также обсуждается и практика парентерального питания отделения реанимации и интенсивной терапии. Большой теоретический и практический материал, всесторонний анализ литературы, подробное изложение особенностей технологии трансфузии жировых эмульсий позволяет рекомендовать книгу врачам-хирургам, анестезиологам-реаниматологам, онкологам, комбустиологам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей, занимающимся проведением парентерального питания.

**УДК 616-056.5
ББК Р 12**

Králové and Charles University in Prague
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ
Омская государственная медицинская академия

СОДЕРЖАНИЕ

Часть I. Липиды в клинической медицине. Принципиальные характеристики

И. Н. Лейдерман

Введение	7
Глава 1. Жиры или липиды?	8
Глава 2. Омега-3 (ω -3) и омега-6 (ω -6) жирные кислоты — зачем об этом знать врачу?	12
Эйкозаноиды	13
Зачем нужны липиды в организме здорового и больного человека?	19
Глава 3. Обмен липидов	20
Утилизация и окисление липидов в норме и при проведении парентерального питания	20
Всасывание липидов	22
Транспорт и окисление триглицеридов жировых эмульсий	28
Особенности метаболизма жиров при критических состояниях и синдрома системной воспалительной реакции (SIRS-CBP)	30

Часть II. Жировые эмульсии в клинической практике парентерального питания.

Взгляд реаниматолога

А. О. Гирш

Глава 1. Современные представления о внутривенном введении жира	35
Что такое жировая эмульсия?	35
Когда нельзя применять жировые эмульсии?	37
История разработки и внедрения жировых эмульсий в клиническую практику	38
Глава 2. Роль жировых эмульсий в парентеральном питании больных отделений реанимации и интенсивной терапии	44
Технология применения жировых эмульсий	44
Как работают омега-3 жирные кислоты?	64
Жировые эмульсии в системах «всё в одном»	70
Что написано в рекомендациях	74

Часть III. Жировые эмульсии в клинической практике парентерального питания.

Взгляд хирурга

М. А. Евсеев

Глава 1. Жировые эмульсии как компонент парентерального питания у хирургических пациентов	77
Глава 2. Ω -3 жирные кислоты как компонент иммунонутритивной поддержки в хирургической клинике	102
Глава 3. Применение жировых эмульсий при остром панкреатите	116
Глава 4. Ω -3 жирные кислоты в онкологии и онкохирургии	129

Заключение	142
------------	-----

Список литературы	143
-------------------	-----

АВТОРЫ

Лейдерман Илья Наумович, анестезиолог–реаниматолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета, заведующий Лабораторией респираторной и метаболической поддержки Свердловской областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга. Авторизованный преподаватель долгосрочной программы постдипломного образования по клиническому питанию (ESPEN LLL). Член Российского, Европейского и Американского Обществ Парентерального и Энтерального Питания. Автор более 150 печатных работ, в том числе 4 монографий и 1 учебного пособия.

Гирш Андрей Оттович, анестезиолог–реаниматолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Омской государственной медицинской Академии, г. Омск. Автор 50 научных статей и 2 монографий. Сфера научных интересов – инфузионная терапия и нутритивная поддержка у больных в критических состояниях. Автор патента государственного образца на изобретение «Способ лечения геморрагического шока методом сбалансированной инфузионной терапии».

Евсеев Максим Александрович, врач-хирург, онколог, доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры общей хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Автор более 200 печатных работ, в том числе 7 монографий, 2 руководств и 1 учебного пособия. Член Ассоциации общих хирургов России, United European Gastroenterology. Сфера научных интересов – хирургическая гастроэнтерология, хирургия злокачественных новообразований пищеварительного тракта, хирургическая инфекция, оптимизация периоперационного ведения хирургических пациентов.

INTRODUCTION

The book is an extraordinary work that regards knowledge of the metabolism of lipids and their use in artificial nutrition. The book is written by excellent specialists.

A survey of the biochemistry and metabolism of lipids with a special focus on clinical needs is processed in the first part. The pathophysiological basics of the use of lipid nutrition in critically ill patients are mapped in completely unique way.

The part two is processed in perfect way explaining the basics of physics and properties of fat emulsions, their indications and contraindications in clinical settings. The attention is also paid to the pharmacological properties of fat emulsions and their use in the "all-in-one" system.

The principle of nutritional pharmacology fat emulsions with a special focus on immunonutrition, nutrition in oncology and surgical patients is brilliantly explained in the third part.

The entire complex is an extraordinary publication, which is an essential and powerful tool for all physicians who use their clinical work in artificial nutrition. I highly recommend this publication to doctors of all levels and many specialisations.

Prof. Zdenek Zadak, M.D., Ph.D.

University Hospital Hradec

Kralove and Charles University in Prague,

Faculty of Medicine in Hradec Kralove

(Czech Republic)

Часть I. ЛИПИДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Введение

Пациенты отделений хирургии, онкологии, реанимации и интенсивной терапии являются той группой больных, где наиболее часто используются методы нутритивной коррекции расстройств белкового и энергетического обмена — энтеральное и парентеральное питание. В различных группах реанимационных больных хирургического профиля доказаны и подтверждены принципиально важные эффекты, которых позволяет добиться адекватное и грамотное назначение средств для энтерального и парентерального питания: уменьшения частоты послеоперационных осложнений и госпитальных инфекций, выраженности системного воспалительного ответа, сроков искусственной вентиляции легких (ИВЛ), расхода препаратов и компонентов крови, сокращения длительности пребывания больного в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре.

Понимание необходимости обеспечения организма тяжелого больного субстратами, необходимыми для выживания в условиях метаболического стресса, гиперметаболизма-гиперкатаболизма, позволяет на современном этапе развития методов клинического питания сформулировать основные звенья той технологической цепи, которая обеспечит проведение ранней адекватной сбалансированной метаболически адаптированной нутритивной поддержки.

Очевидно, что возможности парентерального питания в последнее десятилетие изменились кардинально, что позволяет врачу ставить более высокие цели и задачи при проведении коррекции расстройств белкового и энергетического обмена не только в ОРИТ, но и в рутинной клинической практике хирургических отделений.

Вы прекрасно знаете, что технология парентерального питания представляет собой способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. В клинической практике

для восполнения энергетических потребностей больных наиболее часто применяют глюкозу и нередко забывают или не хотят вспоминать о существовании жировых эмульсий. По понятным причинам более широкое распространение как донаторы энергии получили концентрированные растворы глюкозы от 20% и более. Во многом это связано с недооценкой принципиально важной роли жирных кислот, особенно эссенциальных, в энергообеспечении организма, а также их неправильным применением в клинической практике. Причины такого положения вещей самые разнообразные: нет средств на парентеральные растворы, негативный первый опыт использования жировых эмульсий в 80–90-х годах, проблемы с обеспечением клиник полноценными растворами, катетерами и дозирующими устройствами. Все это так...

Но зачастую приходится сталкиваться и с банальным незнанием основ диагностики расстройств белкового и энергетического обмена, оценки нутритивного статуса, правил и немногочисленных аксиом парентерального питания, особенностей обмена жиров у тяжелых больных.

Авторы, хирург и два реаниматолога, решили написать эту книгу для того, чтобы со всей необходимой в данном случае прилежностью, вниманием и аккуратностью изложить все возможные аспекты использования жировых эмульсий в наиболее актуальных для применения парентерального питания разделах клинической медицины.

Глава 1. Жиры или липиды?

Жиры, или липиды — это нерастворимые в воде органические вещества, к числу которых относятся разнообразные соединения. Среди веществ этой группы различают жиры и масла. Жиры имеют твердую консистенцию, так как в их составе больше насыщенных жирных кислот. Масла, содержащие больше ненасыщенных жирных кислот, остаются жидкими при комнатной температуре.

Наибольшее распространение получила классификация, основанная на структурных особенностях липидов. По этой классификации различают следующие основные классы липидов.

А. Простые липиды: сложные эфиры жирных кислот с различными спиртами.

1. *Глицериды* (ацилглицерины, или ацилглицеролы — по международной номенклатуре) представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот.

2. *Воска*: сложные эфиры высших жирных кислот и одноатомных или двухатомных спиртов.

Б. Сложные липиды: сложные эфиры жирных кислот со спиртами, дополнительно содержащие и другие группы.

1. *Фосфолипиды*: липиды, содержащие, помимо жирных кислот и спирта, остаток фосфорной кислоты. В их состав часто входят азотистые основания и другие компоненты:

а) глицерофосфолипиды (в роли спирта выступает глицерол);

б) сфинголипиды (в роли спирта выступает сфингозин).

2. *Гликолипиды* (гликосфинголипиды).

3. *Стероиды*.

4. *Другие сложные липиды*: сульфоллипиды, аминолипиды. К этому классу можно отнести и липопротеины.

В. Предшественники и производные липидов: жирные кислоты, глицерол, стеролы и прочие спирты (помимо глицерола и стеролов), альдегиды.

В состав липидов входят жирные кислоты. *Жирными кислотами* называются карбоновые кислоты с углеводородной цепью не менее 4 атомов углерода. Они присутствуют в организмах всех видов в виде сложных эфиров (например, с глицерином и холестеринном) и служат структурными элементами жиров и мембранных липидов. *Свободные жирные кислоты* (сокращенно СЖК) присутствуют в организме в небольших количествах, например, в крови. Для обозначения жирных кислот иногда применяют сокращенные названия, где первая цифра означает число углеродных атомов, вторая цифра указывает число двойных связей, а последующие – положение этих связей. Как обычно, нумерация атомов углерода начинается с наиболее окисленной группы (карбоксигруппа = С-1). Для этих целей используются также буквы греческого алфавита (α = С-2, β = С-3, ω = последний С-атом).

С химической точки зрения жиры – это жирные кислоты, чаще в форме триглицеридов, но также обнаруживаемые в виде моноглицеридов, диглицеридов и свободных жирных кислот. Липиды классифицируют как:

- нейтральные липиды: триглицериды, стероиды и воски;
- полярные липиды: к ним относят фосфолипиды, гликолипиды и липопротеины.

Именно триглицериды являются и количественно, и качественно основной составляющей диеты человека. *Триглицериды* (триацилглицеролы) – это сложные эфиры, в которых 3 остатка жирных кислот связаны со спиртом глицеролом. Измерение уровня триглицеридов натощак отражает количество эндогенных триглицеридов, находящихся в плазме. Нормальное содержание триглицеридов

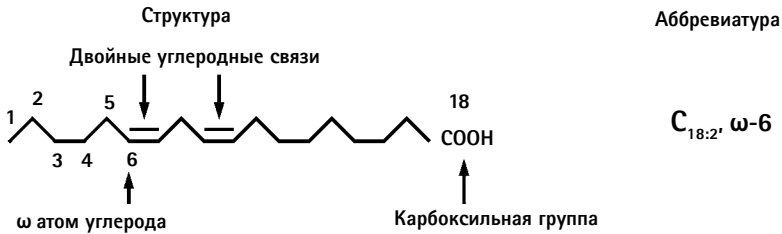
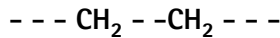


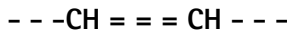
Рис. 1. Структура и аббревиатура молекулы линолевой кислоты

у взрослых мужчин составляет 0,5–2 ммоль/л, у женщин наибольшее значение равно 1,5 ммоль/л и достигается в период, предшествующий менопаузе.

Жирные кислоты — это сравнительно небольшие молекулы, основу которых составляет длинная цепь, состоящая из атомов углерода и водорода. Жирная кислота представляет собой длинную цепь атомов углерода с метильной группой (CH₃-) на одном конце и карбоксильной группой (COOH-) на другом. Каждый атом углерода в цепи должен быть связан с одним или двумя атомами водорода. Если каждый атом углерода связан с двумя атомами водорода, то цепь имеет следующий вид:



Если к атому углерода присоединен один атом водорода, то следующий атом углерода связан с цепью двойной связью и к нему также присоединен лишь один атом углерода. Это называется двойной, или ненасыщенной, связью:



У некоторых жирных кислот атомы углерода прочно соединены между собой. Такие жирные кислоты называются *«насыщенными»*. У *ненасыщенных* жирных кислот (ненасыщенные, так как в месте их двойной связи могут легко присоединиться дополнительно 2 атома водорода) стоящие рядом атомы углерода соединены нестойкой легко разрывающейся двойной связью. Жирные кислоты подразделяются на *насыщенные*, т.е. те, которые не содержат двойной C=C связи, *мононенасыщенные* (МНЖК) — они содержат одну двойную связь и *полиненасыщенные* (ПНЖК) — это жирные кислоты, которые содержат в своей структуре две и более C=C двойные связи.

Среди ненасыщенных жирных кислот наиболее важны олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая, так как они практически не синтезируются в организме. В 1928 году Эванс и Бэрр обнаружили, что у крыс, получающих диету с витаминами А и Д, но лишенную жиров, наблюдается замедление роста, снижение плодовитости, развивается чешуйчатый дерматит, некроз хвоста и поражение мочевой системы. В последующих работах при введении линолевой, альфа-линоленовой и арахидоновой кислоты эти симптомы купировались.

Таблица 1. Примеры ненасыщенных жирных кислот

Название	Аббревиатура	Структура
Олеиновая кислота	C _{16:1} , ω-9	
Линолевая	C _{18:2} , ω-6	
γ-Линоленовая	C _{18:3} , ω-6	
Арахидоновая	C _{20:4} , ω-6	
α-Линоленовая	C _{18:3} , ω-3	
Эйкозапентаеновая	C _{20:5} , ω-3	
Докозагексаеновая	C _{20:6} , ω-3	

По длине углеродной цепи жирные кислоты и соответственно триглицериды подразделяют на:

- короткоцепочечные, включающие 2 и 4 атома углерода (ССТ),
- среднецепочечные, состоящие из 6, 8, 10 и 12 атомов (МСТ)
- длинноцепочечные – они состоят из 14, 16, 18, 20, 22 и 24 атомов углерода (ЛСТ).

Три жирные кислоты наиболее часто встречаются в составе пищи – пальмитиновая (C₁₆) и стеариновая (C₁₈) насыщенные кислоты, а также олеиновая (C_{16:1}, ω-9) мононенасыщенная жирная кислота.

Между насыщенными и мононенасыщенными жирными кислотами нет особой разницы. Но полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) отличаются существенно. Две ПНЖК являются незаменимыми – это линолевая (C_{18:2}, ω-6) и α-линоленовая кислоты (C_{18:3}, ω-3). В их отсутствии развивается дефицит жирных кислот. Они не синтезируются в организме человека.

Фосфолипиды служат главными компонентами биологических мембран. Их общим отличительным признаком является наличие остатка фосфорной кислоты, который образует сложноэфирную связь с гидроксильной группой

глицерина. Фосфолипиды близки по структуре к триглицеридам. Но в состав их молекулы входят группы, содержащие фосфор.

Гликолипиды представляют собой смешанные соединения, в которых жирная кислота сочетается с углеводом, таким как галактоза, и аминок спиртом, таким как сфингозин. Обычно гликолипиды находятся в структурах клеточной мембраны. Специфические гликолипиды представлены в ткани головного мозга, и их называют *цереброзиды*.

Холестерин относится к жирам, но он не является ни триглицеридом, ни жирной кислотой, а принадлежит к классу соединений, известных как стеролы. Стеролы состоят из углерода, водорода и кислорода, включенных в кольцевые структуры. Их относят в липидам, поскольку стеролы не растворяются в воде. Роль холестерина в патогенезе атеросклероза хорошо известна, но не стоит забывать и важнейшую роль этого субстрата в полноценном синтезе кортизола, альдостерона, половых гормонов.

Глава 2. Омега-3 (ω -3) и омега-6 (ω -6) жирные кислоты — зачем об этом знать врачу?

Линолевая кислота ($C_{18:2} \omega$ -6) является предшественником так называемых омега-6 (ω -6) жирных кислот. Эйкозаноиды, которые происходят из этой серии жирных кислот, включают в себя:

- простогландин E1 (ПГЕ1),
- простогландин E2 (ПГЕ2),
- тромбоксан A1 и тромбоксан A2.

Все они биологически активны. Так, тромбоксан A2 вызывает агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию, потенцирует процессы образования кровяного сгустка. Линолевая кислота обнаружена в большинстве видов растительного масла, таких как кукурузное, сафлоровое, хлопковое и соевое.

Линоленовая кислота ($C_{18:2} \omega$ -3) является родоначальником ω -3 жирных кислот. Они включают в себя:

- простогландин E3 (ПГЕ3),
- тромбоксан A3,
- простаглицлин.

Простаглицлин обладает эффектом, противоположным эффекту тромбоксана A2. Он расширяет сосуды и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Линоленовая кислота обнаружена в соевом и коноплевом масле, грецких орехах и зародышах пшеницы. Другие ω -3 жирные кислоты обнаружены в так на-

зывается «холодным» рыбею жире, особенно эйкозапентаеновая кислота (C_{20:5} ω-3) и докозагексаеновая кислота (C_{22:6} ω-3).

Таблица 2. Перечень омега-3 жирных кислот

Название	Аббревиатура	Химическое название
α-линоленовая (ALA)	18:3 (ω-3)	Октадека-9,12,15-триеновая
Стеаридниковая	18:4 (ω-3)	Октадека-6,9,12,15-тетраеновая
Эйкозатetraеновая	20:4 (ω-3)	Эйкоза-8,11,14,17-тетраеновая
Эйкозапентаеновая (EPA)	20:5 (ω-3)	Эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновая
Докозапентаеновая	22:5 (ω-3)	Докоза-7,10,13,16,19-пентаеновая
Докозагексаеновая (DHA)	22:6 (ω-3)	Докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновая

Считается, что употребление этих масел способствует образованию эйкозаноидов семейства омега-3.

Эйкозаноиды

Эйкозаноиды — это большая группа медиаторов, обладающих широким спектром биологической активности. Эйкозаноиды образуются почти во всех клетках организма. Биосинтез начинается с гидролиза фосфолипидов плазматической мембраны под действием фосфолипазы А2. Свободная арахидоновая кислота также является биологически активным соединением. Однако гораздо большее значение имеют ее метаболиты: простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены, которые носят групповое название эйкозаноиды (от греч. *eikosi* — 20). Существуют четыре класса эйкозаноидов — простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Внутри каждого класса выделяют 2 или 3 отдельные серии субстанций, которые являются производными либо омега-3, либо омега-6 жирных кислот. Эйкозаноиды обладают чрезвычайно разносторонней физиологической активностью. Они служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов, контролируют сокращение гладкомышечной ткани (кровеносных сосудов, бронхов, матки), принимают участие в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (гормонов, HCl, мукоидов), оказывают влияние на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунную систему, передвижение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов), являются эффективными лигандами болевых рецепторов. Эйкозаноиды действуют как локальные биорегуляторы путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места их синтеза как на синтезирующие их клетки (аутокринное

действие), так и на соседние клетки (паракринное действие). В некоторых случаях их действие опосредовано цАМФ и цГМФ. Эйкозаноиды инактивируются в течение нескольких секунд в результате восстановления двойных связей и окисления гидроксигрупп. Благодаря быстрому разрушению дальность действия эйкозаноидов ограничена. Термин «простагландины» был введен У. Эйлером, впервые показавшим, что в сперме человека и экстрактах из семенных пузырьков барана содержатся вещества, оказывающие выраженное вазопрессорное действие и вызывающие сокращение гладкой мускулатуры матки. Предположение У. Эйлера, что эти вещества являются специфическим секретом предстательной железы (prostate), не подтвердилось, поскольку, как теперь установлено, они содержатся во всех органах и тканях. Тем не менее этот термин в литературе сохранился (синонимы: простаголандины, простагландины). В последнее десятилетие простагландины и родственные им биологически активные соединения (лейкотриены, простациклины, тромбоксаны) были предметом пристального внимания исследователей. Объясняется это тем, что, помимо широкого распространения в тканях, они оказывают сильное фармакологическое действие на множество физиологических функций организма, регулируя гемодинамику почек, сократительную функцию гладкой мускулатуры, секреторную функцию желудка, жировой, водно-солевой обмен и др.. Имеются данные о том, что простагландины, вероятно, не являются «истинными» гормонами; хотя некоторые авторы считают их «локальными, местными гормонами», однако было показано, что они модулируют действие гормонов. В последнее время были подтверждены представления С. Бергстрёма и сотр., что предшественниками всех простагландинов являются полиненасыщенные жирные кислоты, в частности, арахидоновая кислота (и ряд ее производных, дигомо-линоленовая и пентановая кислоты, в свою очередь, образующиеся в организме из линолевой и линоленовой кислот). Арахидоновая кислота после освобождения из фосфоглицеринов (фосфолипидов) биомембран под действием специфических фосфолипаз А (или С) в зависимости от ферментативного пути превращения дает начало простагландинам и лейкотриенам по схеме (рис. 2).

Первый путь получил наименование циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, поскольку первые стадии синтеза простагландинов катализируются циклооксигеназой, точнее, простагландин-синтазой. В настоящее время известны данные о биосинтезе основных простагландинов. Различают 2 класса первичных простагландинов: растворимые в эфире простагландины PGE и растворимые в фосфатном буфере простагландины PGF. Каждый из классов делится на подклассы: PGE1, PGE2, PGF1, PGF2 и т.д.

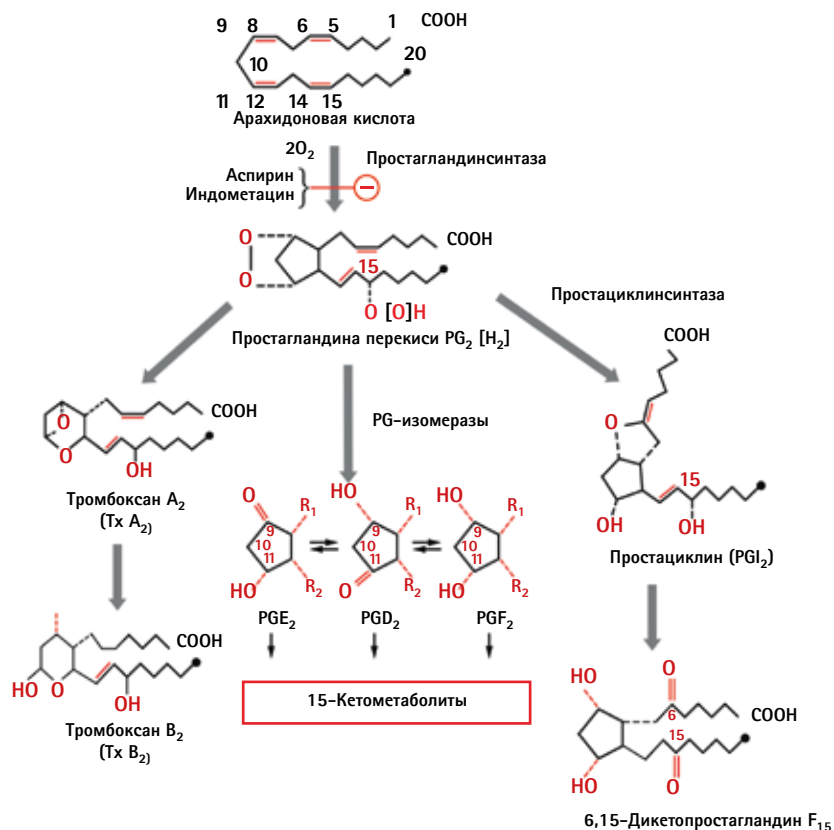


Рис. 2. Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты

Простациклины и тромбоксаны синтезируются из указанных промежуточных продуктов при участии отличных от изомераз ферментов. Детали механизма биосинтеза простаноидов пока до конца не выяснены, как и пути их окисления до конечных продуктов обмена. Первичные простагландины синтезируются во всех клетках (за исключением эритроцитов), действуют на гладкие мышцы пищеварительного тракта, репродуктивные и респираторные ткани, на тонус сосудов, модулируют активность других гормонов, автономно регулируют нервное возбуждение, процессы воспаления (медиаторы), скорость почечного кровотока; биологическое действие их опосредовано путем регуляции синтеза цАМФ. Тромбоксан А, в частности, тромбоксан А₂ (TxA₂), синтезируется преимущественно в ткани мозга, селезенки, легких, почек, а также в тромбоцитах и воспалительной грануле из PGH₂ под действием тромбоксансинтазы; из

ТхА₂ образуются остальные тромбоксаны. Они вызывают агрегацию тромбоцитов, способствуя тем самым тромбообразованию, и, кроме того, оказывают самое мощное сосудосуживающее действие из всех простагландинов. Простаглицин (PGI₂) синтезируется преимущественно в эндотелии сосудов, сердечной мышце, ткани матки и слизистой оболочке желудка. В противоположность тромбоксану он расслабляет гладкие мышечные волокна сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствуя фибринолизу. Следует указать также на особое значение соотношения в крови тромбоксанов/простаглицлинов, в частности, ТхА₂/PGI₂ для физиологического статуса организма. Оказалось, что у больных, предрасположенных к тромбозам, имеется тенденция к смещению баланса в сторону агрегации; у больных, страдающих уреимией, напротив, наблюдается дезагрегация тромбоцитов. Выдвинуто предположение о важности баланса ТхА₂/PGI₂ для регуляции функции тромбоцитов *in vivo*, сердечно-сосудистого гомеостаза, тромботической болезни и т. д.

Таблица 3. Метаболические эффекты простаноидов и лейкотриенов

PGD ₂	Вызывает сонливость	ТхА ₂	Стимуляция агрегации тромбоцитов; вазоконстрикция
PGE ₂	Сокращение гладкой мускулатуры; вызывают чувство боли, жара, лихорадку, бронхоконстрикцию	15d-PGJ ₂	Дифференциация клеток жировой ткани
PGF _{2α}	Сокращение мускулатуры матки	LTB ₄	Хемотаксис лейкоцитов
PGI ₂	Ингибирует агрегацию тромбоцитов; вызывает вазодилатацию	Цистенил-LTs	Анафилаксия; бронхоконстрикция

Второй путь превращения арахидоновой кислоты — *липоксигеназный* путь — отличается тем, что дает начало синтезу еще одного класса биологически активных веществ — лейкотриенов. Характерная особенность структуры лейкотриенов заключается в том, что она не содержит циклической структуры, хотя лейкотриены, как и простаглицины, построены из 20 углеродных атомов. В структуре лейкотриенов содержатся четыре двойные связи, некоторые из них образуют пептидолипидные комплексы с глутатионом или с его составными частями (лейкотриен D может далее превращаться в лейкотриен E, теряя остаток глицина). Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями, анафилаксией и деятельностью гладких мышц. В частности, лейкотриены спо-

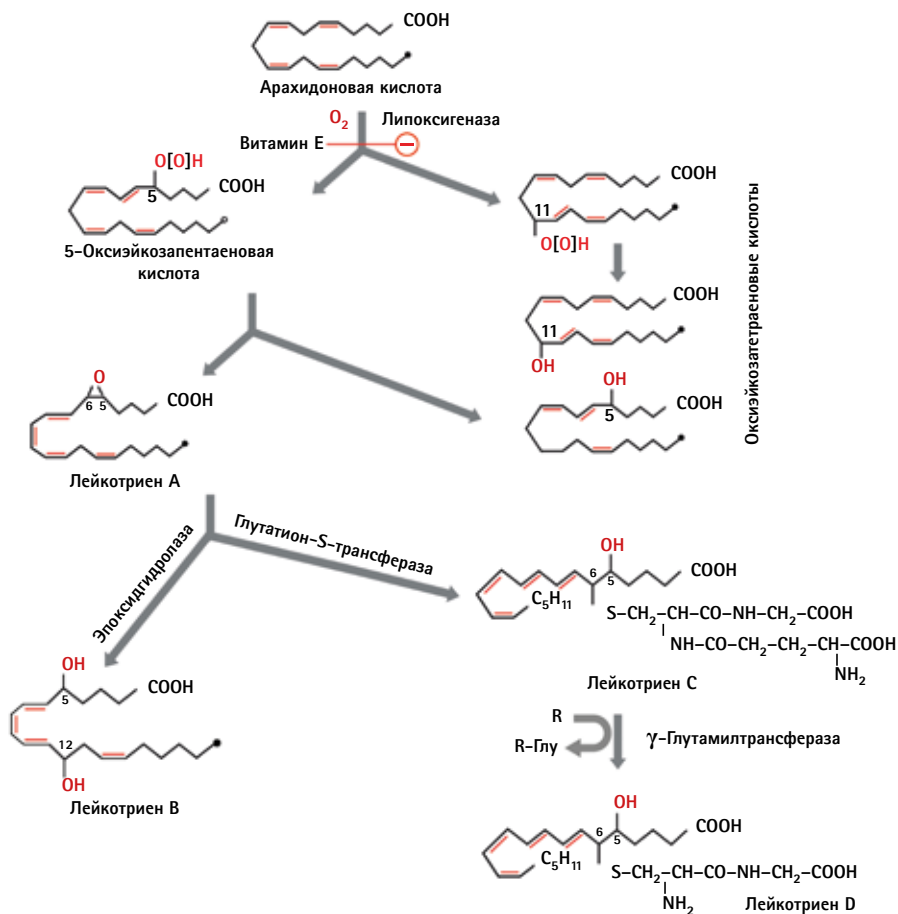


Рис. 3. Липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты

собствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, пищеварительного тракта, регулируют тонус сосудов (оказывают сосудосуживающее действие) и стимулируют сокращение коронарных артерий. Катаболические пути лейкотриенов окончательно не установлены.

Следует учитывать, что полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-6 очень окисляемы. Их окисляемость особенно велика при недостаточном поступлении в организм антиоксидантов (витаминов А, С и Е, бета-каротина, цинка, меди и т.д.). Таким образом, полиненасыщенная окисленная жирная кислота омега-6 также может стать причиной атеросклероза, как и насыщенная жирная кислота.

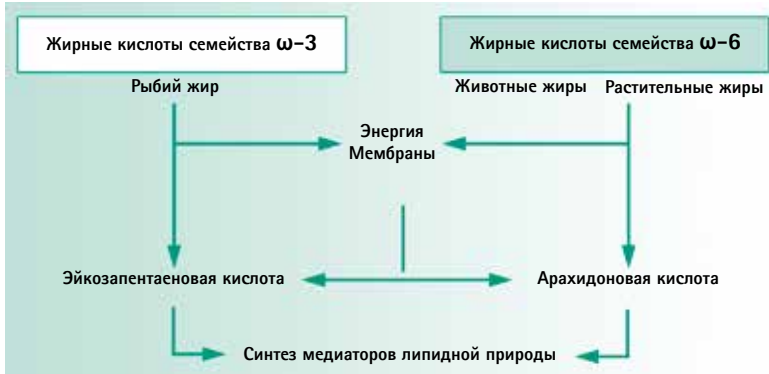


Рис. 4. Конкурентный механизм участия ω -3 и ω -6 жирных кислот в построении мембран

Количество и вид полиненасыщенных жирных кислот в диете влияет на структуру клеточных мембран. Если потребляются жирные кислоты семейства омега-3, то они будут частично замещать жирные кислоты семейства омега-6 в мембранах почти всех клеток: эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток, моноцитов и лимфоцитов. Соотношение «жирные кислоты семейства ω -3/жирные кислоты семейства ω -6» в мембранах перечисленных клеток снижается. Кроме того, инфузия жирных кислот семейства ω -3 изменяет состав жирных кислот в различных органах в сторону увеличения доли жирных кислот, относящихся к семейству ω -3: легочной паренхиме, ткани головного мозга, печени, селезенке, слизистой кишечника и мышцах.

В результате из фосфолипидов клеточных мембран вместо арахидоновой кислоты (ω -6) будет высвобождаться эйкозапентаеновая кислота (ω -3), а также будут синтезироваться медиаторы липидной природы с различной биологической активностью. Единственное отличие арахидоновой кислоты от эйкозапентаеновой заключается в наличии у последней одной дополнительной двойной связи. Поэтому обе эти жирные кислоты конкурируют за одни и те же ферментные системы, которые превращают их в медиаторы липидной природы с различной структурой и метаболической активностью. Эйкозапентаеновая кислота метаболизируется ферментом циклооксигеназой с образованием 3 серий простагландинов и тромбоксанов (ПГЕ_3 , ПГ_3 , тромбоксан A_3) и 5-липоксигеназой до 5 серий лейкотриенов (лейкотриены B_5 , C_5 , D_5 , E_5). Арахидоновая кислота метаболизируется теми же ферментами с образованием 2 серий простагландинов и тромбоксанов (ПГЕ_2 , ПГ_2 , тромбоксан A_2) и 4 серий лейкотриенов (лейкотриены B_4 , C_4 , D_4 , E_4).

Зачем нужны липиды в организме здорового и больного человека?

Из всех питательных веществ жиры содержат наибольшее количество энергии. При окислении 1 г жира выделяется 9,3 ккал тепла, т.е. в 2 раза больше, чем при окислении 1 г углеводов или белков — при окислении 1 г этих веществ выделяется 4,1 ккал тепла.

Ненасыщенные жирные кислоты иначе называют незаменимыми (эссенциальными), поскольку они не могут синтезироваться в организме и являются предшественниками местных гормонов — простагландинов. Они обуславливают жидкое состояние липидов клеток, а также предотвращают развитие атеросклероза, т.к. препятствуют отложению холестерина и других липидов в стенках сосудов.

Структурная роль липидов в формировании клеточных липопротеиновых мембран неосцинима, поскольку именно липиды обеспечивают реологические свойства клеточной мембраны.

Фосфолипиды — фундаментальные структуры всех клеточных мембран. Липиды входят в состав серого и белого вещества нервной ткани.

Таблица 4. Липидный состав различных мембран

Липид	Мембрана гепатоцита	Мембрана эритроцита	Миелин	Наружная и внутренняя мембраны митохондрий	Эндоплазматический ретикулум
Фосфатидилхолин	24	17	10	39	40
Фосфатидилэтаноламин	7	18	15	35	17
Фосфатидилсерин	4	7	9	2	5
Фосфатидилинозит	9	2	0	8	9
Сфингомиелин	19	18	8	0	5
Холестерин	7	23	22	3	6
Гликолипиды	17	3	28	Следы	Следы

При недостаточном поступлении в организм человека эссенциальных жирных кислот грубо нарушается не только утилизация жирорастворимых витаминов (А, К, Е, Д), но и синтез такого важнейшего для нормального газообмена вещества как сурфактант.

Жиры — второй растворитель в организме. Вещества, которые не растворимы в воде, растворяются в жирах. Часть жиров накапливается в клетках жировой ткани — депо жира, который может составлять от 10 до 30% веса тела. Жировая ткань фиксирует внутренние органы и сосудисто-нервные пучки.

Обмен липидов тесно связан с обменом белков и углеводов. При избыточном поступлении последние могут превращаться в жиры. В условиях голодания жиры превращаются в углеводы за счет активизации *процессов липонегенеза*. Особенно важное значение эта реакция имеет при критических состояниях.

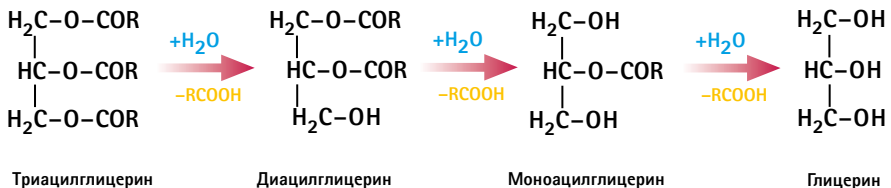
Глава 3. Обмен липидов

Утилизация и окисление липидов в норме и при проведении парентерального питания

Среди липидов пищи преобладают триацилглицерины. Жиры бывают животные и растительные. Последние более полноценны, так как содержат больше эссенциальных жирных кислот. С пищей поступает также небольшое количество свободных жирных кислот. При нормальных условиях питания до 40% общего числа потребляемых организмом калорий поступает в составе липидов.

В метаболизме липидов выделяют две фазы: абсорбционную и постабсорбционную, т.е. после всасывания жира из тонкой кишки.

Переваривание жиров — это ферментативный гидролиз, который происходит в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике под влиянием ферментов, содержащихся в секрете поджелудочной железы и кишечных желез.



После обработки пищевого комка со смесью триглицеридов в ротовой полости жиры поступают в пищевод и затем в желудок. Частичное эмульгирование липидов происходит уже в желудке, где посредством перемешивания и под воздействием протеолитических ферментов формируется грубая жировая эмульсия. В дальнейшем процесс эмульгирования продолжается и в тонкой кишке под воздействием солей жирных кислот. После того, как жиры (триглицериды, холестерин и фосфолипиды) поступают в составе химуса из желудка

в двенадцатиперстную кишку, они расщепляются под действием панкреатических липаз. Липазы, вырабатываемые в желудке и кишечнике, имеют второстепенное значение. В щелочном содержимом кишечника процесс эмульгирования продолжается, и образующаяся эмульсия стабилизируется благодаря наличию свободных жирных кислот и моноглицеридов.

Липазы действуют на жиры в области поверхности раздела между водной и липидной фазами. Эта реакция протекает быстрее в более кислой среде (для панкреатической липазы оптимум $\text{pH} = 6,5$), которая создается желчными кислотами. Одновременно с распадом триглицеридов происходит гидролиз холестеридов до холестерина и свободных жирных кислот под действием холестеразы, оптимум pH которой 6,6–8. Холестераза действует главным образом на ненасыщенные жирные кислоты. Фосфолипиды (преимущественно лецитин) расщепляется фосфолипазами А и В. Фосфолипаза А выделяется поджелудочной железой в виде зимогена и в дальнейшем активируется трипсином. Она специфически действует на эфирные связи лецитина, вызывая его гидролитическое расщепление на лизолецитин и жирные кислоты.

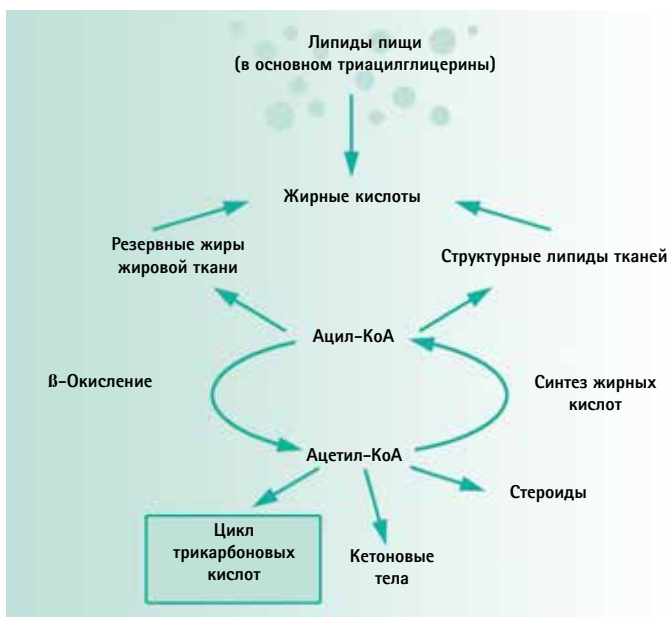


Рис. 5. Наиболее характерные метаболические пути жирных кислот

Всасывание липидов

В норме всасывается свыше 90% триглицеридов. Это означает, что ежедневно в кровь попадает около 80–170 ммоль (70–150 г) экзогенных триглицеридов. Продукты пищеварительного гидролиза — глицерин и жирные кислоты (в комплексе с желчными кислотами) из полости кишечника поступают в клетки его слизистой. В клетках слизистой кишечника из продуктов гидролиза вновь ресинтезируется жир и образуются особые частицы — *хиломикроны*, которые поступают в лимфу. Откуда они, пройдя сквозь лимфатические сосуды, через грудной лимфатический проток попадают в кровь. Только небольшая часть образовавшихся при гидролизе жирных кислот с относительно короткой углеродной цепочкой (в основном, это продукты гидролиза жиров молока) могут всасываться и поступать в кровь воротной вены, а оттуда — в печень.

Постабсорбционная фаза. Печень играет очень важную роль в процессах мобилизации, переработке и биосинтезе жиров. Из пищеварительного тракта только жирные кислоты с короткой цепью в комплексе с желчными кислотами поступают в печень с кровью по воротной вене. Эти жирные кислоты окисляются при участии ферментных систем печени и не участвуют в процессах биосинтеза жиров. Остальные липиды поступают в печень с кровью, притекающей по печеночной артерии в составе комплексов — *хиломикронов* или *липопротеинов*.

Липиды крови связаны с различными белковыми фракциями крови и называются липопротеины. Липопротеины — это группа обычно нерастворимых соединений, которые используются в организме для транспортировки жиров. Липопротеин представляет собой маленький кусочек жира, кругом обернутый белком для того, чтобы обеспечить растворимость в воде. Липопротеины разбиты на ряд фракций по их относительной плотности при центрифугировании.

Первая такая фракция — хиломикроны. Они состоят из жиров и тонкой белковой оболочки.

Вторая фракция — липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). В их составе много жиров, преимущественно фосфолипидов.

Третья фракция — липопротеиды низкой плотности. Она содержит большое количество холестерина (ЛПНП).

Четвертая фракция — липопротеиды высокой плотности. В их состав входит особенно много фосфолипидов (ЛПВП).

Пятая фракция — липопротеиды очень высокой плотности. Их состав отличается низким содержанием липидов. Они содержат жирные кислоты, связанные с альбумином, и ряд других липопротеидов. Функция липопротеидов крови связана с переносом липидов.

Хиломикроны образуются в клетках слизистой кишечника и переносят жир, который ресинтезирован в клетках слизистой из продуктов гидролиза жира, поступившего в организм с пищей. Липиды хиломикронов поступают в основном в печень и жировую ткань. Но клетки любых тканей организма могут потреблять жирные кислоты хиломикронов, если они имеют необходимые ферментные системы. ЛПОНП переносят только жиры, которые синтезированы в печени. Эти жиры потребляются в основном жировой тканью, но могут быть использованы и другими клетками, имеющими соответствующие ферментные системы. Жирные кислоты фракции ЛПОВП — это продукты ферментативного расщепления жира, содержащегося в депо — жировой ткани. Это очень мобильная фракция. При голодании до 70% общих энергетических затрат организма могут быть покрыты за счет жирных кислот ЛПОВП.

В печени, как и в других тканях, идут процессы *окисления жирных кислот*. Несмотря на свои важные функции, жиры — это заменяемые вещества, так как в организме жирные кислоты, кроме нескольких незаменимых ненасыщенных, синтезируются заново. Суммарный процесс синтеза жирных кислот называется *липогенез*, и печень занимает одно из первых мест среди других органов по интенсивности этого процесса. В печени идут ферментативные процессы превращения холестерина и фосфолипидов. Биосинтез фосфолипидов в печени обеспечивает обновление структурных компонентов ее клеточных мембран. Другие фосфолипиды, синтезированные в печени, поступают в кровь и становятся достоянием тканей.

Жиры, попадающие в организм, и липиды, синтезируемые в печени и жировой ткани, транспортируются в другие ткани и органы, где они либо используются, либо запасаются. В тканях жиры расщепляются под действием различных липаз, а образовавшиеся жирные кислоты входят в состав других соединений (фосфолипиды, эфиры холестерина и т.д.) или окисляются до конечных продуктов.

Окисление жирных кислот представляет собой процесс, при котором жирная кислота в форме молекулы ацилкоэнзима А (Acyl-CoA) распадается в митохондрии и/или пероксисоме с образованием ацетилкоэнзима А (acetyl-CoA), ключевого субстрата цикла трикарбоновых кислот.

Окисление жирных кислот включает в себя три стадии:

1. активацию жирных кислот в цитозоле,
2. транспорт активированных жирных кислот в митохондрию,
3. непосредственно β -окисление на митохондриальном матриксе.

В 1904 г. Ф. Кнооп (F. Кноор) выдвинул гипотезу β -окисления жирных кислот на основании опытов по скармливанию собакам различных жирных кис-

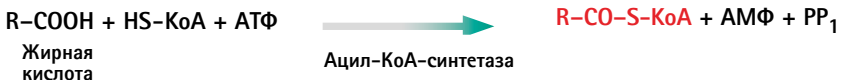
лот. Ф. Кнооп высказал предположение, что окисление молекулы жирной кислоты в тканях организма происходит в β -положении. В результате от молекулы жирной кислоты последовательно отщепляются двууглеродные фрагменты со стороны карбоксильной группы. Теория β -окисления жирных кислот, предложенная Ф. Кноопом, в значительной мере послужила основой современных представлений о механизме окисления жирных кислот. Доставка жирных кислот к месту их окисления — к митохондриям — происходит сложным путем:

- при участии *альбумина* осуществляется транспорт жирной кислоты в клетку;
- при участии *специальных белков* (fatty acid binding proteins, FABP) — транспорт в пределах цитозоля;
- при участии *карнитина* — транспорт жирной кислоты из цитозоля в митохондрии.

Липидпереносящие белки (липид-обменивающие белки) — растворимые внутриклеточные белки, способные переносить липиды и обменивать их между мембранами. Содержатся в малых количествах в цитоплазме клеток животных, растений, дрожжей и некоторых бактерий. По субстратной специфичности делятся на моноспецифичные, переносящие липидные молекулы только одного типа, неспецифичные (универсальные), способные переносить и обменивать широкий круг различных липидов, и белки со смешанной специфичностью, которые переносят липиды двух или трех типов, хотя и с разными скоростями. Как правило, липидпереносящие белки не проявляют особой избирательности по отношению к какому-либо определенному типу мембран; они могут обменивать липиды между мембранами природного происхождения (целые клетки или субклеточные частицы), искусственными мембранами (например, липосомы), а также между мембранами и липопротеинами плазмы крови.

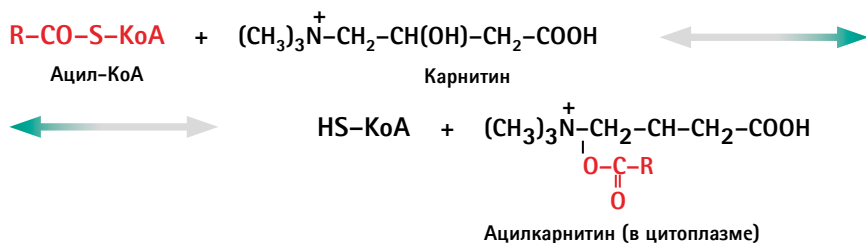
Процесс *окисления* жирных кислот складывается из следующих основных этапов.

Активация жирных кислот. Свободная жирная кислота независимо от длины углеводородной цепи является метаболически инертной и не может подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будет активирована. Активация жирной кислоты протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А (HS-CoA) и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-CoA-синтетазой:

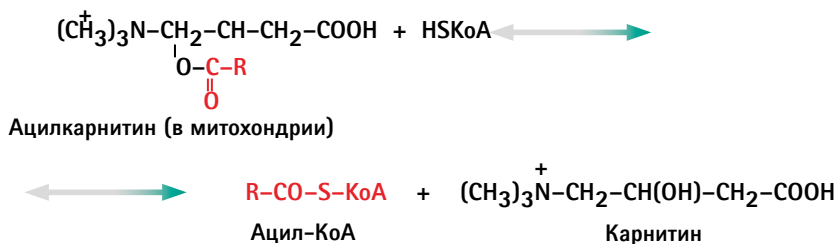


В результате реакции образуется ацил-КоА, являющийся активной формой жирной кислоты. Считают, что активация жирной кислоты протекает в 2 этапа. Сначала жирная кислота реагирует с АТФ с образованием ациладенилата, представляющего собой эфир жирной кислоты и АМФ. Далее сульфгидрильная группа КоА действует на прочно связанный с ферментом ациладенилат с образованием ацил-КоА и АМФ.

Транспорт жирных кислот внутрь митохондрий. Коэнзимная форма жирной кислоты, в равной мере как и свободные жирные кислоты, не обладает способностью проникать внутрь митохондрий, где, собственно, и протекает их окисление. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану служит карнитин. Ацильная группа переносится с атома серы КоА на гидроксильную группу карнитина с образованием ацилкарнитина, который диффундирует через внутреннюю митохондриальную мембрану:

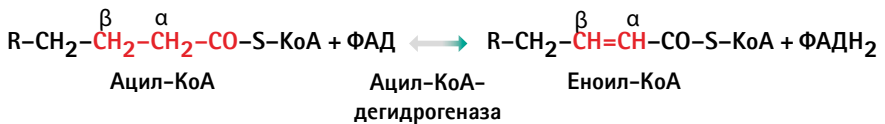


Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы. Уже на той стороне мембраны, которая обращена к матриксу, ацильная группа переносится обратно на КоА, что термодинамически выгодно, поскольку О-ацильная связь в карнитине обладает высоким потенциалом переноса группы. Иными словами, после прохождения ацилкарнитина через мембрану митохондрий происходит обратная реакция – расщепление ацилкарнитина при участии HS-КоА и митохондриальной карнитин-ацилтрансферазы:

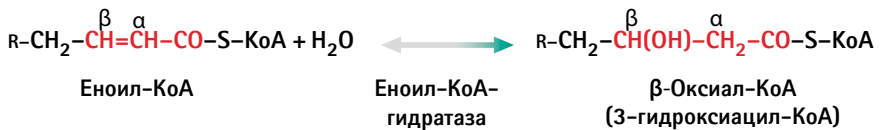


Внутримитохондриальное окисление жирных кислот. Процесс окисления жирной кислоты в митохондриях клетки включает несколько последовательных ферментативных реакций.

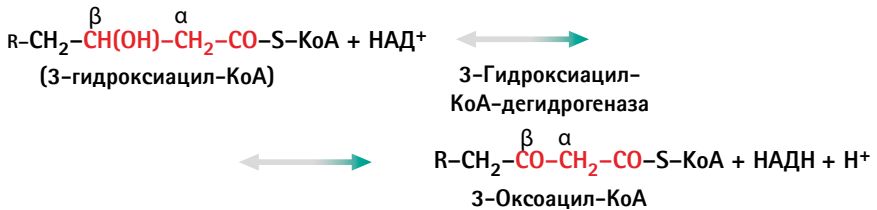
Первая стадия дегидрирования. Ацил-КоА в митохондриях прежде всего подвергается ферментативному дегидрированию, при этом ацил-КоА теряет 2 атома водорода в α - и β -положениях, превращаясь в КоА-эфир ненасыщенной кислоты. Таким образом, первой реакцией в каждом цикле распада ацил-КоА является его окисление ацил-КоА-дегидрогеназой, приводящее к образованию еноил-КоА с двойной связью между С-2 и С-3:



Стадия гидратации. Ненасыщенный ацил-КоА (еноил-КоА) при участии фермента еноил-КоА-гидратазы присоединяет молекулу воды. В результате образуется β -оксиацил-КоА (или 3-гидроксиацил-КоА):

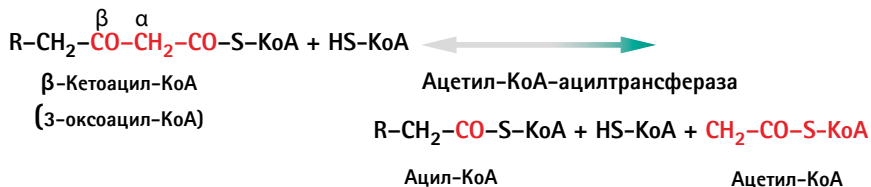


Вторая стадия дегидрирования. Образовавшийся β -оксиацил-КоА (3-гидроксиацил-КоА) затем дегидрируется. Эту реакцию катализируют НАД⁺-зависимые дегидрогеназы:



Тиолазная реакция. В ходе предыдущих реакций происходило окисление метиленовой группы при С-3 в оксогруппу. Тиолазная реакция представляет собой расщепление 3-оксоацил-КоА с помощью тиоловой группы второй мо-

лекулы КоА. В результате образуется укороченный на два углеродных атома ацил-КоА и двууглеродный фрагмент в виде ацетил-КоА. Данная реакция катализируется ацетил-КоА-ацилтрансферазой (β -кетотиолазой):



Образовавшийся ацетил-КоА подвергается окислению в цикле трикарбоновых кислот, а ацил-КоА, укоротившийся на два углеродных атома, снова многократно проходит весь путь β -окисления вплоть до образования бутирил-КоА (4-углеродное соединение), который в свою очередь окисляется до 2 молекул ацетил-КоА (рис. 6). Например, при окислении пальмитиновой кислоты (C_{16}) повторяется 7 циклов β -окисления.

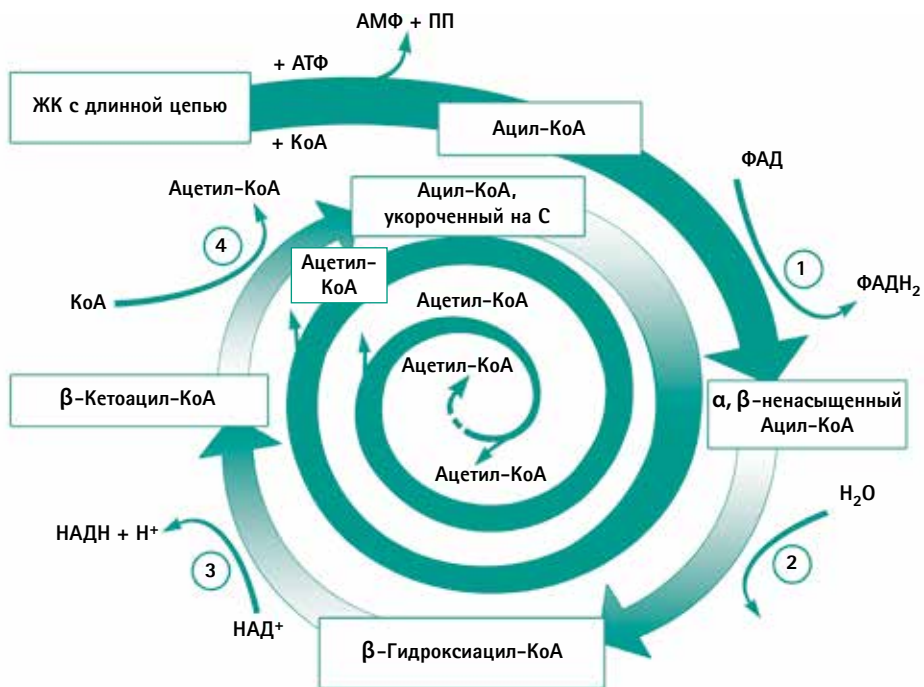
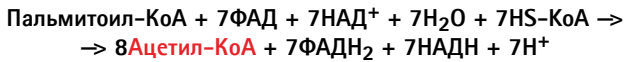


Рис. 6. Окисление жирной кислоты («спираль Линена»). Подробно представлен первый цикл окисления – укорочение цепи жирной кислоты на два углеродных атома

При окислении бутирил-КоА сразу происходит образование 2 молекул ацетил-КоА и всего получится $n/2$ молекул ацетил-КоА. Следовательно, суммарное уравнение β -окисления активированной кислоты можно записать так:



Баланс энергии. При каждом цикле β -окисления образуются одна молекула ФАДН₂ и одна молекула НАДН. Последние в процессе окисления в дыхательной цепи и сопряженного с ним фосфорилирования дают: ФАДН₂ — 2 молекулы АТФ и НАДН — 3 молекулы АТФ, т.е. в сумме за один цикл образуется 5 молекул АТФ. При окислении пальмитиновой кислоты образуется $5 \times 7 = 35$ молекул АТФ. В процессе β -окисления пальмитиновой кислоты образуется 8 молекул ацетил-КоА, каждая из которых, сгорая в цикле трикарбоновых кислот, дает 12 молекул АТФ, а 8 молекул ацетил-КоА дадут $12 \times 8 = 96$ молекул АТФ.

Таким образом, всего при полном β -окислении пальмитиновой кислоты образуется $35 + 96 = 131$ молекула АТФ. С учетом одной молекулы АТФ, потраченной в самом начале на образование активной формы пальмитиновой кислоты (пальмитоил-КоА), общий энергетический выход при полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты в условиях животного организма составит $131 - 1 = 130$ молекул АТФ. Изменение свободной энергии при полном сгорании 1 моль пальмитиновой кислоты составляет 2338 ккал, а богатая энергией фосфатная связь АТФ характеризуется величиной 7,6 ккал/моль. Нетрудно подсчитать, что примерно 990 ккал ($7,6 \times 130$), или 42% от всей потенциальной энергии пальмитиновой кислоты при ее окислении в организме, используется для ресинтеза АТФ, а оставшаяся часть, очевидно, теряется в виде тепла. Следовательно, эффективность накопления энергии в результате окисления жирных кислот при стандартных условиях составляет ~ 40%, что близко к соответствующей величине для гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования. Кетоновые тела проникают в кровь, далее выводятся с мочой и через легкие или восстанавливаются до ацетил-СоА и во внепеченочных тканях сгорают в цикле лимонной кислоты с выделением энергии.

Транспорт и окисление триглицеридов жировых эмульсий

При парентеральном питании жировыми эмульсиями триглицериды попадают в кровотоки и под действием липопротеинлипазы, локализующейся в эн-

дотелии капилляров разных органов (сердца, селезенки, жировой ткани, легких, мозгового слоя почек, аорты, диафрагмы), гидролизуются до жирных кислот.

В плазме крови длинноцепочечные жирные (ЛСТ) кислоты связываются с сывороточным альбумином и транспортируются к митохондриям таких органов как печень, сердце, скелетные мышцы.

Среднецепочечные триглицериды (МСТ) не требуют связи с сывороточным альбумином, карнитином и свободно окисляются в митохондриях (рис. 7).

Установлено, что окисление жирных кислот протекает в печени, почках, скелетных и сердечной мышцах, в жировой ткани. В мозговой ткани скорость окисления жирных кислот весьма незначительна; основным источником энергии в мозговой ткани служит глюкоза. Для окисления жирных кислот необходима их активация в присутствии АТФ и кофермента А. Фермент ацил-СоА-синтетаза (тиокиназа) катализирует превращение жирной кислоты в «активную жирную кислоту» ацил-СоА, которое осуществляется за счет расщепления одной богатой энергией фосфатной связи. Ацил-СоА-синтетазы находятся в эндоплазматическом ретикулуме, а также внутри митохондрий и на их наружной мембране. Активация среднецепочечных жирных кислот (МСТ) и их окисление происходит в митохондриях независимо от карнитина. Карнитин образуется из

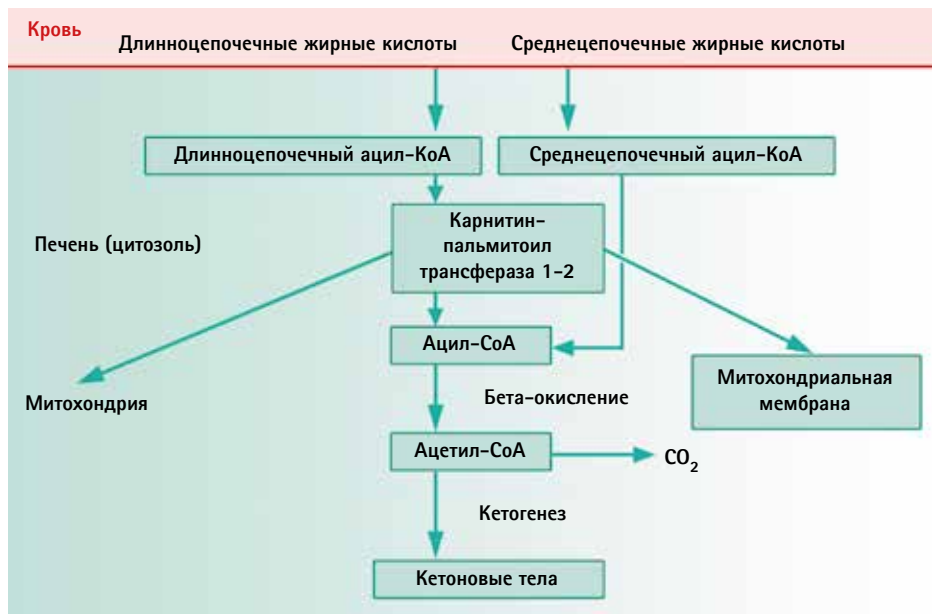


Рис. 7. Особенности окисления длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов

лизина и метионина в печени и почках. Длинноцепочечные жирные кислоты (ЛСТ) не могут проникать в митохондрию и окисляться, если предварительно не образуют ацил-карнитин-производных. Фермент карнитин-пальмитоил-трансфераза 1 и 2 переносит длинноцепочечные ацильные группы на карнитин с образованием ацилкарнитина, последний проникает в митохондрию, где находятся ферменты, катализирующие процесс бета-окисления.

При β -окислении жирных кислот 2 атома углерода одновременно отщепляются от карбоксильного конца молекулы ацил-СоА. Углеродная цепь разрывается между атомами углерода в положениях альфа-2 и бета-3. Образующиеся двууглеродные фрагменты представляют собой ацетил-СоА. Ацетил-СоА проходит через цикл лимонной кислоты, который протекает в митохондриях, обеспечивая синтез богатых энергией связей CO_2 и воды.



В том случае, когда исчерпывается запас доступных углеводов или парентеральное питание проводится без достаточного количества углеводов, происходит мобилизация жирных кислот из жировой ткани с окислением их до кетоновых тел.

Особенности МСТ триглицеридов существенно влияют на метаболизм жировой эмульсии, содержащей эти формы липидов. Так, МСТ триглицериды в 100 раз более растворимы в воде по сравнению с ЛСТ, поэтому они могут мигрировать внутрь клетки, не взаимодействуя с другими жирными кислотами, карнитином и транспортными протеинами. Окисление МСТ ТГ может происходить не только на митохондрии, но и на внеклеточных структурах-пероксисомах. Более того, МСТ гораздо более резистентны к процессам перекисного окисления, чем стандартный жир.

Особенности метаболизма жиров при критических состояниях и синдрома системной воспалительной реакции (SIRS-CBP)

У людей с нормальным составом тела запас жира составляет от 15 до 30% веса и составляет основной энергетический запас. При простом голода-

нии здорового человека окисление жира обеспечивает 60–70% расходуемой энергии. Обмен липидов существенно изменяется у пациентов в критическом состоянии в рамках формирования синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Гиперметаболизм-гиперкатаболизм представляет собой генерализованную метаболическую реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакций и регенерации ткани. Увеличение потребления кислорода и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя. В отличие от простого голодания, респираторный коэффициент составляет 0,80–0,85, что характерно для окисления различных энергетических субстратов. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот

Таблица 5. Соотношения потребности в основных субстратах и энергии при простом голодании, гиперметаболизме и органной дисфункции [14, 15]

Параметры	Простое голодание		Гипер-метаболизм	Органная дисфункция	
	Раннее	Длительное		Ранняя	Поздняя
REE*	↓	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓
Глюкоза	↑↑↑	↑	↑	↑	↑
Липиды	↑	↑↑↑	↑	↑	↑/↓
Аминокислоты	↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑

REE – энергопотребность покоя, ↓ – снижение, ↑ – увеличение

Наиболее часто возникающим клиническим проявлением расстройств углеводного обмена является спонтанная гипергликемия. При этом выработка глюкозы в печени увеличивается в ответ на выброс адреналина, норадреналина, глюкагона и кортизола. На фоне гипергликемии, тем не менее, наблюдается «патологический» внутрипеченочный глюконеогенез, рефрактерный к введению экзогенной глюкозы. Аминокислоты вследствие прогрессирования мышечного протеолиза (цикла аланин-глюкоза-6-фосфат) мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы и медиаторов системного повреждения. Отмечается увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глута-

мин, аланин, глицин, серин и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы, синтез инсулина не увеличивается, что и приводит к *спонтанной гипергликемии*. В то же время периферические ткани продолжают выбрасывать большие количества лактата в системный кровоток для синтеза глюкозы в печени. Лактат также служит основным энергетическим топливом для миокардиоцитов. Избыточное поступление в организм глюкозы (более 5 г/кг/сутки) приводит к целому ряду метаболических осложнений: гиперосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени (вследствие активизации процессов липогенеза), увеличению продукции углекислоты.

Напротив, для обмена липидов характерно усиление липолиза и торможение липогенеза. Липиды являются наиболее расходуемым при критических состояниях источником энергии. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Клиренс триглицеридов с длинной цепью уменьшается за счет подавления активности липопротеинлипазы жировой ткани и скелетной мускулатуры. Жировая ткань распадается на жирные кислоты, попадающие в системный кровоток, а затем и в печень. Неадекватная перфузия ткани может тормозить липолиз. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы.

При сепсисе и гнойно-воспалительных заболеваниях существует феномен предпочтительного окисления липидов, в то время как скорость окисления глюкозы снижается. Независимо от состава диеты важен качественный контроль уровней плазменной глюкозы, в частности, у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более того, являясь субстратом для получения энергии, жирные кислоты влияют на важные регуляторные воздействия, которые могут благоприятно влиять на регуляцию метаболизма и модулировать воспалительные и иммунные реакции.

Таблица 6. Окисление субстратов у пациентов с разлитым перитонитом через 3 суток неадекватной нутритивной поддержки [16]

Энергопотребность покоя	1824 ккал/сутки
Окисление глюкозы	28% (512 ккал/сутки)
Окисление липидов	46% (840 ккал/сутки)
Окисление протеинов	26% (470 ккал/сутки)
Кумулятивный белковый баланс	-117 г/сутки

С клинической точки зрения сепсис или травматический процесс приводят к росту концентраций свободных жирных кислот в ранние сроки ка-

таболической реакции. Однако данное наблюдение не всегда проявляется при различной этиологии катаболизма. Высокие концентрации свободных жирных кислот являются результатом выброса этих субстанций из депо в жировой ткани, что подтверждает факт преобладания скорости липолиза над процессами реэстерификации. Сепсис-индуцированный липолиз возникает в результате прямого воздействия катехоламинов, повышающих активность так называемой гормон-чувствительной липазы. При травматическом генезе катаболической реакции часто наблюдаются сниженные или нормальные концентрации свободных жирных кислот сыворотки крови. Это может быть объяснено подавлением за счет интенсивной альфа-2 вазоконстрикции выброса жирных кислот из депо липидов. Повышенные плазменные уровни инсулина также существенно снижают выраженность липолиза, что уменьшает концентрации циркулирующих свободных жирных кислот. А захват жирных кислот из кровотока не контролируется гормональными факторами. Скорость захвата свободных жирных кислот периферическими тканями прямо пропорциональна плазменной концентрации этих субстанций. Повышенная мобилизация липидных молекул используется организмом на фоне катаболической реакции для обеспечения метаболических потребностей как сердечной, так и скелетной мускулатуры, а также для сокращения расходования тканями моносахаридов (глюкозы).

Таблица 7. Утилизация жиров и углеводов при тяжелом сепсисе и у кардиохирургических больных [17]

Метаболизм	Кардиохирургическое вмешательство с искусственным кровообращением	Тяжелый сепсис	P
Энергопотребность покоя (ккал/сутки)	1390	1610	> 0,05
Скорость окисления глюкозы (мкмоль/кг/мин)	4,3	1,75	<0,05
Скорость окисления липидов (мг/кг/мин)	0,6	1,26	<0,05

В дополнение к вышеупомянутому процессу нужно отметить, что альбумин-связанные неэстерифицированные свободные жирные кислоты, триглицеридные жирные кислоты представляют собой второй очень важный источник липидов — *самых энергетически плотных субстанций*. Большинство клинических и экспериментальных исследований показывает, что в септических условиях гипертриглицеридемия возникает в результате повышенной внутрипеченочной продукции липопротеинов очень низкой плотности и / или

снижения клиренса этого типа липидных субстанций из системного кровотока. Данный дефект удаления липопротеинов из циркуляции связывают со снижением активности фермента липопротеинлипазы жировой ткани. Напротив, активность липопротеинлипазы в сердечной мышце и скелетной мускулатуре существенно повышается при большинстве стрессовых ситуаций. Данные факты подтверждают значения респираторного коэффициента у больных с сепсисом вне нутритивной терапии, равные 0,8, что говорит о преобладании окисления жиров в общей структуре окислительно-восстановительных процессов. Энергия, получаемая в результате окисления липидов, расходуется преимущественно на внутripеченочный синтез глюкозы из 3-х атомных предшественников, таких как лактат (получаемый в результате распада мышечного гликогена и гликолиза) и аланин (продукт мышечного протеолиза).

Таблица 8. Метаболизм жиров при простом голодании здорового человека и при критическом состоянии [14]

Процессы	Простое голодание	Критическое состояние
Липолиз в жировой ткани	↑↑↑	↑↑
Окисление липидов	↑↑↑	↑
Обмен жирных кислот	↓	↑↑

Часть II. ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. ВЗГЛЯД РЕАНИМАТОЛОГА

Глава 1. Современные представления о внутривенном введении жира

Что такое жировая эмульсия?

Жировые эмульсии для внутривенного питания производятся в виде 10%, 20% и 30% триглицеридов. Жировая эмульсия представляет собой коллоидную дисперсную систему «масло в воде». Вода является доминирующей фазой, в которой триглицериды распределены в виде частиц, эмульгированных с помощью фосфолипидов. Эмульсии содержат в своем составе глицерин и являются изоосмотическими (около 300 мосмоль/кг), они имеют слабощелочной pH около 7,5 в отличие от других составляющих парентерального питания (средний pH глюкозы и аминокислот около 6,0). Жировая эмульсия состоит из частиц размером 100–500 нанометров (нм), которые напоминают хиломикроны. Хотелось бы напомнить, что жировые эмульсии были разработаны на моделях кишечных хиломикронов, формирующихся путем интеграции жирных кислот в энтероцитах перед выходом в лимфу, с ядром из триглицеридов и некоторых жирорастворимых витаминов и поверхностью из фосфолипидов. Фосфолипиды выполняют функцию эмульгатора и их получают в основном из яичного желтка. Эмульсии в своем составе также содержат некоторые витамины (Е, К), продукты перекисного окисления и фитостеролы. Жировые эмульсии содержат несколько повышенное содержание фосфолипидов для поддержания растворимыми триглицеридной составляющей. 10% жировые эмульсии имеют гораздо большее соотношение *фосфолипиды/триглицериды (фл/тг)*, чем 20 и 30% эмульсии. Соотношение фл/тг у 20% и 30% эмульсий составляет 6/100 грамм, а в 10% может достигать 9/100 грамм. Часть избытка фосфолипидов (фракция 80–100 нм) может накапливаться в виде липосом и патологического липопротеина X, что может привести к развитию гиперхолестеринемии. Поэтому целесообразно вводить внутривенно жировые эмульсии более высокой концентрации с максимально низкой скоростью (Рис. 8).

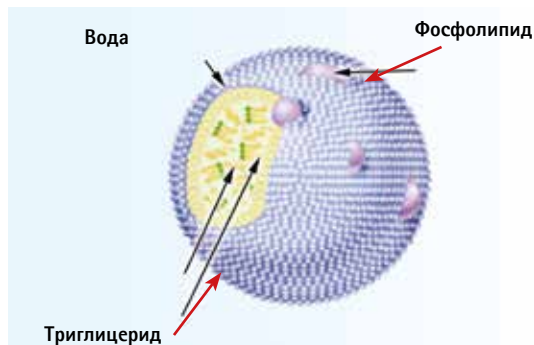


Рис. 8. Принципиальная схема частицы жировой эмульсии

Существуют определенные различия между эндогенными (естественными) и экзогенными (искусственными) частицами жира. Так, экзогенные эмульсии не содержат аполипопротеинов (таких как аполипопротеин В-48 и аполипопротеин А1) и эстерифицированного холестерина. Тем не менее, частицы жировой эмульсии при попадании в системную циркуляцию быстро приобретают способность к взаимобмену аполипопротеинами (С-II, С-II, С-III, Е) в процессе их доставки в кровоток. Они следуют по такому же внутрисосудистому метаболическому пути, что и естественные хиломикроны. Главные стадии метаболизма жировой эмульсии состоят из 4 основных механизмов.

1. **Связывание** частиц жировой эмульсии с аполипопротеинами, которые переносятся эндогенными ЛПВП.

2. **Гидролиз** значительной части триглицеридов с помощью фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) в эндотелиальном участке большинства внепеченочных тканей. В ходе гидролиза уменьшаются размеры частиц, а освободившиеся жирные кислоты:

- 1) потребляются клетками близлежащих тканей,
- 2) высвобождаются в кровоток в виде неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), связанных с альбумином.

3. **Обмен триглицеридов и эфиров холестерина** с богатыми холестерином эндогенными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (ЭХБТ).

4. **Утилизация жирных кислот и частиц триглицеридов.** При внутриклеточном гидролизе ТГ высвобождаются жирные кислоты, которые затем включаются в мембранные фосфолипиды. Поглощение печенью ТГ и эфиров холестерина стимулирует образование в печени аполипопротеина В-100 и освобождение в кровоток ЛПОНП.

Когда нельзя применять жировые эмульсии?

Основные противопоказания к введению жировых эмульсий включают в себя как общие противопоказания к парентеральному питанию, так и противопоказания в введению именно жировых эмульсий. Противопоказаниями к введению жировых эмульсий являются:

- рефрактерный шоковый синдром,
 - тяжелый метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,2$),
 - гипоксемия,
 - ДВС-синдром с коагулопатией потребления,
- а также
- переломы трубчатых костей с риском развития жировой эмболии,
 - аллергия на желток куриного яйца,
 - гипертриглицеридемия,
 - кетоацидоз,
 - жировой нефроз.

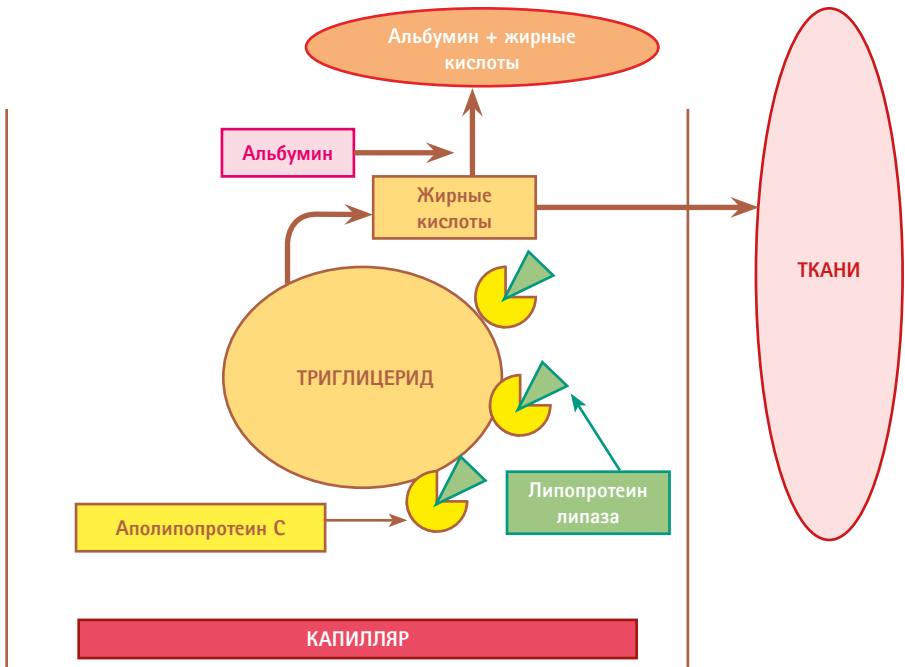


Рис. 9. Принципиальная схема гидролиза и транспорта частиц жировой эмульсии

При печеночной дисфункции, почечной недостаточности, тяжелом сепсисе, панкреатите, острой и хронической дыхательной недостаточности жировые эмульсии могут включаться в программу парентерального питания [18]. При этом уровень триглицеридов сыворотки крови не должен превышать 4,2 ммоль/л.

История разработки и внедрения жировых эмульсий в клиническую практику

Между 1678 и 1679 годами William Courten проводил эксперименты в городе Монпелье во Франции по внутривенному введению оливкового масла собакам. Результаты этих опытов были опубликованы только в 1712 году после смерти ученого. Он вводил оливковое масло из расчета 1 г на кг массы тела животного, но собаки погибали, как мы сейчас понимаем, с симптомами респираторного дистресса и, возможно, жировой эмболии системы легочной артерии. Уже тогда стало очевидно, что в нативной форме жир нельзя вводить внутривенно и что-то нужно изменить в его структуре.

Позже Edward Hodder (1873) из Канады изучил эффекты инфузии жира в виде коровьего молока у трех пациентов с холерой. У двух больных, получивших внутривенно 14 и 28 унций молока соответственно, эффект был признан «магическим» и они полностью поправились. Однако третий больной, несмотря на нормально перенесенную инфузию молока, погиб. По мнению Hodder, этому больному ввели недостаточное количество молока. Но когда исследователь запросил разрешение на продолжение эксперимента, ему было категорически отказано. Позже было проведено еще несколько исследований по инфузии молока и было признано, что подобная процедура вызывает серьезные побочные реакции.

Arthur Menzel и Hermann Perco, которые работали в клинике Бильрота в Вене, в 1869 году провели инфузию чистого жира и наблюдали, что полное усвоение жира произошло через 36–48 часов.

В дальнейшем, в 1904 году, Paul Friedrich провел исследование по утилизации жира, введенного подкожно. Он пытался проводить парентеральное питание мужчине с помощью подкожных инфузий бульона, жира, глюкозы и электролитов. К сожалению, эти инфузии были настолько болезненными, что ни доктор Friedrich, ни кто-либо другой не захотели продолжать работу в данном направлении.

Между 1920 и 1960 годами ученые США и Японии произвели и тестировали сотни различных составов жировых эмульсий. Лидерами в этих исследо-



Рис. 10. Арвид Вретлинг в лаборатории в Стокгольме

ваниях были японские врачи Yamaka, Nomura и Sato. В Соединенных Штатах Robert Geyer и Fred Stare, работавшие в Гарварде, и Ray Meng в Нэшвилле вплотную занимались проблемой создания безопасной жировой эмульсии. Meng был первым, кто провел полное парентеральное питание собаке, используя жировую эмульсию. При этом он смог провести животное на полном парентеральном питании в течение 4 недель. У собаки не было никаких побочных реакций, но жировая эмульсия, основанная на оливковом масле, плохо переносилась при применении у людей. Некоторое время Meng работал в лаборатории Арвида Вретлинга в Стокгольме.

Позже John Canham, который проводил клинические исследования в рамках военного ведомства США, продолжил эксперименты с жировыми эмульсиями. Результатом этой работы стало создание жировой эмульсии Lipomul компанией Urjohn. Тем не менее, побочные реакции были достаточно серьезными, включая лихорадку, тошноту и рвоту, гемолиз, нередко развивались одышка, гипоксия и гипотония, и продукт через несколько лет был снят с рынка. В основе Lipomul использовалось хлопковое масло. Этот негативный опыт очень сильно подорвал интерес к разработке и созданию жировых эмульсий в США. До 1977 года применение ЖЭ в Соединенных Штатах было запрещено. Во многом последствием данной проблемы стало развитие и клиническое внедрение так называемой «Американской концепции» парентерального питания, использующей в качестве источника энергии при парентеральном питании только растворы с высокой концентрацией глюкозы.

Первыми, кому удалось создать относительно безопасную жировую эмульсию, были Арвид Вретлинд и Оскар Шуберт, которые в 1961 году представили медицинской общественности Intralipid. После многих лет исследований и ошибок Вретлинд обнаружил, что жировая эмульсия, приготовленная на основе соевого масла и яичных фосфолипидов, выполняющих функцию эмульгатора, может быть перелита внутривенно человеку. Сегодня мы по праву считаем Арвида Вретлинда «отцом полного парентерального питания». Intralipid содержит длинноцепочечные НЖК в виде линолевой кислоты (около 52%), линоленовой кислоты (около 8%) и олеиновой кислоты (около 22%). Появление первого поколения жировых эмульсий (ЛСТ-ЖЭ) позволило решить целый ряд проблем, возникавших при гиперинфузиях растворов глюкозы: предотвратить или уменьшить явления жировой инфильтрации печени, возникавшие за счет активации липонеогенеза при избыточном поступлении углеводов на фоне критического состояния, минимизировать метаболические и респираторные проблемы и обеспечить в ряде случаев возможность проведения парентерального питания через периферические сосуды. Нужно помнить и о том, что появилась возможность вводить на основе жировой эмульсии жирорастворимые витамины. Тем не менее, опыт клинического использования первого поколения жировых эмульсий позволил уже в 70–80-е годы выявить целый ряд проблем, возникавших при их использовании, таких как иммуносупрессивный эффект, перегрузка ретикулоэндотелиальной системы, увеличение сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и билирубина на фоне длительной инфузии ЖЭ, перегрузка малого круга кровообращения у больных с дыхательной недостаточностью. Ряд авторов [19, 20] связывали подобные реакции с избыточной нагрузкой линоленовой кислотой («linoleic acid overload»), вызванной большим содержанием в жировых эмульсиях первого поколения линоленовой кислоты ($C_{18:2} \omega-6$), омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты, которая и является основной составляющей (52–54%) жировых эмульсий на базе соевого масла. Именно поэтому в течение последних 20 лет после появления Интралипида несколько фирм и лабораторий в различных странах (ФРГ («B. Braun»), Франция («Egic»), Швеция («Astra»), США («Abbot»), Япония («Morishita»), Финляндия («Leiras»), Россия (С-П. НИИПК)) создали свои оригинальные жировые эмульсии [21, 22].

В Советском Союзе начиная с 1960 года проводились исследования по созданию жировых эмульсий из различных масел. В Ленинграде в этой области плодотворно работала Л. Г. Богомолова. Под ее руководством из кукурузного масла была создана жировая эмульсия «Липомаиз». К сожалению, клинические испытания показали ряд нежелательных побочных реакций, в связи

с чем препарат не получил выхода в практику. В последующем вместо кукурузного масла в качестве исходного сырья было использовано соевое масло. Однако такая тактика не привела к значительному улучшению качества препарата. Параллельно с Л. Г. Богомоловой В. А. Корзан в Риге и Б. В. Качоровский во Львове проводили исследования по созданию жировых эмульсий. В препарате, созданном под руководством Б. В. Качоровского, в качестве исходного материала было использовано подсолнечное масло. В 80-е годы в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови под руководством А. И. Шанской была создана отечественная жировая эмульсия «Инфузолипол», а во Львове группой Б. В. Качоровского из подсолнечного масла синтезирована жировая эмульсия «Липидин-2». Однако по ряду объективных и субъективных причин промышленное производство жировых эмульсий в Советском Союзе так и не было налажено [23].

Дальнейшие усилия в создании новых формул жировых эмульсий были направлены на замещение части длинноцепочечных триглицеридов (ЛСТ) среднецепочечными триглицеридами (МСТ), выделенными из кокосового масла. В Вене в 1982 году впервые были представлены материалы о новых МСТ-содержащих эмульсиях, а в 1985 году на симпозиуме в Мюнхене Yvonne Carpentier и Peter Schwandt представили материалы о более высокой скорости окисления МСТ-содержащих эмульсий по сравнению с чистыми ЛСТ-эмульсиями. Начиная с 1985 года МСТ/ЛСТ эмульсии стали использоваться в клинической практике. Многочисленными исследованиями 1980–90-х годов были доказаны существенные преимущества второго поколения ЖЭ перед липидами первого поколения. МСТ триглицериды в 100 раз более растворимы в воде по сравнению с ЛСТ и поэтому могут напрямую попадать в клетку, не связываясь с другими жирными кислотами, карнитином и транспортными белками. Процессы окисления МСТ могут протекать не только на митохондриях, но и на внутриклеточных органеллах — пероксисомах. Возможно, благодаря этим особенностям жировые эмульсии, представляющие собой физические смеси МСТ/ЛСТ, быстрее своих предшественников утилизируются тканями, не накапливались в РЭС, не вызывали иммуносупрессию, не перегружали легочную циркуляцию у больных с острым легочным повреждением. Кроме того, МСТ были выбраны как субстраты, достаточно резистентные к процессам перекисного окисления липидов [20].

90-е годы XX века характеризуются разработкой новых жировых эмульсий, которые включают в себя структурированные МСТ/ЛСТ жировые эмульсии (Structolipid), а также жировые эмульсии с высоким содержанием омега-3 жирных кислот: Lipoplus, SMOFlipid, Omegaven. В жировых эмульсиях

первого и второго поколений соотношение омега-3 и омега-6 ЖК составляло 7:1, а в ЖЭ с 80% оливкового масла достигало 9:1. При этом рекомендуемое российскими, европейскими и американскими стандартами клинического питания соотношение омега-3/омега-6 должно колебаться в пределах 1:4–1:2. Рекомендуемое соотношение построено не только на потребностях здорового человека, но и на особенностях критического состояния, предусматривающих снижение за счет фракции омега-3 избыточной продукции провоспалительных медиаторов системной воспалительной реакции [25].

Однако, как было показано ранее [26], ЖЭ, содержащие только фракцию рыбьего жира (омега-3 жирные кислоты), плохо вступают во взаимодействие с липопротеинлипазой (ЛПЛ) и могут накапливаться в системе кровообращения. В отличие от остальных триглицеридов они захватываются тканями посредством процессов эндоцитоза, который следует за внутриклеточным гидролизом триглицеридов. Даже добавление омега-3 ЖК к классическим ЛСТ

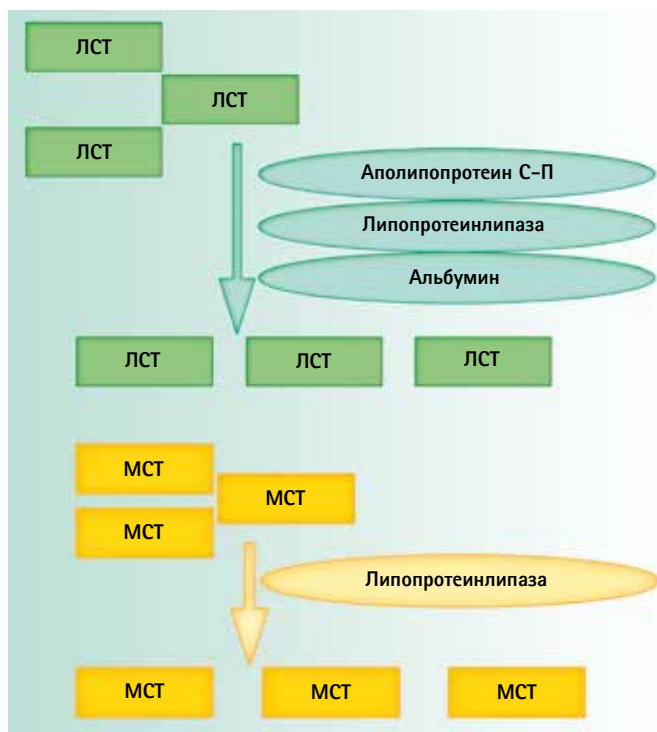


Рис. 11. Гидролиз и транспорт длинноцепочечных (ЛСТ) и среднецепочечных (МСТ) триглицеридов — основные различия

эмульсиям ингибировало высвобождение жирных кислот из жировых эмульсий на соевом масле. Напротив, комбинация омега-3 ЖЭ с частицами МСТ полностью нормализовала процессы гидролиза триглицеридов ЛПЛ [27].

Таблица 9. Типы и количества жирных кислот в различных поколениях жировых эмульсий [28, 29, 30, 31, 32]

Жирные кислоты	ЛСТ (соевое масло)	МСТ/ЛСТ (кокосовое/ соевое)	ЛСТ оливковое/ соевое	МСТ/ЛСТ (структуриро- ванные триглицериды)	МСТ/ЛСТ/РЖ (кокосовое, соевое масла, рыбий жир)
Каприловая C _{8:0}	—	27	—	27	30,1
Каприковая C _{10:0}	—	18	—	10	19,4
Лауриковая C _{12:0}	—	1	3,7	—	—
Пальмитиновая C _{16:0}	10,5	8,0	14,5	7	5,9
Стеариновая C _{18:0}	3,7	3	3,5	3	2,4
Олеиновая C _{18:1}	20,9	12,5	52,6	13	7,9
Линолевая C _{18:2} ω-6	56,6	27	19,1	33	24,4
Линоленовая C _{18:3} ω-3	7,8	3,5	2,1	5	3,3
Эйкозапентаеновая C _{20:5} ω-3	—	—	—	—	3,1
Докозагексаеновая C _{22:6} ω-3	—	—	—	—	2,3
Другие	0,5	—	4,5	2,0	1,2
ω-6/ω-3	7:1	7:1	9:1	7:1	3:1

В дополнение к этому Y. Carpentier с соавторами [33] доказал, что совместное использование МСТ и омега-3 жирных кислот повышает скорость их утилизации различными клетками. Инфузия здоровым добровольцам новой жировой эмульсии, содержащей 50% МСТ, 40%-ЛСТ и 10% омега-3 триглицеридов, сопровождалась быстрой элиминацией триглицеридов из кровеносного русла и полностью предотвращала развитие жировой перегрузки.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по оценке клинической эффективности сбалансированных жировых эмульсий третьего поколения, как с позиций вклада в качество программы парентерального питания, так и с точки зрения фармакологического влияния омега-3 жирных кислот на процессы системного воспаления и течение генерализованной воспалительной реакции [34].

Глава 2. Роль жировых эмульсий в парентеральном питании больных отделений реанимации и интенсивной терапии

Технология применения жировых эмульсий

В реальной клинической практике для обеспечения энергетических потребностей больных наиболее часто применяют жировые эмульсии и глюкозу. Однако в нашей стране, по ряду объективных и субъективных причин, гораздо более широкое распространение как донаторы энергии получили концентрированные растворы глюкозы от 20% и более. Во многом это связано с явной недооценкой принципиально важной роли жирных кислот, особенно эссенциальных, в энергообеспечении тяжелого больного, а также с отсутствием технологических традиций и большого опыта их применения в клинической практике.

Классификация жировых эмульсий

Впервые данная классификация была представлена профессором D. Waitzberg и опубликована в материалах симпозиума «New lipid emulsions in parenteral nutrition», проходившего 12 сентября 2004 года в рамках 26 Конгресса Европейского Общества Парентерального и Энтерального Питания (26 ESPEN Congress, Lissbon, 2004).

Согласно данной классификации:

I поколение жировых эмульсий представлено эмульсиями, приготовленными на основе соевого или сафлорового масла. Основной характеристикой первого поколения являлось высокое содержание ПНЖК и наличие только длинноцепочечных триглицеридов (ЛСТ) (Интралипид, Липовенос, Liposin и др.).

II поколение было разработано с целью нивелировать недостатки первых жировых эмульсий. Жировые эмульсии II поколения представлены «физическими» (Липофундин МСТ/ЛСТ, Medialipid и др.) и «химическими» (Structolipid) смесями длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов, а также жировыми эмульсиями на основе оливкового масла.

III поколение было создано с целью включения в состав жировой эмульсии специфических омега-3 жирных кислот, полученных из рыбьего жира. Первоначально в 1998 году была представлена жировая эмульсия из чистого рыбьего жира (Омегавен), предназначенная для добавления в традиционно применяемые эмульсии. В 2001–2003 годах началось клиническое применение уже готовых сбалансированных жировых эмульсий третьего поколения, содержащих в своем составе МСТ- и ЛСТ-фракции, а также существенно увеличенную долю омега-3 жирных кислот (Липоплюс, SMOF lipid).

Появление данной классификации не случайно, поскольку понимание различий в составе и, соответственно, метаболических и фармакологических эффектах жировых эмульсий, позволяет дифференцированно и по обоснованным показаниям применять жировые эмульсии определенных поколений у пациентов с различными патологическими процессами и критическими состояниями.

В чем же особенности метаболизма и фармакологических воздействий жировых эмульсий разных поколений?

Как уже было сказано выше, жировые эмульсии первого поколения поступили в клиническую практику в 1961 году и представляли собой эмульсии, содержащие чистые длинноцепочечные (ЛСТ) триглицериды. Лучше переносились эмульсии, приготовленные на основе соевого масла. Возникновение жировой перегрузки значительно чаще наблюдали при применении жировых эмульсий, приготовленных на основе хлопкового масла. Если же суммировать основные проблемы, возникавшие при внутривенном введении чистых ЛСТ-эмульсий, то в первую очередь большинство авторов указывали на избыток линоленовой кислоты («linoleic acid overload»), иммуносупрессивное действие и перегрузку ретикулоэндотелиальной системы, транзиторный рост трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина, возникновение клинической картины перегрузки малого круга кровообращения, особенно у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и пожилых. Возможно, именно по этим причинам считалось, что, например, острая дыхательная недостаточность, пожилой возраст, острый панкреатит являются противопоказаниями к применению жировых эмульсий. Сегодня при всех этих состояниях жировые эмульсии 2-го и 3-го поколений рекомендованы к применению [18]. Также, с нашей точки зрения, эта боязнь использовать жиры, которая присутствует у особенно опытных, не первый год работающих докторов, связана с не совсем позитивным первым опытом введения жировых эмульсий первого поколения в нашей стране еще в начале 1980-х годов.

В 1985 в Европе началось клиническое использование жировых эмульсий II поколения. И, конечно же, весь смысл их разработки заключался в необходимости создать новую жировую эмульсию, лишенную недостатков чистых ЛСТ-жиров. Поэтому в качестве аргумента более высокой эффективности и безопасности МСТ/ЛСТ эмульсий приводились результаты контролируемых проспективных исследований, сравнивающих ЛСТ и МСТ/ЛСТ у различных групп пациентов. Ряд авторов полагают, что преимущества ЖЭ II поколения перед I поколением ЖЭ обусловлены не только гораздо более низкой квотой линоленовой кислоты, но и метаболическими особенностями МСТ триглицеридов, таких как способность подвергаться процессам гидролиза и транспорта

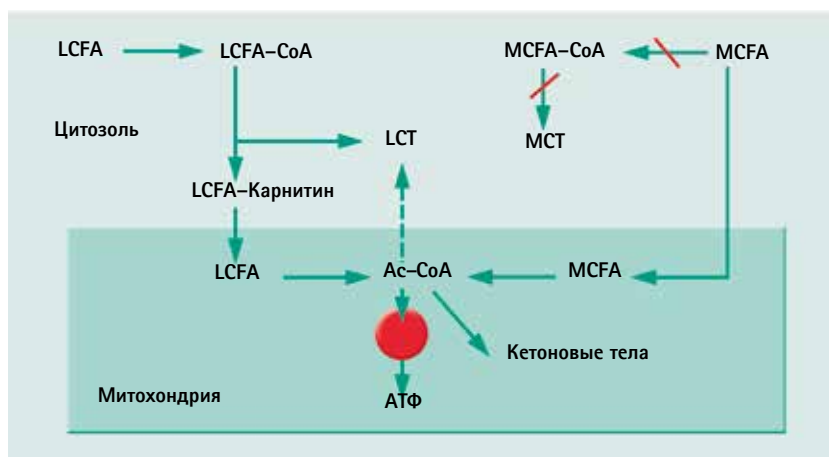
без участия альбумина, аполипопротеина СII и проникать в митохондрию без участия карнитина (рис. 12).

Так, в обзоре М. Adolph [20], посвященном проблеме различных поколений ЖЭ, суммируются преимущества МСТ/ЛСТ ЖЭ перед жирами первого поколения, а именно:

- отмечается более высокая скорость утилизации из кровеносного русла и окисления у больных с тяжелым сепсисом;
- доказано наличие большего протеинсберегающего эффекта;
- высокая скорость утилизации позволяет предотвращать развитие жировой перегрузки;
- подчеркивается благоприятное влияние на газообмен и легочную гемодинамику в условиях СОЛП/ОРДС.

Хотелось бы выделить несколько исследований, интересных с точки зрения клинициста.

Метаболизм и побочные реакции. Так, в исследовании М. Wicklmaуr с соавторами при сравнении скорости утилизации одинаковой дозировки различных жировых эмульсий у больных с сахарным диабетом 2 типа и нарушениями жирового обмена было показано, что период полужизни для МСТ/



LCFA — длинноцепочечные жирные кислоты
 MCFA — среднецепочечные жирные кислоты
 CoA — Коэнзим А

Ac-CoA — Ацетил-Коэнзим А

Рис. 12. Опосредованный карнитином транспорт ЛСТ и карнитин-независимый транспорт МСТ в митохондрию, где осуществляются процессы окисления жирных кислот с выделением молекул АТФ

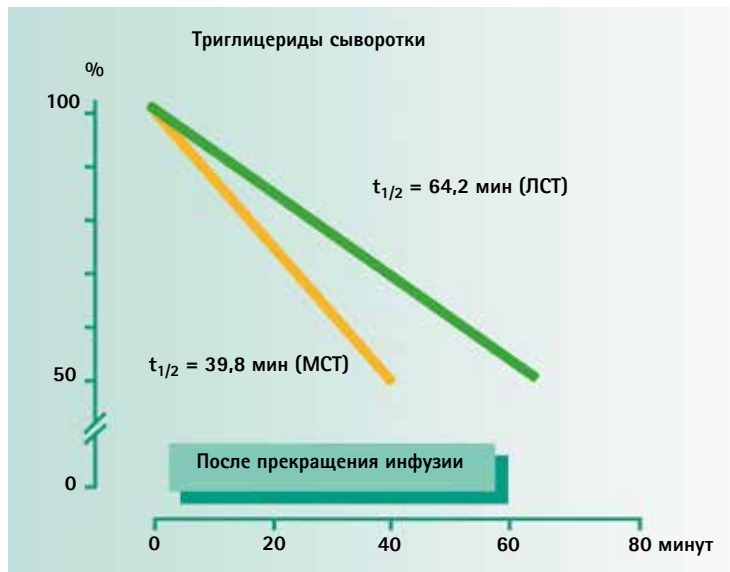


Рис. 13. Период полужизни МСТ/ЛСТ и ЛСТ жировых эмульсий у больных с сахарным диабетом [35]

ЛСТ эмульсии составил 39 минут, а для ЛСТ эмульсии аналогичный показатель равнялся 64 минутам (рис. 13).

В работе A. R. Dennison [35] исследовался уровень билирубина при проведении полного парентерального питания в течение 5 суток в режиме 14 грамм азота, 250 грамм глюкозы, 100 грамм липидов в сутки у пациентов отделения

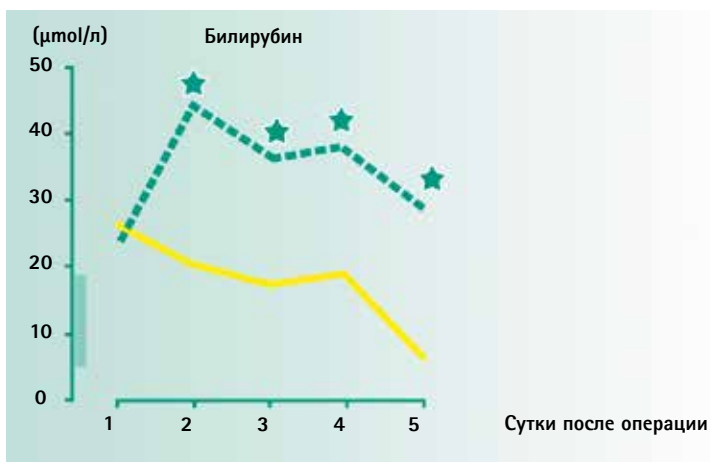


Рис. 14. Динамика билирубина сыворотки крови при введении ЛСТ и МСТ/ЛСТ эмульсий

абдоминальной хирургии с явлениями белково-энергетической недостаточности. При этом на фоне инфузии эквивалентных количеств липидов у больных, получавших ЛСТ эмульсии, на 2–3–4–5 сутки наблюдался рост билирубина сыворотки крови, а в группе МСТ/ЛСТ в течение всех 5 суток отмечались нормальные уровни сывороточного билирубина (рис. 14).

Также наше внимание привлекло исследование Н. Baldermann с соавторами [37], в котором исследовались морфологические изменения в паренхиме печени на фоне парентерального питания жировыми эмульсиями различных поколений. При проведении сравнительного исследования у больных, перенесших нарушения мозгового кровообращения, у которых программа внутривенного питания предусматривала введение 20% аминокислот, 45% углеводов и 35% липидов, было обнаружено, что уже через неделю в группе ЛСТ эмульсий происходило как увеличение размеров печени, так и плотности паренхимы при ультразвуковом исследовании. Использование МСТ/ЛСТ эмульсий не вызывало подобного рода изменений (рис. 15).

Протеинсберегающий эффект

Более выраженный протеинсберегающий эффект МСТ/ЛСТ эмульсий был получен D. Löhlein с соавторами [38] при проведении парентерального питания в режиме 1,5 г аминокислот, 3,5 г глюкозы, 1,5 г липидов на кг веса тела в сутки у взрослых пациентов, перенесших гастрэктомию (рис. 16).

Особый интерес вызывает исследование L. A. M. Lima [39] по оценке протеинсберегающего эффекта, выполненное у 51 новорожденного. Дети получали полное парентеральное питание в течение 7–10 суток в режиме 2,1 г/кг/



Рис. 15. Размеры печени и плотность паренхимы на фоне инфузии ЛСТ и МСТ/ЛСТ жировых эмульсий

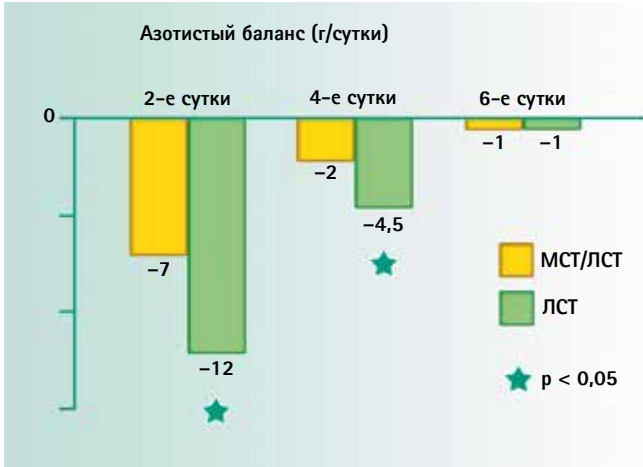


Рис. 16. Кумулятивная задержка азота: ЛСТ 80,1 %, МСТ/ЛСТ 96,8%

сутки аминокислот, 18 г/кг/сутки глюкозы и 3,0 г/кг/сутки липидов. Пациенты, которым вводили жиры в виде эмульсии типа МСТ/ЛСТ, демонстрировали достоверно более выраженный протеинсберегающий эффект, чем на фоне введения аналогичного количества липидов в форме ЛСТ эмульсии (рис. 17).

Проспективное рандомизированное исследование, проведенное S. C. Donnell с соавторами у детей, получающих полное парентеральное питание после абдоминальных вмешательств, продемонстрировало, что в группе детей, получающих ЛСТ/МСТ эмульсии, потери азота, определяемые методом Кьелдаля, были достоверно ниже, чем у детей, получающих только ЛСТ эмульсии ($p < 0,05$) [40].

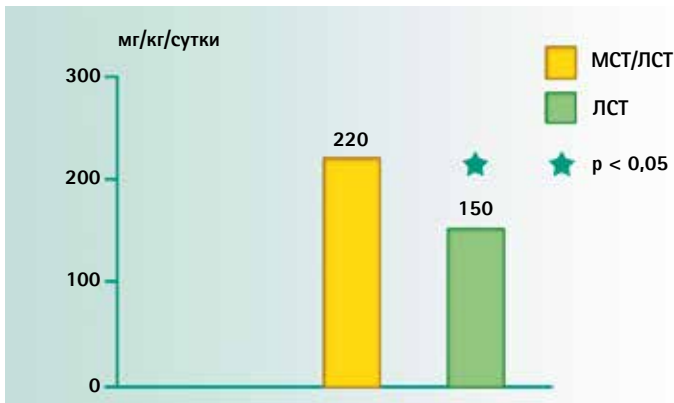


Рис. 17. Выраженность протеин-сберегающего эффекта на фоне введения МСТ/ЛСТ эмульсии

Проспективное рандомизированное исследование у пациентов с тяжелым сепсисом различной этиологии, проведенное в 2002 году испанскими исследователями [41], выявило достоверно более выраженный рост короткоживущих белков (ретинолсвязывающий протеин) и снижение экскреции азота при применении в программе парентерального питания МСТ/ЛСТ эмульсий по сравнению с чистыми ЛСТ эмульсиями.

Иммунная безопасность

Целый ряд исследований свидетельствует, что МСТ/ЛСТ эмульсии оказывают в значительно меньшей степени иммуносупрессивное действие, чем ЛСТ эмульсии. Так, в работе С. А. Gogos [42] было показано, что при проведении парентерального питания у 40 больных отделения интенсивной терапии к 10 суткам у пациентов, получавших ЛСТ эмульсию, достоверно снижалось соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам по сравнению с группой больных, которым вводили МСТ/ЛСТ эмульсии (рис. 18).

Также по данным D. L. Waitzberg [43] у планомерно оперированных по поводу рака желудка больных на фоне проведения парентерального питания с включением МСТ/ЛСТ эмульсий не происходило снижения антибактериальной активности нейтрофилов, которое отмечалось в группе пациентов, получавших ЛСТ эмульсии (рис. 18).

Недавно опубликованное исследование итальянских авторов [71], оценивающее влияние различных жировых эмульсий на медиаторы СВР и морфологический субстрат у экспериментальных животных с моделью колита, позволило выявить целый ряд оригинальных результатов. Так, введение чистой соевой ЖЭ не сопровождалось тканевым повреждением, но было связано с экспрессией

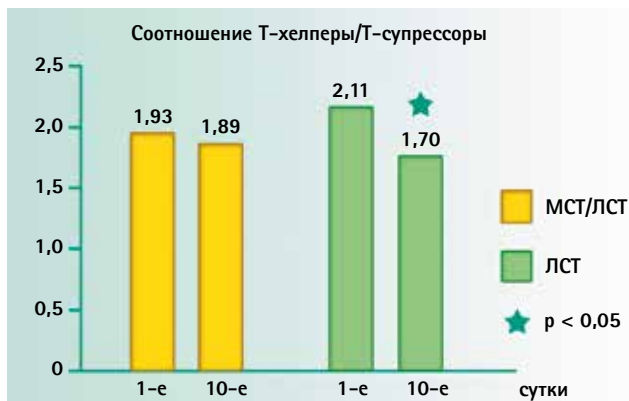


Рис. 18. Соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры при проведении парентерального питания у 40 пациентов ОРИТ

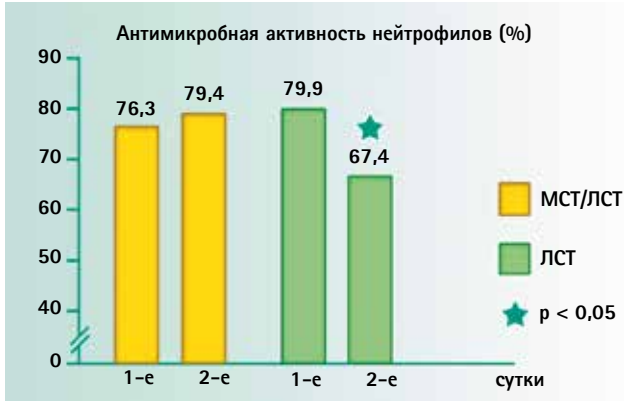


Рис. 19. Антибактериальная активность нейтрофилов на фоне инфузии ЛСТ и МСТ/ЛСТ жировых эмульсий

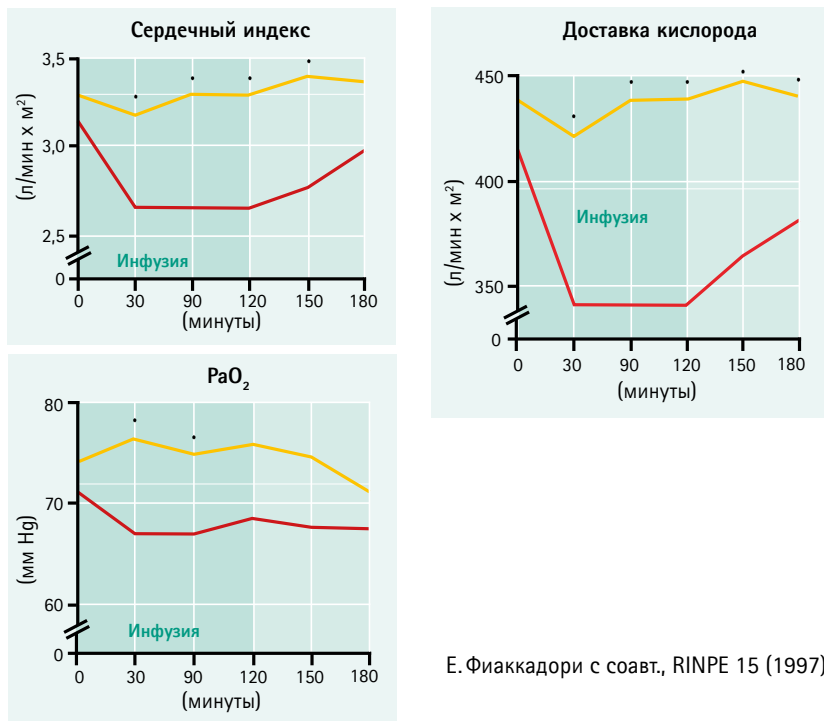
интерферона-гамма ($p=0,005$). ЖЭ, сочетавшая в себе соевое и оливковое масла, приводила к высокой частоте язв и некрозов кишки ($p<0,005$), а также к повышению экспрессии ИЛ-6 и снижению экспрессии ФНО-альфа ($p<0,05$). Напротив, трансфузия МСТ/ЛСТ не вызывала развития язв и некрозов, но снижала экспрессию ИЛ-1 и повышала экспрессию противовоспалительного ИЛ-4 ($p<0,001$).

Легочная гемодинамика и газообмен

В двух исследованиях В. Venus с соавторами, опубликованных в журнале *Critical Care Medicine*, было показано, что введение чистой ЛСТ эмульсии на основе соевого масла сопровождалось достоверным снижением артериальной оксигенации и увеличением давления в легочной артерии. Также отмечалось и уменьшение значений коэффициента оксигенации PaO_2/FiO_2 [44, 45].

В проспективном рандомизированном исследовании [46] сравнивали легочную гемодинамику и изменения газообмена у 21 септического пациента с СОЛП/ОРДС на фоне внутривенной инфузии ЛСТ и ЛСТ/МСТ эмульсий. Согласно представленным авторами данным, введение ЛСТ эмульсии увеличивало среднее давление в легочной артерии (от 25 ± 5 до 37 ± 6 mmHg) и снижало коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 (от 240 ± 30 до 180 ± 35), в отличие от ЛСТ/МСТ эмульсии, а также увеличивало фракцию шунта у больных с тяжелым сепсисом на продленной искусственной вентиляции легких.

Жировые эмульсии второй генерации оказывают принципиально иные эффекты на системы транспорта кислорода и газообмен. Как было показано в исследовании группы E. Ficcardi, инфузия МСТ/ЛСТ жировой эмульсии у больных после оперативных вмешательств в кардиохирургии уже через 2 часа от момента начала введения сопровождалась стабильными показателями сер-



Е. Фиаккадори с соавт., RINPE 15 (1997) 6–14

Рис. 20. Проспективное, рандомизированное двойное слепое исследование у больных, перенесших операцию на открытом сердце и получавших 2-часовую инфузию жировых эмульсий

дечного индекса, артериальной оксигенации и величины транспорта кислорода. Напротив, введение аналогичной дозы ЛСТ эмульсии у данной категории больных в контрольной группе приводило к существенному и достоверному падению доставки кислорода и оксигенации артериальной крови (рис. 20).

Особого внимания заслуживает исследование M. Faucher с соавторами, опубликованное в 2003 году в журнале *Chest*. В нем в рамках проспективного рандомизированного двойного слепого исследования было показано, что у пациентов с СОЛП/ОРДС с исходным коэффициентом оксигенации около 160 инфузия жировой эмульсии типа ЛСТ/МСТ со скоростью менее 100 мл/час, в отличие от внутривенной инфузии чистой ЛСТ эмульсии, достоверно повышала коэффициент оксигенации (PaO_2/FiO_2), что сопровождалось увеличением значений сердечного индекса и доставки кислорода [47] (рис. 21, 22).

Попытка опровергнуть полученные данные была предпринята в 2004 году, когда в журнале *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* греческие ученые опубликовали данные о том, что инфузия МСТ/ЛСТ эмульсии вызывала

явления перегрузки малого круга кровообращения у больных с СОЛП/ОРДС. Однако данное исследование имело серьезный методологический недостаток. Авторы, как это указывалось в разделе «Материалы и методы», вводили внутривенно пациентам с СОЛП/ОРДС жировую эмульсию со скоростью 3,5 мг/кг/минуту в течение часа, т.е. около 250 мг/мин или около 15 г в час. Такой крайне высокий темп введения (в 1,5 раза выше верхней границы нормы) не

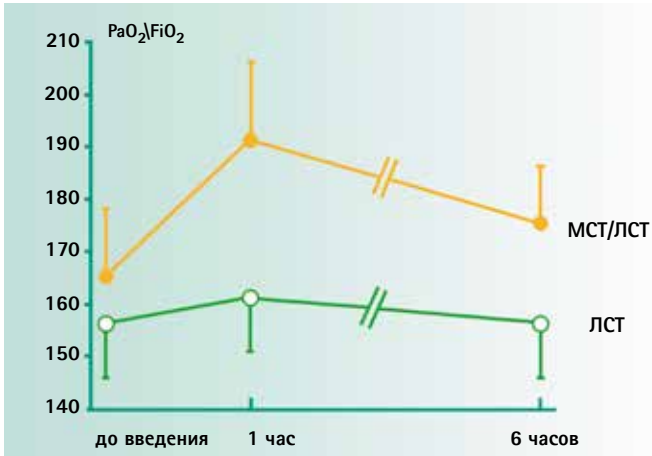


Рис. 21. Динамика коэффициента оксигенации (PaO_2/FiO_2) при введении жировых эмульсий типа ЛСТ и МСТ/ЛСТ у больных с ОЛП/ОРДС

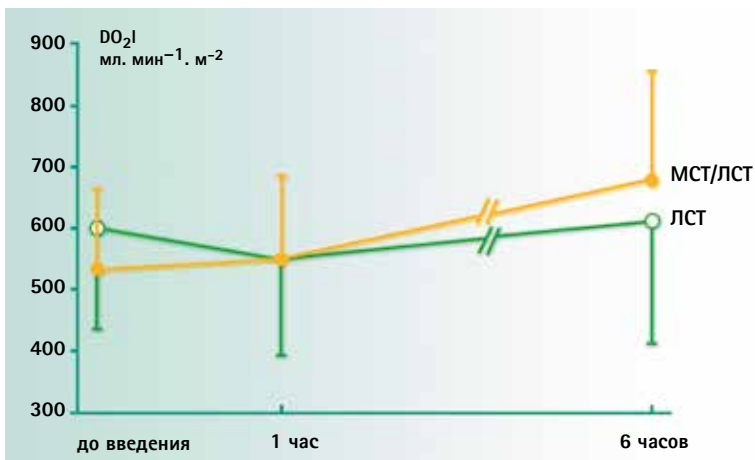


Рис. 22. Динамика показателя транспорта кислорода при введении жировых эмульсий типа ЛСТ и МСТ/ЛСТ у больных с ОЛП/ОРДС

только мог, но и должен был вызвать классический вариант жировой перегрузки [48]. К сожалению, авторы не учли, что в европейских и северо-американских рекомендациях максимальный предел скорости инфузии жировой эмульсии ограничивается в Европе уровнем 0,15 г/кг/час, а в США 0,11 г/кг/час [49]. Для более детального рассмотрения исследований, посвященных влиянию жировых эмульсий на кардио-респираторную систему, мы приводим перечень работ, опубликованных в ведущих мировых изданиях.

Анализ более чем 25-летнего практического применения жировых МСТ/ЛСТ-эмульсий в ПП больных и исследований их влияния на организм человека показывает, что препараты этого типа безопасны, являются очень хорошим источником энергии, практически не дают патологических побочных эффектов ни на функциональном, ни на метаболическом уровне и могут с успехом применяться для энергетического обеспечения при парентеральном питании больных любого возраста независимо от их состояния в случаях, когда нет противопоказаний к проведению парентерального питания в целом [22, 23].

Таблица 10. Рекомендуемые дозировки жировых эмульсий и предел скорости утилизации у взрослых и новорожденных

	Дозировка	Предел скорости утилизации в час
Взрослые	до 2 г/кг в сутки	до 0,15 г/кг в час
Новорожденные	2-3 г/кг/сутки	до 0,15 г/кг в час

Можно было бы и далее представлять результаты исследований, сравнивающих эффективность и безопасность I и II поколений жировых эмульсий. Объем такого рода исследований достаточно большой, поэтому мы свели данные наиболее значимых работ в таблицу 11.

Таблица 11. Преимущества МСТ/ЛСТ жировых эмульсий при применении у различных категорий пациентов

Исследование	Критерии оценки
Grau T. с соавт., 2003 Больные с опухолями ЖКТ	При инфузии ЛСТ/МСТ статистически достоверно меньше послеоперационных инфекционных осложнений и ниже показатели послеоперационной смертности
Smirniotis V. с соавт., 1998 Септические больные с РДСВ	ЛСТ эмульсии увеличивали среднее давление в легочной артерии (до $37 \pm 6\%$ мм. рт. ст. против $25 \pm 5\%$) и снижали коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 (180 ± 35) в отличие от ЛСТ/МСТ эмульсий (240 ± 30)
Donnell S. C. с соавт., 2002 Дети после плановых оперативных вмешательств	Дети получали полное парентеральное питание. Определялось потребление кислорода при дыхании методом непрямой калориметрии и азотистые потери методом Кьелдаля. Внутривенно жировые эмульсии вводились в дозе 4 г/кг/день. Скорость окисления жира была выше у пациентов, получающих МСТ/ЛСТ, в сравнении с пациентами, получающими только ЛСТ эмульсии

Продолжение таблицы 11

Kuse E. R. с соавт., 2002 Больные после трансплантации печени	Восстановление РЭС системы печени происходило при парентеральном питании только МСТ/ЛСТ жировыми эмульсиями
Garnacho-Montero J. с соавт., 2002 Больные с тяжелым сепсисом	Применение МСТ/ЛСТ эмульсий способствует увеличению уровня ретинол-связывающего белка и снижению азотистых потерь по сравнению с ЛСТ эмульсиями. Также МСТ/ЛСТ достоверно снижают относительный риск летального исхода
Lai H. с соавт., 2000 Дети после плановых оперативных вмешательств	Среднецепочечные триглицериды (МСТ) быстрее утилизируются и вызывают меньшее образование CO ₂ , а также улучшают иммунный ответ и не компрометируют дыхательную систему. МСТ способствуют снижению уровня АСТ, прямого билирубина, улучшают азотистый баланс по сравнению с ЛСТ эмульсиями
Fiaccadori E. с соавт., 1997 Кардиохирургия — операции на открытом сердце	Введение ЛСТ эмульсии снижало сердечный выброс, PaO ₂ , повышало среднее давление в легочной артерии и сосудистое сопротивление. При введении МСТ/ЛСТ эмульсии показатели сердечно-легочной гемодинамики никак не изменялись по сравнению с исходными данными
Venus B. с соавт., 1988 Больные с тяжелым сепсисом	Intralipid достоверно снижал артериальную оксигенацию, увеличивал давление в легочной артерии
Wolfram G. 1994 Хирургическая гастроэнтерология	МСТ/ЛСТ эмульсии имеют лучшую растворимость, быстрее расщепляются липазами и утилизируются тканями, следовательно, выработка энергии происходит интенсивнее
Adolph M. 2001 Больные с СРВ (SIRS) и сепсисом	МСТ/ЛСТ имеют выраженные преимущества у больных с СРВ (SIRS) и сепсисом, снижают нагрузку на печень и РЭС, а также уменьшают выброс иммуносупрессивных простагландинов
Faucher M., MD, с соавт., 2003 Пациенты с СОЛП/ОРДС	Настоящая работа демонстрирует, что у пациентов с РДСВ МСТ/ЛСТ достоверно повышают коэффициент оксигенации PaO ₂ /FiO ₂ и индекс доставки кислорода, в отличие от ЛСТ эмульсий

Библиография к таблице 11

1. *Grau T, Ruiz de Adana J. C., Zubillaga S., Fuerte S., Giron C.* Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients; effect of infectious morbidity and mortality // *Nutr Hosp.* 2003 May-Jun; 18(3):159-66
2. *Smirniotis V., Kostopanagiotou G., Vassiliou J., Arkadopoulos N., Vassiliou P., Datsis A., Kourias E.* Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange // *Intensive Care Med.* 1998 Oct; 24(10):1029-33
3. *Donnell S. C., Lloyd D. A., Eaton S., Piero A.* The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery // *J Pediatr.* 2002 Nov; 141(5):689-94
4. *Kuse E. R., Kotzerke J., Muller S., Nashan B., Luck R., Jaeger K.* Hepatic reticuloendothelial function during parenteral nutrition including an MCT/LCT or LCT emulsion after liver transplantation — a double-blind study // *Transpl Int.* 2002 Jun; 15(6):272-7
5. *Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Jimenez-Jimenez F. J., Garcia-Garmendia J. L., Jimenez-Jimenez L. M., Garnacho-Montero M. C., Barrero-Almodovar A.* Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients // *Nutrition.* 2002 Feb; 18(2):134-8
6. *Lai H., Chen W.* Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients // *Nutrition.* 2000 Jun; 16(6):401-6

7. *Fiaccadori E. et al.* Hemodynamic and respiratory effects of medium-chain and long-chain triglyceride fat emulsions: a prospective, randomized study. *Riv Ital Nutr Parent Ent* 15 (1997) 6–14
8. *Venus B., Prager R., Patel C. B., Sandoval E., Sloan P., Smith R. A.* Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients // *Crit Care Med.* 1988 Jun;16(6):587–90
9. *Wolfram G.* The use of lipid infusions in postoperative nutrition. *Chirurgische Gastroenterologie* 1994;10:173–176
10. *M. Adolph.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition-state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition* 2001, 20, supp.4,p.11–14
11. *Marion Faucher, MD; Fabienne Bregeon, MD; Marc Gainnier, MD; Xavier Thirion, MD; Jean-Pierre Auffray, MD; and Laurent Papazian, MD.* Cardiopulmonary Effects of lipid Emulsions in Patients with ARDS// *CHEST* 2003; 124:285–291

Возможно, что именно эти данные, представленные разными авторами в самых разнообразных группах больных в течение более чем 20 лет, способствовали появлению национальных рекомендаций по проведению парентерального питания, опубликованных в 2006 году в Германии, где достаточно четко сформулированы позиции и точки приложения различных поколений жировых эмульсий.

Так, в рекомендациях Германского Общества Клинического Питания, глава 6, с. 68, указывается: «У больных в критических состояниях введение чистых соевых эмульсий более не рекомендуется различными авторами» [50], а в Национальных Рекомендациях по Лечению Сепсиса целый абзац уделен выбору типа и состава жировой эмульсии: «У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком 30–50% небелковых калорий следует вводить за счет липидов. Для этого могут использоваться жировые эмульсии, представляющие собой смесь ЛСТ и МСТ, ЛСТ и оливкового масла, МСТ+/-оливковое масло и рыбий жир, но не чистые ЛСТ эмульсии» [51].

Наиболее перспективными на настоящем этапе развития клинического питания являются разработка и применение в клинической практике *третьего поколения жировых эмульсий, так называемых «сбалансированных» жиров.* Данное поколение жировых эмульсий по праву может быть отнесено к так называемому фармакологическому клиническому питанию, поскольку жиры третьего поколения, кроме обеспечения организма энергосубстратами, позволяют оказывать *фармакологическое по своему механизму* воздействие на систему про- и противовоспалительных медиаторов.

Количество и вид полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в диете больного влияет на структуру клеточных мембран. Если потребляются жирные кислоты семейства омега-3, то они будут частично замещать жирные кислоты семейства омега-6 в мембранах почти всех клеток: эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток, моноцитов и лимфоцитов.



Рис. 20. Принципиальная схема синтеза жирных кислот различных классов

Соотношение «жирные кислоты семейства ω-3/жирные кислоты семейства ω-6» в мембранах перечисленных клеток снижается. Кроме того, инфузия жирных кислот семейства ω-3 у экспериментальных животных изменяет состав жирных кислот в различных органах в сторону увеличения доли жирных кислот, относящихся к семейству ω-3: легочной паренхиме, ткани головного мозга, печени, селезенке, слизистой кишечника и мышцах. В результате из фосфолипидов клеточных мембран вместо арахидоновой кислоты (ω-6) будет высвобождаться эйкозапентаеновая кислота (ω-3), а также будут синтезироваться медиаторы липидной природы с различной биологической активностью. Единственное отличие арахидоновой кислоты от эйкозапентаеновой заключается в наличии у последней одной дополнительной двойной связи. Поэтому обе эти жирные кислоты конкурируют за одни и те же ферментные системы, которые превращают их в медиаторы липидной природы с различной структурой и метаболической активностью. Эйкозапентаеновая кислота метаболизируется ферментом циклооксигеназой с образованием 3-й серии простагландинов и тромбоксанов и 5-липоксигеназой до 5-й серии лейкотриенов (лейкотриены B_5 , C_5 , D_5 , E_5). Арахидоновая кислота метаболизируется



Рис. 21. Принципиальная схема синтеза эйкозаноидов

теми же ферментами с образованием 2 серий простагландинов и тромбосанов и 4 серий лейкотриенов.

Изменение соотношения омега-3 и омега-6 жирных кислот может приводить к нормализации соотношения про- и противовоспалительных эйкозаноидов – продуктов жирных кислот – таких как лейкотриены, простагландины и тромбосаны.

Эйкозаноиды вызывают целый ряд важных для гомеостаза эффектов, таких как активизация процессов воспаления, вазоконстрикция, бронхоконстрикция, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов к поверхности эндотелия. Необходимо помнить и об участии определенных эйкозаноидов в реализации такого важнейшего патофизиологического механизма СВР как повышение проницаемости сосудистой стенки. Считается, что баланс между ω-3 и ω-6 жирными кислотами обеспечивает защиту организма от возможных органических дисфункций. Например, у пациентов, перенесших пересадку почки, пероральный прием препаратов рыбьего жира (ω-3) в течение года привел к достоверному увеличению показателей клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока по сравнению с пациентами контрольной группы [54].

Многоцентровое исследование GISSI показало, что прием обогащенного ω-3 рыбьего жира снизил риск внезапной смерти у 45% больных с инфарктами миокарда в анамнезе [55].



Рис. 22. Функциональные эффекты различных серий эйкозанидов [53]

На современном этапе развития реаниматологии и интенсивной терапии общепризнанной является главенствующая роль реакций системного воспалительного ответа в формировании критического состояния любой этиологии. Шоковый синдром, моно- и полиорганная дисфункция – наиболее яркие клинические проявления критического состояния, классической постагрессивной реакции. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, формируют системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – ССВР. Клиническими критериями развития ССВР являются следующие:

- температура тела больше 38 °С или менее 36 °С;
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту;
- частота дыхания более 20 в минуту или артериальная гипокания менее 32 мм рт. ст.;
- лейкоцитоз более 12 000/мм³ или лейкопения менее 4 000/мм³ или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов.

Исследование, проведенное в 1995 году Rangel-Frausto с соавт. у 3708 больных с тяжелым ССВР по оценке влияния различного количества признаков ССВР на показатель 28 суточной летальности, продемонстрировало принципиальную значимость каждого из признаков и подтвердило корреляционную взаимосвязь между количеством признаков ССВР и уровнем летальности в популяции больных с инфекционным и неинфекционным системным воспалительным ответом.

Пусковые субстраты реакций системного воспалительного ответа могут быть самыми разнообразными по этиологии. Наиболее часто в современной литературе встречается классификация факторов повреждения, описывающая механизм патологического воздействия.

- Механическое повреждение тканей (ожоги, краш-синдром, хирургическое вмешательство)
- Глобальный дефицит перфузии (шоковый синдром, остановка кровообращения)
- Региональный перфузионный дефицит (сосудистая травма, тромбоз-болия)
- Наличие ишемизированных/некротических тканей (инфаркт миокарда, панкреатит, ДВС-синдром)
- Микробная инвазия (иммунодефициты, хирургия/травма, экстрагоспитальное инфицирование, нозокомиальное инфицирование)
- Выброс эндотоксина (грамотрицательный сепсис, кишечная транслокация)
- Абсцессы (интраабдоминальные, интракраниальные)

Вследствие воздействия на организм пускового агента независимо от этиологии происходит выработка как гуморальных, так и гормональных субстанций, оказывающих повреждающие воздействия на органы и ткани. Гуморальная составляющая ССВР включает в себя выброс медиаторов провоспалительной и противовоспалительной фазы различного химического строения и происхождения. По структуре и химическому происхождению медиаторы ССВР подразделяются на следующие группы:

1. *Цитокины*

- хемокины
- колониестимулирующий фактор
- интерлейкины
- интерфероны
- фактор некроза опухоли

2. *Плазматические энзимные факторы*

- комплемент
- факторы свертывания
- фибринолитические факторы
- калликреин/кинины

3. *Медиаторы липидного происхождения*

Метаболиты арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)

- лейкотриены
- простагландины
- тромбоксаны

Фактор, активирующий тромбоциты

4. Токсические продукты кислородного обмена

- перекиси
- гидроксид радикалы
- супероксид анионы

5. Другие

- эндотелин
- окись азота
- протеазы

Параллельно развивающиеся в ответ на системное повреждение реакции нейро-эндокринного ответа приводят к выбросу в системный кровоток большого количества различных гормональных субстанций, обладающих разнообразными воздействиями на ткани и системы.

Сегодня наиболее часто в экспериментальных и клинических исследованиях выделяют пять стадий развития системной воспалительной реакции.

Стадия 1. Локальная продукция медиаторов провоспалительной и противовоспалительной систем в ответ на травму/инфекцию/ишемию.

Первичный ответ организма на повреждение любой этиологии заключается в выбросе провоспалительных медиаторов, которые позволяют ограничить очаг повреждения, разрушить пораженные ткани, внедрившиеся микроорганизмы. К ним относят –ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, гамма-интерферон и др. Компенсаторный выброс противовоспалительных субстанций (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и др.) призван ограничить возможное повреждающее действие провоспалительных медиаторов.

Стадия 2. Выброс малого количества медиаторов ССВР в системный кровоток.

Даже малые количества медиаторов способны активизировать макрофаги, тромбоциты, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами, такими как антагонисты интерлейкина-1, 10, 13, фактор некроза опухоли. За счет баланса между цитокинами, антагонистами медиаторных рецепторов и антителами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Первую и вторую стадии ССВР следует расценивать как нормаль-

ные физиологические механизмы регуляции взаимодействия человеческого организма с окружающей средой, позволяющие оптимально реагировать на разнообразные экзогенные и эндогенные повреждающие факторы и препятствовать развитию патологического процесса.

Стадия 3. Генерализация воспалительной реакции.

В случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты провоспалительных цитокинов и других медиаторов начинают доминировать над гуморальными и нейроэндокринными агентами противовоспалительной фазы, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, агрегации тромбоцитов и блокаде системы микроциркуляции, активации коагуляционных систем и повреждению протеина С, выраженной вазодилатации, формированию отдаленных очагов воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции.

Стадия 4. Развитие компенсаторной противовоспалительной реакции и вторичного иммунодефицита («иммунного паралича»).

В нормальных условиях вслед за развитием системной воспалительной реакции происходит выброс в системный кровоток каскада противовоспалительных цитокинов. Наиболее активными являются интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформированный фактор роста-бета. Эти иммуномодулирующие субстанции подавляют секрецию макрофагами медиаторов провоспалительной фазы. Избыточная, вследствие грубой дисрегуляции, продукция медиаторов противовоспалительной фазы получила название «синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа» (CARS-KABCO). Основным признаком развития KABCO является снижение менее 30% активности поверхностного комплекса рецепторов моноцитов HLA-DR и существенное снижение способности моноцитов продуцировать ФНО и интерлейкин-6 в ответ на повреждение. Формирование данного синдрома приводит к развитию иммунодефицитного состояния («иммунного паралича»), что сопровождается высокой вероятностью прогрессирования инфекционного процесса или возникновение тяжелой суперинфекции.

Стадия 5. Финальная стадия полиорганного повреждения.

Основной патофизиологической характеристикой данной фазы следует считать так называемый синдром «иммунного диссонанса», характеризующийся абсолютным дисбалансом во всех звеньях иммунного ответа организма, существенно повышающим вероятность неблагоприятного исхода.

Системная воспалительная реакция представляет собой комплекс симптомов, характеризующий выраженность воспалительных процессов в системе эндотелиоцитов, а, следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение. ССВР является следствием грубой нейроэндокринной и гумораль-

ной дисрегуляции, сопровождающейся системным эндотелиозом, и неизбежно приводит к формированию 3 основных патофизиологических синдромов:

- перераспределению циркулирующего объема крови,
- дисбалансу в системе кислородного транспорта/потребления,
- перестройке основных метаболических процессов.

Исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что включение в диету ω -3 жирных кислот рыбьего жира существенно подавляет выброс в системный кровоток провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8 [57].

Первые результаты введения в состав парентерального питания жировых эмульсий на основе рыбьего жира, в первую очередь у хирургических больных, позволили утверждать наличие иммуномодулирующего эффекта в виде увеличения сывороточной фракции лейкотриенов 5-й серии, повышения интерлейкина-6 и сохранения экспрессии HLA-DR на моноцитах [58, 59] (табл. 12). Также было отмечено влияние новых схем парентерального питания на длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре [60, 61]. По мере разработки третьего поколения жировых эмульсий оптимальной была признана комбинация МСТ, ЛСТ и ω -3 жирных кислот. Поэтому в ряде работ можно встретиться с новым термином, обозначающим третье поколение липидных эмульсий как «сбалансированные» жировые эмульсии.



Рис. 23. Современная схема патогенеза системной воспалительной реакции по R. Bone, 1996

Таблица 12. Влияние различных жирных кислот на процессы воспаления (Zadak Z. с соавт., 2005)

	ω -3	ω -6	ω -9
Хемотаксис нейтрофилов	↓		
C реакт. белок	↓		
Продукция NO	↓↑	↑	↑
Продукция супероксида	↓↑	↑	↑

Как работают ω -3 жирные кислоты?

Модуляция системного воспалительного ответа под воздействием ω -3 ЖК осуществляется за счет следующих механизмов:

1. Инкорпорация ω -3 ПНЖК в клеточные мембраны. Проникновение ω -3 жирных кислот в мембраны приводит к повышению так называемой «текучести» клеточных и митохондриальных мембран, что оказывает воздействие на структуру и функцию рецепторов, транспортных систем, энзимов и связанных с ними ионных каналов.

2. Редукция синтеза провоспалительных эйкозаноидов. Под воздействием различных экзогенных стимулов ω -3 ЖК высвобождаются из клеточной мембраны по пути фосфолипазы A_2 и используются для синтеза противовоспалительных эйкозаноидов-тромбоксанов, лейкотриенов и простагландинов.

3. Подавление продукции провоспалительных цитокинов. Высвобождение ω -3 ЖК может ингибировать транскрипцию провоспалительных цитокинов, поскольку они активируют систему рецепторов пролиферации пероксисом (PPARs), которая подавляет основной регулятор синтеза цитокинов нуклеарный фактор каппа (NF- κ B).

4. Частичная дезорганизация внутриклеточных «липидных мостиков». В связи с высокой степенью ненасыщенности ω -3 ЖК, внедряясь в клеточные мембраны, вызывают частичную дезорганизацию «липидных мостиков», особых внутриклеточных структур, которые служат платформами для агрегации различных иммунных рецепторов, связанных с процессами активации и клеточной пролиферации. За счет этого механизма происходит снижение продукции и воздействия связанных с ними сигнальных протеинов.

5. Продукция резолвинов серии E и D. В ходе разрешения воспалительной реакции эйкозапентаеновая кислота является субстратом для синтеза резолвинов серии E (RvE), а докозагексаеновая — для резолвинов D серии (RvD). RvE и RvD являются молекулами, подавляющими активацию и миграцию

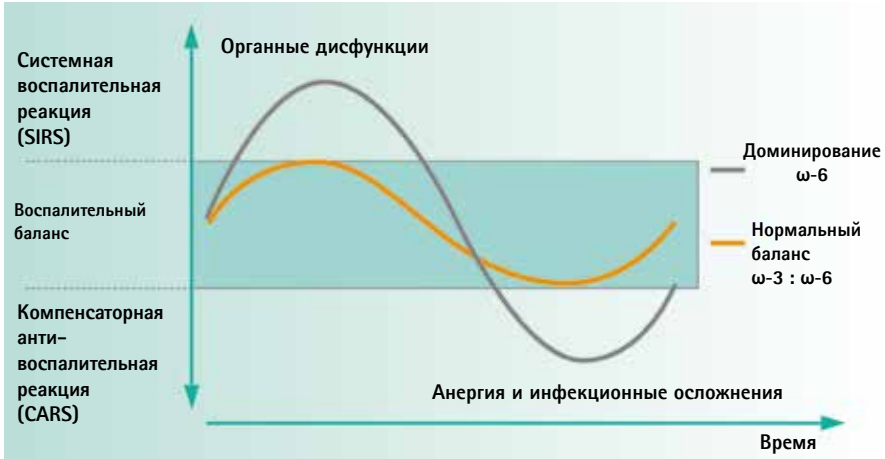


Рис. 24. Представление о воспалительном гомеостазе при критических состояниях

полиморфноядерных лейкоцитов, что способствует предотвращению прогрессирования воспалительного процесса и тканевого повреждения [72].

Введение обогащенных ω -3 жирными кислотами сбалансированных жировых эмульсий животным, у которых был смоделирован эндотоксиновый шок, приводило к существенному подавлению процессов бактериальной транслокации из кишечника в мезентериальные лимфоузлы и паренхиму печени [63].

Клиническое применение инфузии ω -3 жировых эмульсий сопровождалось достоверным увеличением концентраций противовоспалительных лейкотри-

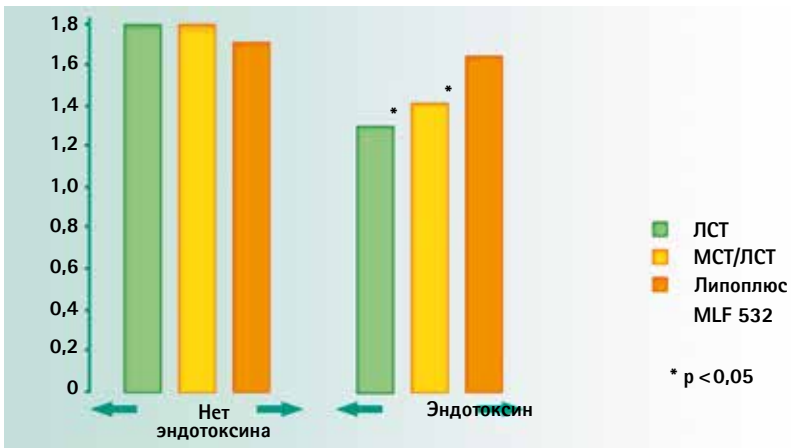


Рис. 25. Объемный кровоток тонкой кишки через 48 часов от начала инфузии

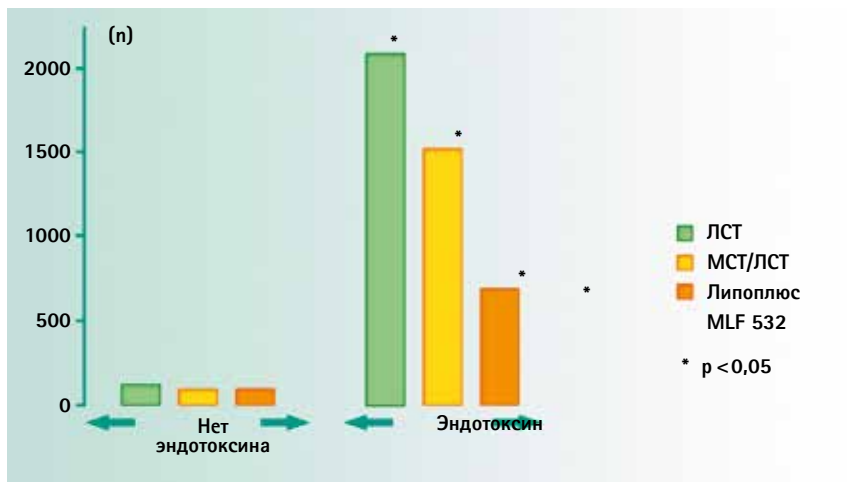


Рис. 26. Количество визуализируемых бактерий в мезентериальных лимфоузлах

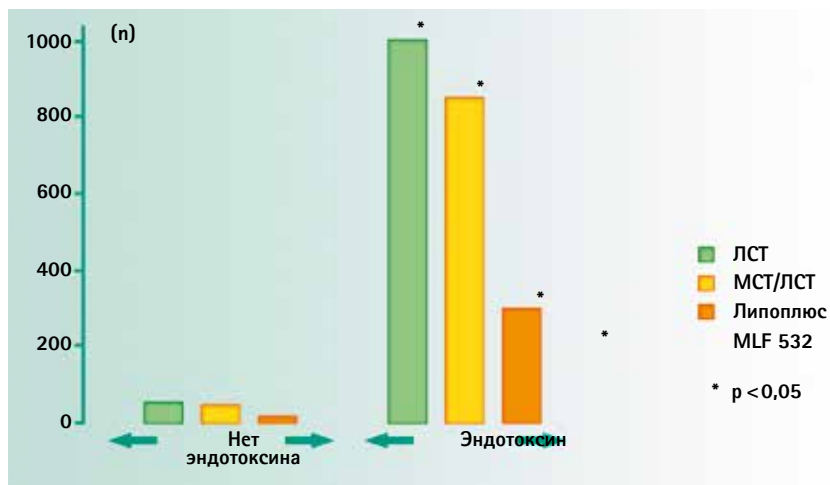


Рис. 27. Количество визуализируемых бактерий в паренхиме печени

енов (B_5) на 6-е и 8-е сутки проведения парентерального питания в послеоперационном периоде [64].

Влияние ω -3 жирowych эмульсий на систему предшественников медиаторов СВР, по-видимому, может оказывать и влияние на течение СВР и сепсиса. Так, в исследовании К. Мауер с соавт. были приведены данные о снижении

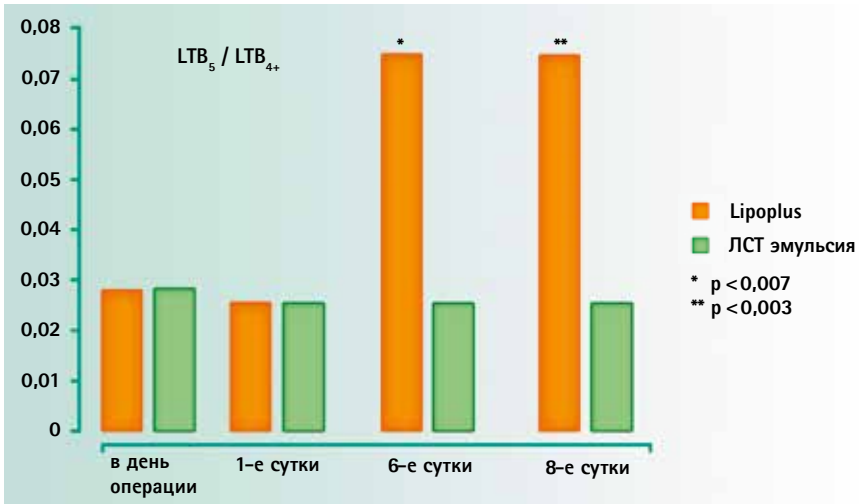


Рис. 29. Сравнительная концентрация противовоспалительных лейкотриенов на 6-е и 8-е сутки проведения парентерального питания ЛСТ эмульсией и Lipoplus в послеоперационном периоде

выраженности синдрома «капиллярной утечки» на модели острого легочного повреждения на фоне введения эндотоксина у экспериментальных животных. Добавление 100 нмоль/л арахидоновой кислоты (ω -6) усиливало выраженность легочного повреждения. Напротив, введение ω -3 кислоты рыбьего жира снижало сосудистую проницаемость.

У 23 пациентов, наблюдаемых после операции по поводу протезирования брюшной аорты, в результате использования в программе парентерального питания в течение 4 суток после операции ω -3 обогащенной жировой эмульсии по сравнению со стандартной были обнаружены тенденции к снижению частоты эпизодов гипертермии, сокращению койко-дня в ОРИТ и в целом в стационаре [65].

Опубликованные в феврале 2007 года результаты многоцентрового исследования по применению обогащенной ω -3 жировой эмульсии, проведенные у 256 хирургических больных после абдоминальных вмешательств, продемонстрировали достоверное снижение длительности пребывания в стационаре (22 в группе ЛСТ эмульсии и 17 суток в группе Lipoplus, $p < 0,007$), что также сопровождалось увеличением концентрации противовоспалительных эйкозаноидов в группе больных, получавших 3-е поколение жировых эмульсий [66].

Одной из клинических групп пациентов, где исследовались возможности сбалансированных жировых эмульсий III генерации, были больные с СОЛП/ОРДС. В 2006 году на конгрессе ESPEN группа испанских авторов под руко-

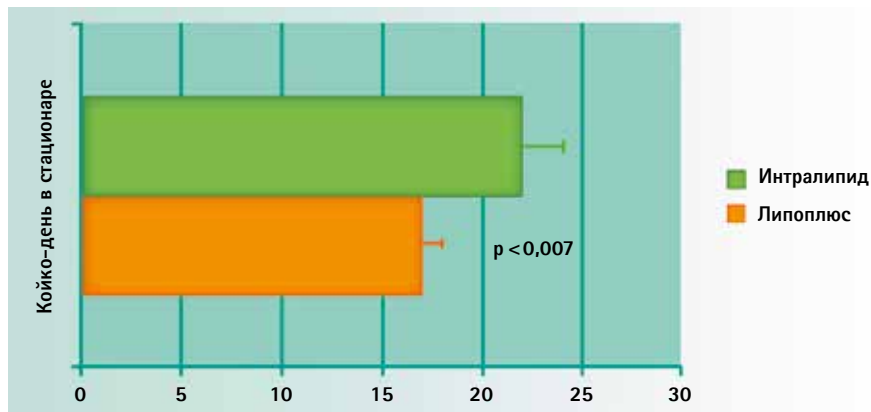


Рис. 28. Длительность послеоперационного периода в стационаре

водством Merc Planas впервые продемонстрировала данные о существенном изменении сывороточных уровней тромбосана B_2 , лейкотриена B_4 и простагландин 6 кето F_1 (табл. 13) [73].

Таблица 13. Изменение концентрации эйкозаноидов на фоне инфузии жировых эмульсий первого и третьего поколений

Тип жировой эмульсии	TXB_2	LTB_4	6 keto PGF_1
МСТ/ЛСТ/ ω -3	-22 %	-55 %	-29 %
ЛСТ	+95 %	+49 %	+51 %

Позже (в 2011 году) эти данные были подтверждены в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании [74].

При проведении рандомизированного контролируемого исследования у больных ОРИТ с тяжелым сепсисом V.M. Barbosa с соавт. выявили следующие результаты: сбалансированная жировая эмульсия (МСТ/ЛСТ/ ω -3 – Lipoplus) нормализовала сывороточные уровни IL-6 и IL-10, также происходило улучшение некоторых показателей газообмена (коэффициента оксигенации – PaO_2 / FiO_2) у больных с СОЛП/ОРДС и достоверно снизился койко-день в отделении реанимации [75].

В вышедшей в 2011 году в журнале американского общества клинического питания (ASPEN) статье турецких авторов представлены результаты моноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования, где при анализе динамики сывороточных уровней интерлейкинов

1, 6, 10 и фактора некроза опухоли у больных с тяжелым сепсисом выявлен противовоспалительный эффект обогащенной ω -3 жировой эмульсии [76].

Достаточно неожиданный результат применения жировых эмульсий III поколения был получен у больных с тяжелым острым панкреонекрозом. В дизайне рандомизированного контролируемого исследования было доказано достоверное снижение частоты использования в комплексе интенсивной терапии методов заместительной почечной терапии [77].

Проведенное на базе клиники Свердловской областной клинической больницы №1 и кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург) проспективное рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности жировой эмульсии третьего поколения (МСТ/ЛСТ/ ω -3) у больных с абдоминальным сепсисом позволило выявить ряд важных результатов. Так, к 5-м суткам интенсивной терапии, в группе МСТ/ЛСТ/ ω -3 тяжесть состояния по шкалам АРАСНЕ-II и SOFA была достоверно ниже по сравнению с группой МСТ/ЛСТ (табл. 14). Аналогичная динамика показателя наблюдалась и при оценке сывороточных концентраций С-реактивного протеина. Также на 5 и 7 сутки уровень СРБ в сыворотке крови был достоверно ниже в группе, где в программе парентерального питания применяли МСТ/ЛСТ/ ω -3 жировую эмульсию (Липоплюс).

Таблица 14. Динамика тяжести состояния по шкалам АРАСНЕ-II и SOFA у больных с абдоминальным сепсисом на фоне инфузии жировых эмульсий второго (МСТ/ЛСТ) и третьего (МСТ/ЛСТ/ ω -3) поколения

Шкалы	Группы	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
АРАСНЕ II	МСТ/ЛСТ/ ω -3	17,1±4,3	13,4±3,6	13,1±3,9	14,9±5,1
	МСТ/ЛСТ	19,6±3,6	18,3±3,8	20,5±5,4	18,7±5,8
	<i>P</i>	<i>p</i> >0,05	<0,001	<0,001	<0,05
SOFA	МСТ/ЛСТ/ ω -3	6,8±2,5	5±1,4	4,1±1,5	5±2,4
	МСТ/ЛСТ	7,8±1,6	7,4±2,9	8,5±3,4	7,6±4,1
	<i>P</i>	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05

Большой интерес представляют исследования, посвященные анализу потенциальных эффектов ω -3 жирных кислот и их предшественников при сепсисе. Опубликованные в сентябре 2007 года данные К. Мауер с соавторами демонстрируют потенциальное влияние ω -3 жирных кислот на такой важный патофизиологический механизм в патогенезе тяжелого сепсиса, как «феномен

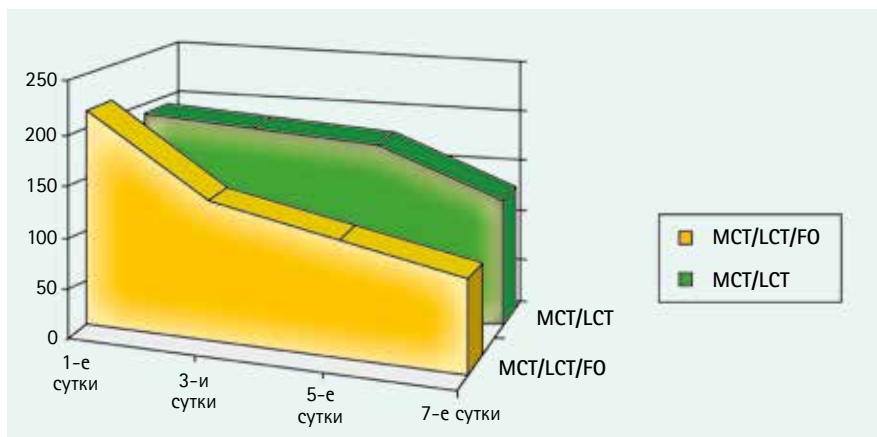


Рис. 29. Динамика С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с абдоминальным сепсисом в течение 7 суток интенсивной терапии на фоне инфузий жировых эмульсий II и III поколений

капиллярной утечки». На модели острого легочного повреждения, которую вызвали введением бактериального эндотоксина (Н1А), было показано, что совместное введение бактериального эндотоксина вместе с арахидоновой кислотой (ω -6) приводило к повышению сосудистой проницаемости, а введение эйкозапентаеновой кислоты (ω -3), напротив, снижало выраженность капиллярной утечки (рис. 30).

Жировые эмульсии в системах «всё в одном»

Необходимо коснуться такого аспекта применения жировых эмульсий как стабильность липидов в системах «всё в одном».

Активное внедрение в нашей стране технологии парентерального питания «всё в одном», безусловно, является прогрессивным шагом, поскольку эта методика обладает целым рядом преимуществ перед традиционной флаконной методикой, особенно у пациентов нереанимационных отделений:

1. высокая технологичность, удобство и простота применения;
2. одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов;
3. оптимально сбалансированный состав;
4. снижение риска инфекционных осложнений;
5. возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины и микроэлементы).

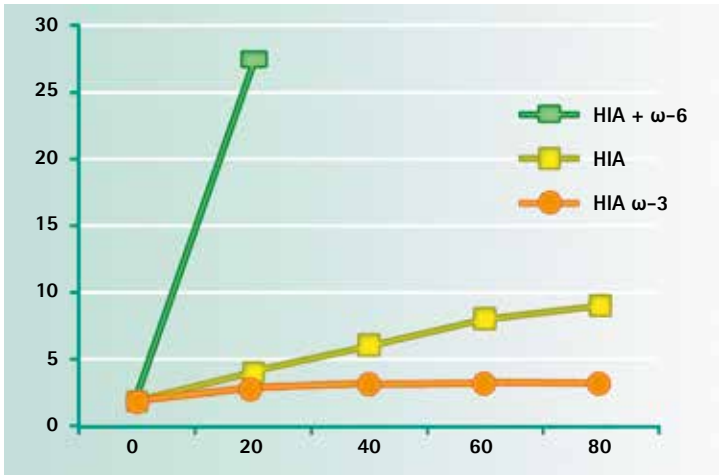


Рис. 30. Изменение капиллярной проницаемости на фоне введения эндотоксина вместе с ω-3 или ω-6 жирными кислотами [67]

Таблица 15. Системы «всё в одном» для введения в центральные вены – минимальные объемы по каждой системе

Характеристики системы	Нутрифлекс липид 48/150 (Б. Браун)	Нутрифлекс липид 40/80 (Б. Браун)	Кабивен центральный (Фрезениус Каби)	Оликлиномель № 7-1000E (Бакстер)
Объем, мл	1250	1250	1026	1000
Аминокислоты, г	48	40	34	40
Глюкоза, г	150	80	100	160
Жиры, г	50	50	40	40
Жировая эмульсия	Липофундин МСТ/ЛСТ		Интралипид	КлинОлейн
Триглицериды	МСТ/ЛСТ (50:50)		ЛСТ (100%)	ЛСТ (100%)
Энергия общая, ккал	1265	955	900	1200
Азот\небелковые ккал	1:140	1:128	1:140	1:158

Тем не менее, необходимо помнить и об опасностях, которые потенциально может нести система «всё в одном», особенно при тяжелом сепсисе. Это не только гипер- или гипоалиментация, связанная с использованием универсальных, а не индивидуальных дозировок нутриентов, но и развитие гипергликемии или прогрессирование стрессовой гипергликемии. Последнее связано с достаточно высокой квотой концентратов глюкозы в большинстве систем «всё в одном». Однако, количество глюкозы в разных системах может и существенно различаться. Более

того, в настоящее время в Европе появилась концепция парентерального питания «Less Glucose», согласно которой у наиболее тяжелых пациентов следует применять низкоуглеводные формулы «всё в одном» и стремиться к соотношению липиды/глюкоза = 50/50 и даже 60/40 в структуре небелковых калорий. Таким образом, жировая эмульсия может становиться основным источником небелковых калорий в условиях стрессовой гипергликемии при критических состояниях.

Крайне показательным является исследование Fiaccadori E. с соавторами, в котором сравнивается программа парентерального питания системами «всё в одном», содержащими 270 граммов и 320 граммов глюкозы в суточной схеме парентерального питания. Интересен тот факт, что различие всего в 50 граммах глюкозы в сутки привело не только к достоверно более выраженной гликемии, но и к увеличению расхода инсулина на коррекцию гипергликемии с 26 до 46 единиц в сутки [68].

Таблица 16

Состав	NuTRIflex Lipid special 1875 мл	Clinomel N7 2000 мл
Аминокислоты, г	108	80
Азот, г	15	13,2
Глюкоза, г	270	320
Липиды, г	75	80
Всего ккал	2215	2400
Безбелковые калории, ккал	1795	2080

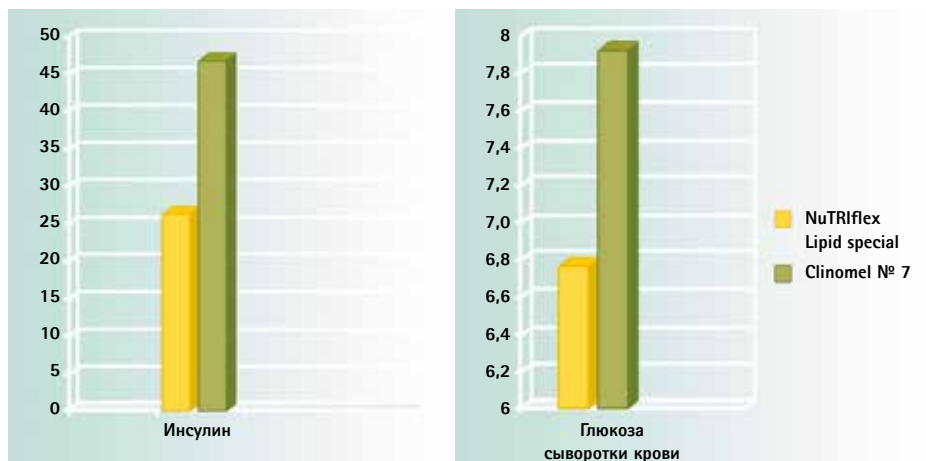


Рис. 31. Потребность в инсулине и уровни гликемии при введении различных дозировок глюкозы при питании «всё в одном»

Другим важным аспектом применения жировых эмульсий в системах «всё в одном» является стабильность и безопасность получаемого при смешивании трех компонентов раствора. Процессы перекисного окисления липидов неминуемо начинают происходить при смешивании глюкозы, липидов и аминокислот. Именно поэтому в жировые эмульсии, как правило, добавляют антиоксиданты. Наиболее часто для этих целей используют альфа-токоферол, обладающий максимальным диапазоном терапевтического действия на организм человека от 10 до 1000 мг в сутки.

Таблица 17. Содержание Альфа-токоферола и полиненасыщенных жирных кислот в различных жировых эмульсиях

	Оливковое (80%) + соевое (20%)	Соевое масло	Соевое + кокосовое масло МСТ/ЛСТ
Альфа-токоферол (мг/л)	30	11	180–200
ПНЖК	40	120	60
Токоферол/ПНЖК	0,75	0,09	3,33
Соотношение ω -3/ ω -6 (норма 1:2–1:4)	1:9	1:7	1:7

Существенные различия как в дозировке антиоксиданта, так и в соотношении токоферол/ПНЖК, по-видимому, и определяют степень выраженности процессов перекисного окисления в липидной эмульсии. Так, в исследовании Arborati с соавторами [69] было показано, что наибольшее количество реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты, используемых для суммарной оценки процессов перекисного окисления, накапливалось в жировых эмульсиях, содержавших до 80% оливкового масла. Наименьшее количество перекисей было обнаружено в жировых эмульсиях типа МСТ/ЛСТ. При этом все липиды подвергались оценке в течение 24 часов.

Побочные реакции при инфузии современных сбалансированных жировых эмульсий возникают крайне редко и, как правило, являются следствием нарушения технологии введения.

Побочные реакции бывают двух видов.

К первой группе относят так называемые острые реакции: диспноэ, цианоз, аллергические реакции, тошноту и рвоту, головную боль, гиперемию лица, гипертермию, озноб, потливость, сонливость, боли за грудиной, боли в пояснице.

Ко второй группе относят поздние реакции: гепатомегалию, холестаза, желтуху, спленомегалию, тромбоцитопению, лейкопению, транзиторное повышение трансаминаз и билирубина.



Рис. 32. Продукты перекисного окисления липидов в жировых эмульсиях различного состава [69]

Истинная жировая перегрузка развивается только при превышении общей суточной дозировки жировых эмульсий более 2,5 г/кг/сутки, т.е. 140–150 г/сутки, что практически нереально в условиях клиники [70].

Что написано в рекомендациях

Последние 5–7 лет характеризуются существенным изменением основных положений, касающихся применения жировых эмульсий в клинической практике парентерального питания. Безусловно, определенной отправной точкой стала новая классификация поколений жировых эмульсий в 2004 году. Начиная с этого времени практически все ведущие общества и объединения специалистов по клиническому питанию опубликовали рекомендации по данному разделу парентерального питания.

Так, Общество Клинического Питания Германии (DGEM-guidelines: lipid emulsions. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) в 2006 году обозначает позицию по применению жировых эмульсий следующим образом: «...у больных в критических состояниях введение чистых соевых эмульсий более не рекомендуется различными авторами».

В том же году в рекомендациях по лечению больных с тяжелым сепсисом роль и место жировых эмульсий определяется более ясно: «У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком 30–50% небелковых кало-

рий следует вводить за счет липидов. Для этого могут использоваться жировые эмульсии, представляющие собой смесь ЛСТ и МСТ, ЛСТ и оливкового масла, МСТ+/-оливковое масло и рыбий жир, но не чистые ЛСТ-эмульсии» (K. Reinhart et al. *Diagnose and Therapie der Sepsis. Anaesthetist 2006, Suppl. 1, 55:S 43-56*).

В 2009 году были опубликованы детализированные рекомендации по парентеральному питанию Европейского Общества Клинического Питания (*ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition, 28 (2009), 387-400*). В главе, посвященной использованию жировых эмульсий, представлена позиция этой авторитетной организации: «...жировые эмульсии являются необходимой интегральной частью ПП как источник энергии и обеспечивают доставку эссенциальных жирных кислот при длительном пребывании в ОРИТ. ...Хорошая переносимость смесей МСТ/ЛСТ при стандартном применении достаточно документирована. Несколько исследований продемонстрировали специфические клинические преимущества перед соевыми ЛСТ жировых эмульсий, но это требует подтверждения в проспективных контролируемых исследованиях. ...Преимущества МСТ/ЛСТ были продемонстрированы у следующих категорий пациентов: больные ОРИТ, больные ОРИТ на ИВЛ, а также онкохирургия, хирургические больные с белково-энергетической недостаточностью, больные после трансплантации печени. Оптимальный режим парентерального питания у больных в критических состояниях должен по возможности включать ω -3 жирные кислоты (уровень С). Добавление ω -3 жирных кислот в жировую эмульсию оказывает позитивные эффекты на клеточные мембраны и воспалительный процесс. Жировые эмульсии, обогащенные рыбьим жиром, возможно сокращают длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии».

Последняя редакция рекомендаций Австрийского Общества Парентерального и Энтерального Питания за 2008-2010 годы описывает несколько вариантов структуры сбалансированной жировой эмульсии:

«...В современных жировых эмульсиях должно быть снижено содержание ПНЖК, что достигается:

- а. замещением одной части фракцией МСТ (физическая или химическая смесь МСТ/ЛСТ);
- в. или оливковым маслом (богатым МНЖК);
- с. и/или рыбьим жиром, который генерирует эйкозаноиды с противовоспалительным и вазодилатирующим эффектом».

(*AKE Recommendations. Austrian Society of Parenteral and Enteral Nutrition Version 2008-2010*).

Даже в США, где в течение многих десятков лет в клинической практике были разрешены только чистые соевые эмульсии, произошел принципиальный перелом во взглядах на сбалансированный и адекватный состав липидной эмульсии для парентерального питания. Так, в совместных рекомендациях Американского Общества Критической Медицины и Американского Общества Парентерального и Энтерального Питания (ASPEN) 2009 года мнение экспертов сводится к достаточно жесткой формулировке: «...в первую неделю госпитализации в ОРИТ, когда требуется проведение парентерального питания и энтеральное питание невозможно, пациенту следует вводить парентеральные формулы без чистых соевых жировых эмульсий, так как они вызывают иммуносупрессию» (уровень Д). (*McClave S. A. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutritional support therapy in the adult critically ill patient. JPEN, 2009, V 33, N 3, p. 277–316*).

В то же время в вышедшей в апреле 2012 года в основном печатном издании ASPEN статья под названием «Позиция ASPEN: клиническая роль альтернативных жировых эмульсий» признается тот факт, что широко применяемые в Европе жировые эмульсии имеют преимущества перед чистыми соевыми жировыми эмульсиями: «...очевидные преимущества в стабильности МСТ/ЛСТ жировых эмульсий перед традиционными соевыми жировыми эмульсиями» (*Vanek V. W. et al. ASPEN Position Paper: Clinical role of alternative intravenous fat emulsions. NCP, 2012, V 27, N 2, p. 150–192*).

Резюмируя все сказанное выше, хотелось бы еще раз расставить акценты:

- во-первых, метаболизм жиров существенно меняется при критических состояниях и учитывать это необходимо;
- во-вторых, различные поколения жировых эмульсий нередко оказывают противоположные фармакологические эффекты у больных с СБР, тяжелым сепсисом и органными дисфункциями;
- в-третьих, в некоторых случаях (СОЛП/ОРДС, сепсис, ПОН, политравма, острый панкреонекроз) необходимо оценивать не только энергетическую составляющую жировой эмульсии, но и потенциальное влияние на функцию органов и гуморальную составляющую системной воспалительной реакции.

Часть III. ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. ВЗГЛЯД ХИРУРГА

«Смертельные случаи от резекции желудка в большинстве случаев зависят не от самой операции или от основного заболевания, но от последующего голодания»

Hans Kehr

Глава 1. Жировые эмульсии как компонент парентерального питания у хирургических пациентов

Парентеральное питание как составная часть нутритивной поддержки пациентов в наше время перестала быть абсолютной прерогативой специалистов-нутрициологов или врачей отделений интенсивной терапии и является обязательным компонентом лечения пациента в пред- и послеоперационном периоде врачами-хирургами. На сегодняшний день в большинстве ретроспективных и проспективных исследований убедительно продемонстрирована связь нутритивного статуса пациентов как с непосредственными результатами оперативного лечения — послеоперационными осложнениями и летальностью, так и с затратами на обеспечение лечебного процесса (рис.37). В анализе, проведенном M. Isabel (2003) и охватывавшем исходы лечения 709 опери-

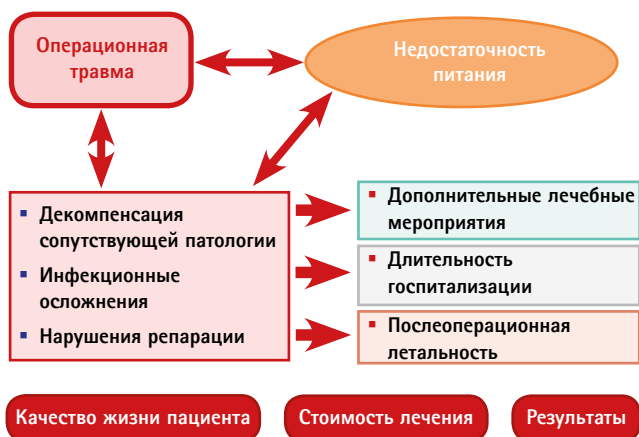


Рис. 37. Нутритивная недостаточность и непосредственные результаты лечения хирургических пациентов: причины и следствия

рованных больных, было показано, что расходы на лечение больных с нутритивной недостаточностью за счет дополнительных затрат на коррекцию осложнений превышали таковые при лечении пациентов с нормальным нутритивным статусом на 308%. Известно, что от 30 до 60% пациентов, поступающих в хирургические клиники, имеют в различной степени выраженное состояние нутритивной недостаточности. В этой связи вполне правомочным будет предположение о том, что именно целенаправленная нутритивная поддержка в состоянии принципиально улучшить результаты оперативного лечения и тем самым вывести современную хирургию на качественно новый уровень.

Современная концепция «улучшенной послеоперационной реабилитации» (Enhanced recovery after surgery—ERAS), становящаяся все более популярной и направленная на минимизацию времени пребывания пациента в стационаре, рассматривает периоперационную нутритивную поддержку пациента как неотъемлемую составляющую мультимодального «fast track» подхода. Наряду с лимитированием объема инфузионной терапии, адекватным обезболиванием при применении регионарной анестезии и ограничении введения опиоидных анальгетиков, восстановление обычного режима питания и подвижности уже в первые дни послеоперационного периода является одним из важнейших средств достижения ранней послеоперационной реабилитации.

Говоря о нутритивной поддержке *хирургических* больных, следует подчеркнуть, что принципиальных отличий в показаниях к проведению им лечебного питания от пациентов других категорий нет. Стратегическим вектором нутритивной поддержки в хирургической клинике является предупреждение или коррекция нарушений нутритивного статуса пациента, ассоциируемых с изначально имеющимся как следствие основного заболевания, а также закономерно возникающим после операции состоянием гиперметаболизма и катаболизма. Очевидно, что выраженность катаболических нарушений при этом напрямую зависит от тяжести основного заболевания и травматичности перенесенного оперативного вмешательства. Метаболический стресс, обусловленный активацией симпато-адреналовой системы и выделением колоссального числа биологически активных субстанций (биогенные амины, эйкозаноиды, интерлейкины, свободные радикалы), определяет нарушение всех видов обмена с избыточной мобилизацией энергетических субстратов в процессах гликогенолиза, липолиза, протеолиза и глюконеогенеза. Одним из наиболее значимых последствий данных системных нарушений является развитие инсулинорезистентной гипергликемии и отрицательного азотистого баланса (рис. 38).

В идеале нутритивная поддержка не должна «догонять уходящий поезд», что нередко происходит при ее назначении уже в условиях клинически значимой ну-

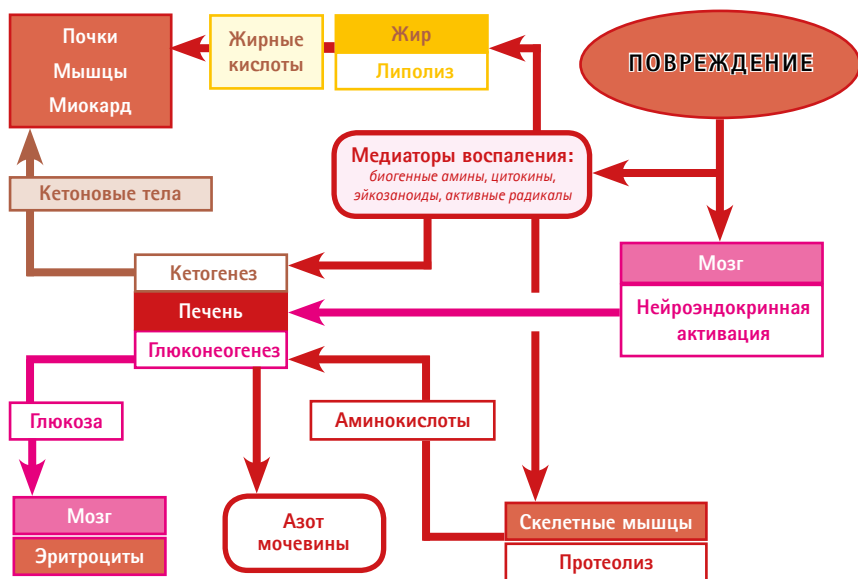


Рис. 38. Принципиальная схема развития гиперкатаболического состояния (по А. Borzetta, 2006; с изменениями)

тривитной недостаточности. Вполне очевидно, что запоздалая компенсация развившихся в послеоперационном периоде нарушений метаболизма изначально менее эффективна и более трудоемка, чем проведение коррекции субклинической (и, тем более, явной) нутритивной недостаточности в предоперационном периоде, равно как и назначение превентивной нутритивной поддержки уже в первые сутки послеоперационного периода. Многочисленными исследованиями последних десятилетий убедительно показано, что целенаправленная и рутинная оценка нутритивного статуса с целью выявления пациентов с нутритивной недостаточностью и ее коррекция еще до операции, а также компенсация послеоперационного гиперметаболизма пероральным, энтеральным или парентеральным введением энергоносителей и пластических субстанций у всех пациентов (рис. 39) имеет своим следствием достоверно меньшую частоту локальных и системных послеоперационных осложнений, а, значит, меньшую послеоперационную летальность, снижение сроков пребывания в ОРИТ и в стационаре, что, кроме всего прочего, делает лечение экономически более эффективным.

Тем не менее, несмотря на очевидную необходимость периоперационной компенсации метаболических изменений, при целом ряде патологических состояний проведение нутритивной поддержки в любом варианте оказывается невозможным. К таким состояниям относятся острейшая фаза повреждения

(a)

Subjective Global Assessment of nutritional status		SGA Rating		
		A	B	C
MEDICAL HISTORY				
1. Weight Change Clothing Size _____ No Change _____ Change _____				
Overall loss in past month: _____ 6 months _____ 1 year _____				
% Loss of usual weight _____ < 5% _____ 5-10% _____ > 10%				
Change in past 2 weeks _____ Increase (gain) _____ No change (stabilization) _____ Decrease (continued loss)				
2. Dietary Intake Reduction _____ Unintentional _____ Intentional _____				
Overall Change _____ No Change _____ Change _____ Increase or Decrease _____				
Duration _____ Weeks _____ Months _____				
Diet Change _____ Suboptimal solids (i.e., 75%, 50%, 25% intake) _____ Full liquid diet _____ Hypocaloric fluids _____ NPO (starvation)				
3. Gastrointestinal Symptoms (persisting daily for > 2 weeks)				
_____ None _____ Diarrhea _____ Dysphagia/Odynophagia _____ Nausea _____ Vomiting _____ Anorexia				
4. Functional Impairment				
Overall impairment _____ None _____ Mild _____ Severe				
Duration _____ Days _____ Weeks _____ Months				
Type _____ Ambulatory (Walking or Wheelchair) _____ Bedridden				
PHYSICAL EXAMINATION				
5. Muscle Wasting _____ Bicep _____ Tricep _____		Well (A)	Mild/Mod (B)	Severe (C)
_____ Quadricep _____ Deltoid _____ Temple				
6. Subcutaneous Fat Loss _____ Tricep _____ Chest _____				
_____ Eyes _____ Perioral _____ Interosseous _____ Palmar				
7. Edema _____ Hands _____ Sacral _____ Lower extremity				
(A) Well Nourished _____ (B) Mild/Moderate Undernutrition _____ (C) Severe Undernutrition _____				

Рис. 39. Оценка нутритивного статуса пациента (а) и назначение нутритивной поддержки (б) является рутинной практикой в хирургических клиниках Европы и Америки

(одна из причин, по которой нутритивная поддержка не проводится во время операции), рефрактерный шок, превышение значения концентрации сывороточного лактата более 3–4 ммоль/л, наличие гипоксемии с PaO_2 меньше 50 мм рт. ст., гиперкапнии с PCO_2 более 80 мм рт. ст. и ацидоза с $pH < 7,2$.

Безусловно оптимальным во всех отношениях вариантом доставки питательных субстратов является обеспечение их поступления в просвет пищеварительной трубки пероральным приемом или зондовым введением. Очевидно, что только при наличии пищевых субстанций в кишечнике восстанавливается моторика и гемоперфузия пищеварительной трубки, поддерживается морфофункциональная целостность ее эпителиального слоя, что препятствует развитию синдрома энтеральной недостаточности, наилучшим

(6)

Oso Home Care, Inc.						
Home Start Total Parenteral Nutrition Order						
Toll Free Fax: 866-800-6313 Phone: 800-310-6611						
DEMOGRAPHICS	Patient Name			DOB	Patient ID	
	Height	Current Weight	Goal Weight	Target Calories	Target Protein	
	Diagnosis					
	Catheter Type			Pump Type		
BASE FORMULA	Standard Formula			Customized Formula		
	Amino Acid (Final Concentration)		70 gm (3.5%)*	Protein		
	Dextrose (Final Concentration)		200 gm (10%)*	Dextrose		
	Lipid Emulsion (Final Concentration)		40 gm (2%)*	Lipid		
	Total Volume		2000 ml*	Total Volume		
Total Calories		1360 kcal	Total Calories			
* This is an initial TPN Formulation. Adjustments to be made as tolerated to meet the patient's nutritional needs. NOTE: For patients whose weight is less than 60 kg, infuse half (1000 ml) of the standard formula						
ELECTROLYTES	Guidelines			Please select one		
	Usual Adult Requirements (per 24 hours)			<input type="checkbox"/> Standard (per 24 hours)		<input type="checkbox"/> Custom (per 24 hours)
	Na 60-100 mEq			Na 100 mEq	Na _____ mEq	
	K 60-100 mEq			K 70 mEq	K _____ mEq	
	Ca 10-15 mEq			Ca 9.2 mEq	Ca _____ mEq	
	Mg 10-20 mEq			Mg 16 mEq	Mg _____ mEq	
	Phos 20-45 mM			Phos 20 mM	Phos _____ mM	
	Cl As needed to maintain acid/base balance			Cl: Ace 1:1	Cl _____ mEq	Ace _____ mEq
	Vitamins, Minerals, Additives, Supplies & Equipment					
	<input type="checkbox"/> Multiple trace elements (MTE)			<input type="checkbox"/> Glucometer and test strips		
<input type="checkbox"/> Adult Multiple Vitamins			<input type="checkbox"/> Anaphylaxis kit			
<input type="checkbox"/> Famotidine			<input type="checkbox"/> Flush and maintain VAD per protocol			
<input type="checkbox"/> Regular Human Insulin			<input type="checkbox"/> Pharmacy to manage labs and formula			
<input type="checkbox"/> Heparin			<input type="checkbox"/> Other _____			
LAB ORDERS	Please select					
	<input type="checkbox"/> CMP, Mg, Phos, LFTs & TG - at baseline, within 48 hours of TPN initiation and then weekly. If stable, obtain labs weekly thereafter.					
	<input type="checkbox"/> CBC w/diff - at baseline, then weekly <input type="checkbox"/> Preactalbumin - at baseline, then monthly					
OTHER	<input type="checkbox"/> Blood glucose check 2 hours into the infusion, every 8 hours and 1 hour after stopping (if applicable). This should be done for the first 3 days and with any change in dextrose concentration.					
	Nursing		Additional Instructions			
<input type="checkbox"/> Oso To provide nursing services		The patient shall be instructed to contact Oso or his/her MD if the blood glucose level is below 80 or above 180. If adding insulin, start low with 20-30 units per bag and monitor with blood glucose testing. Before insulin addition to cyclic TPN is recommended, increase the taper up/down to 2 hours with a finger stick glucose level at 2 hours into the cycle and 1 hour after discontinuation.				
<input type="checkbox"/> Name of agency providing nursing _____						
Recommended Slow Initiation for Starting TPN at home:						
Infuse _____ ml intravenously over _____ hours per day, _____ days per week.						
Continuous infusions are recommended for initial doses of TPN. Taper the rate up/down over the first and last hours if cyclic.						
Physician Name: _____			NPI# _____			
Physician Signature: _____			Date: _____			
Oso Home Care, Inc. • 17175 Gillette Ave, Irvine, CA 92614 • tel: 800-310-6611 fax: 866-800-6313 • www.osohomecare.com						

образом в количественном и качественном аспектах происходит абсорбция питательных веществ. Необходимость проведения раннего энтерального питания, так называемый «fast track протокол», в настоящее время является одним из важнейших компонентов концепции ERAS, рассматривающей уход от традиционной модели предоперационного голодания и максимально раннее начало послеоперационного введения специальных нутриентов в просвет пищеварительной трубки как основополагающие методы контроля метаболических и гиперкатаболических девиаций у оперированных больных, а, значит, и как основное средство улучшения исходов ближайшего послеоперационно-

го периода. А. Welmann (2006), F. Bozetti (2007), J. Waters (2011) указывают, что именно раннее начало перорального приема пищевых субстанций (1 сутки послеоперационного периода) является основным средством разрешения пареза пищеварительной трубки, ранней активизации пациентов, уменьшения числа послеоперационных осложнений и сокращения длительности госпитализации.

Несмотря на безусловно позитивный общий вектор концепции ERAS, у практикующих хирургов иногда создается впечатление о ее сугубо теоретической ценности, поскольку некоторые рекомендации, во многом выдавая желаемое за действительное, вполне могут довести «оптимизацию» периоперационного ведения до полного абсурда. Так, очень сомнительны, по крайней мере на сегодняшний день, рутинная возможность подачи пациента на операционный стол сытым и без назогастрального зонда, отказ от предоперационной подготовки толстой кишки, равно как и отказ от установки дренажей или их удаление на первые сутки после операции. «Страшно далеки были они от народа», — писал (безусловно не в этой связи) один известный исторический персонаж. Согласитесь: сложно себе представить, как недавно экстубированному пациенту после операции на пищеварительном тракте можно назначить, согласно концепции ERAS, пероральную диету. В этой связи совершенно справедливым представляется утверждение J. Drover с соавт. (2010) о необходимости дифференцированного отношения к различным категориям оперированных пациентов именно в плане выбора методики послеоперационной нутритивной поддержки — энтеральной или парентеральной. Данную необходимость авторы подтверждают, например, тем, что пациенты после кардиохирургических операций или после операций на пищеварительном тракте гораздо более толерантны к *парентеральной нутритивной поддержке*, чем к энтеральному введению пищевых субстанций.

На наш взгляд совершенно неудивительно, что именно у хирургических пациентов нередки ситуации (иногда это скорее правило, чем исключение), когда пероральный прием или энтеральное введение питательных субстратов оказываются крайне затруднительными или вообще невозможными. К абсолютным противопоказаниям для проведения энтерального (и, тем более, перорального) питания относятся: механическая обструкция пищеварительной трубки на любом уровне, стойкий парез пищеварительного тракта с выраженной динамической кишечной непроходимостью, полная неспособность к абсорбции тонкой кишкой питательных веществ — синдром мальабсорбции (такая ситуация наиболее часто в хирургической практике развивается после обширных резекций кишечника) (рис. 40). К относительным противопоказаниям для проведения энтерального питания принято относить выраженные абдоминальные боли, рвоту, диарею и метеоризм на фоне введения энтераль-

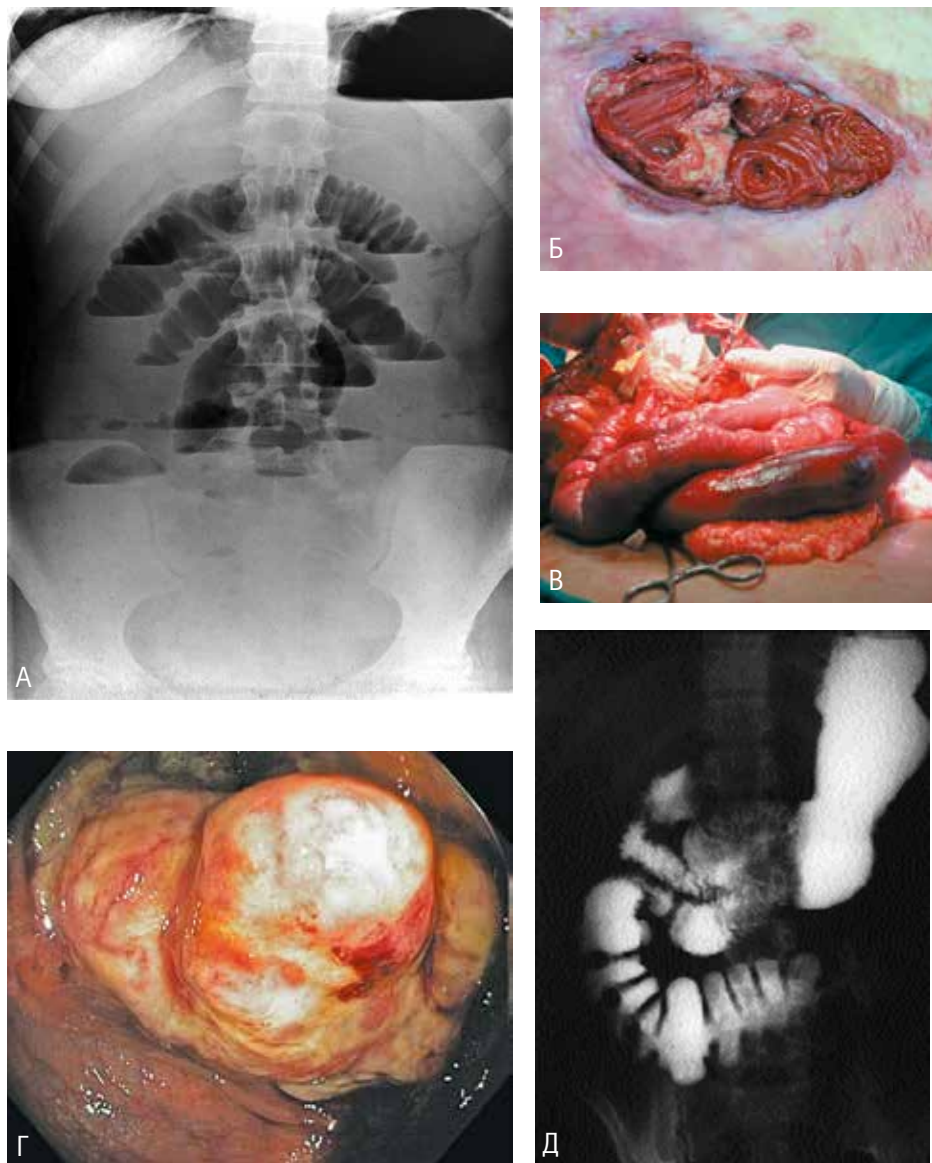


Рис. 40. Ситуации, при которых энтеральное питание представляется практически невозможным: динамическая кишечная непроходимость (А), высокий тонкокишечный свищ (Б), нарушения мезентериального кровообращения(В), обструкция пищеварительной трубки (Г), синдром короткой кишки (Д)

ных смесей. Нередки ситуации, когда пероральный прием или энтеральное введение питательных смесей неспособны полностью компенсировать имеющиеся потребности в энергии и пластических субстанциях: объем смеси, который может быть введен в кишечник и абсорбирован в нем (например, в первые сутки после восстановления перистальтики) весьма лимитирован, а повышение концентрации и, следовательно, осмолярности питательной смеси для уменьшения ее объема крайне нежелательно.

В условиях ограниченной возможности поступления и абсорбции питательных веществ в пищеварительной трубке или полного отсутствия такой возможности единственным способом введения питательных веществ становится парентеральная нутритивная поддержка (табл. 18). Формальные рекомендации ESPEN (2009) и ASPEN (2009), относящиеся к периоперационной нутритивной поддержке, выглядят следующим образом:

- Проведение сочетанной энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки показано пациентам без признаков нутритивной недостаточности, но не имеющим возможности перорального приема пищи в течение 7 суток периоперационного периода или в случае, когда пероральный прием пищи не способен компенсировать более 60–80% потребности в пищевых субстанциях в течение более чем 14 суток. В этих случаях нутритивная поддержка должна начаться незамедлительно после операции.
- Полное парентеральное питание должно применяться при наличии абсолютных противопоказаний к проведению энтеральной нутритивной поддержки.
- Если потребности в энергии и нутриентах не могут быть компенсированы только пероральным или энтеральным питанием, показана комбинация энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки.

При рассмотрении отдельных компонентов парентерального питания на протяжении многих десятилетий важнейшей его составляющей считали донаторы энергии. И в наше время при смещении акцентов значимости от макро- к микронутриентам, при наличии концепции Immunonutrition, рассмотрение различных программ парентеральной нутритивной поддержки традиционно начинается с вопросов обеспечения пациента энергией. В 1960–70-е годы единственным источником энергии при проведении парентерального питания служили растворы углеводов (моно- и дисахаридов). Существующая до настоящего времени так называемая «американская» концепция парентерального питания (S. Dudrick, 1966) базируется в прямом смысле именно на концентрированных растворах глюкозы, обеспечивающих покрытие почти всех энерго-

потребностей пациента. Опыт наших американских коллег убедительно продемонстрировал всему миру, что упорное и, априорно, чрезмерное введение глюкозы в вену у весьма значительной части больных приводит к серьезным нарушениям гомеостаза (некорректируемая гипергликемия, гипофосфатемия, дефицит незаменимых жирных кислот, осмотическая полиурия), органным дисфункциям (дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность) и иммуносупрессии. Данное обстоятельство — отнюдь не артефакт, поскольку развитие системной воспалительной реакции как основной составляющей части патогенеза хирургических заболеваний, травм, в том числе и операционной, имеет одним из своих последствий инсулинорезистентность и выраженное нарушение метаболизма углеводов.

Таблица 18. Показания для проведения парентерального питания в хирургической клинике (по P. Calder с соавт., 2010, с изменениями)

Парентеральное питание как дополнение к энтеральной нутритивной поддержке	Парентеральное питание как единственный вариант нутритивной поддержки
Энтеральное питание недостаточно для должного энергообеспечения	Непереносимость энтерального питания
Нарушение моторики пищеварительной трубки (в т. ч. разрешающийся послеоперационный парез, острый панкреатит)	Отсутствие значительного участка тонкой кишки (как следствие резекции)
Гипоальбуминемия (<30 г/л) и гипопроteinемия (<60 г/л) на фоне проводимого адекватного энтерального питания	Состояния с предсуществующей недостаточной абсорбцией в кишечнике (в т. ч. воспалительные заболевания кишечника, обструкция пищеварительной трубки, неукротимая рвота, тяжелая диарея, динамическая кишечная непроходимость)
Низкие тонкокишечные свищи	Высокие тонкокишечные свищи с выделением более 1000 мл/сут

Практически одновременно с американской была предложена «европейская» концепция нутритивной поддержки, имеющая в своей основе обеспечение компенсации энергетических потребностей пациента за счет жировых эмульсий при уменьшении в смеси удельного веса вводимых углеводов. По замыслу создателя этой концепции A. Wretling (1957), включение жировых эмульсий в состав парентерального питания не только нивелирует негативные эффекты углеводов, но и компенсирует недостаток незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов. Необходимость включения в состав парентерального питания жировых эмульсий постепенно стала очевидной для все большего числа хирургов уже к концу 1950-х годов. Так, еще в 1958 году Paul H. Jordan указывал, что «достижение необходимой эффективности парентерального питания пациентов лимитируется невозможностью полной компенсации энергопотребностей растворами глюкозы. Высокая калорийность

липидов способна решить данную проблему, и это должно стимулировать производителей к выпуску жировой эмульсии для клинической практики. Тем более, что экспериментальные данные говорят о хорошей усвояемости липидов и практическом отсутствии побочных эффектов при их введении».

Европейская концепция парентерального питания создает предпосылки к индивидуализации программы нутритивной поддержки для каждого конкретного пациента, реализуя установку на нивелирование катаболических процессов и активизацию процессов анаболизма в период послеоперационной реабилитации пациента с минимизацией при этом риска метаболической перегрузки. При этом лимитированная инфузия глюкозы с инсулином позволяет контролировать уровень гликемии и минимизировать повышение продукции углекислоты. Введение аминокислот не столько компенсирует энергопотребности, сколько поддерживает азотистый баланс и определяет возможность синтеза эндогенного белка. Основным донатором энергии в рамках европейской концепции являются жировые эмульсии: доля липидов в энергообеспечении при стрессовых состояниях (послеоперационный период, политравма, сепсис) достигает до 50–60% от всех небелковых калорий (табл. 19).

Таблица 19. Потребности хирургических пациентов в энергии и белке

Состояние пациента	Энергопотребности (ккал/сут/кг)	Потребность в липидах (г/кг/сут)	Потребность в белке (г/кг/сут)
Операции среднего объема	25–35	1,5–2	0,8–1,5
Операции большого объема, в т.ч. в онкохирургии	35–55	2–3	1,5–3
Политравма	50–65	2–3	2–3
Черепно-мозговая травма	60–80	3–4	2–3
Ожоги до 50% площади тела	40–50	2–3	1,5–2
Ожоги более 50% площади тела	50–70	3–4	2–3
Индивидуальный расчет энергопотребностей по измененной формуле Harris-Benedict: Энергопотребность = $OO \times \Phi A \times \Phi П \times ТФ \times ДМТ$, где OO – энергопотребность основного обмена (ккал/сутки), ΦA – двигательная активность, $ТФ$ – температура тела, $\Phi П$ – фактор повреждения, $ДМТ$ – дефицит массы тела. OO (мужчины) = $66,5 + (13,7 \times \text{масса тела, кг}) + (5 \times \text{рост, см}) - (6,8 \times \text{возраст, г})$ OO (женщины) = $665 + (9,5 \times \text{масса тела, кг}) + (1,8 \times \text{рост, см}) - (4,7 \times \text{возраст, г})$			
$ТФ$ – температура тела	$\Phi П$ – фактор повреждения	$ДМТ$ – дефицит массы тела	ΦA – двигательная активность

Продолжение таблицы 19

38°C – 1,1	Операции малого объема – 1,1	10–20% – 1,1	Постельный режим – 1,1
39°C – 1,2	Операции большого объема – 1,3	>20–30% – 1,2	Палатный режим – 1,2
40°C – 1,3	Переломы – 1,2	>30% – 1,3	Общий режим – 1,3
41°C – 1,4	Перитонит – 1,4		
	Сепсис – 1,5		
	Политравма, черепно-мозговая травма – 1,6		
	Ожоги до 30% – 1,7		
	Ожоги до 30–50% – 1,8		
	Ожоги до 50–70% – 2,0		
	Ожоги до 70–90% – 2,2		

Известно, что катаболизм в жировых депо начинается уже в 1-е сутки после действия стрессорного фактора – операции или травмы. У взрослого человека массой 70 кг при нормальном питании резервные липиды составляют 10–12% массы, или около 7 кг, что равно запасу энергии 65 000 ккал (272 000 кДж). Потери жиров при травмах средней тяжести могут составлять 1,5–2 кг в течение 5 дней.

При проведении парентерального питания жировые эмульсии вводятся для обеспечения не менее 30% необходимого для данного конкретного пациента калоража. Жировые эмульсии представляют собой наиболее выгодный источник энергии (примерно 9 ккал/г по сравнению с 4 ккал/г и 3,4 ккал/г у аминокислот и углеводов соответственно). Очевидно, что введение в инфузионную среду для парентерального питания жировых эмульсий закономерно повышает ее калораж. Кроме того, при одинаковой энергоёмкости объем сред с жировыми эмульсиями значительно меньше по сравнению с углеводно-аминокислотными растворами, что позволяет существенно уменьшить общий объем инфузии, приходящейся на парентеральное питание. Большинство авторов при перечислении преимуществ использования в парентеральном питании липидов неизменно подчеркивают главное достоинство такого подхода: применение жировых эмульсий в качестве альтернативного углеводов источника энергии снижает интенсивность процессов протеолиза и глюконеогенеза, не увеличивая риска неконтролируемой гипергликемии и ее известных нежелательных последствий. Особенно актуально предупреждение подобной гипергликемии и вторичной инсулинорезистентности у больных со сниженной толерантностью к глюкозе и тем более с сахарным диабетом. В 1995 году группа авторов во главе с Y. Watanabe исследовала возможность компенсации энергетических потребностей оперированных пациентов с сахарным диабетом инфузией жировых эмульсий с аминокислотными растворами без примене-

ния углеводов. В течение 7 суток послеоперационного периода пациенты получали липиды в составе МСТ/ЛСТ жировых эмульсий в дозе 2 г/кг и более. При данном варианте нутритивной поддержки авторы отметили кратковременное повышение плазменного уровня триглицеридов и свободных жирных кислот. Любопытно, что в отсутствие инфузий глюкозы и инсулина концентрация глюкозы плазмы не менялась. При этом функция печени и динамика восстановления нутритивного статуса достоверно не отличались от стандартной схемы парентерального питания с глюкозой. Выявленные факты дали авторам резонное основание считать энергообеспечение жировыми эмульсиями без применения растворов глюкозы приемлемым вариантом послеоперационной нутритивной поддержки у пациентов с сахарным диабетом.

Тем не менее, необходимо понимать, что обеспечение пациента в течение длительного времени полностью только «липидными» калориями является недопустимым. Метаболизм жиров тесно связан с метаболизмом углеводов, запасы которых в постагрессивных условиях истощаются всего за несколько часов. При этом катаболизм липидов в безуглеводных условиях приводит к прогрессирующему образованию кетоновых тел с развитием кетоацидоза. Вследствие этого жировые эмульсии применяют только в сочетании с парентеральной углеводной поддержкой.

В ходе многочисленных исследований было показано, что пациенты в критических состояниях, чьи энергопотребности были замещены на одну треть или более жировыми эмульсиями (остальной калораж обеспечивался углеводами и аминокислотами), характеризовались достоверно меньшей интенсивностью гиперметаболических и катаболических процессов, при этом имея как минимум тенденцию к ранней нормализации и прогрессивному увеличению массы тела. Еще одним доводом в пользу применения жировых эмульсий служит необходимость компенсации дефицита незаменимых жирных кислот — линолевой (18:2, ω -6) и α -линоленовой (18:2, ω -3) — неизбежно возникающего при отсутствии их экзогенного введения.

В настоящее время необходимость применения липидов в парентеральном питании хирургических пациентов базируется на осознании того, что:

- жирные кислоты являются структурными элементами клеточных мембран, контролирующими их проницаемость; жирные кислоты являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов;
- липиды обеспечивают транспорт жирорастворимых витаминов, являясь их растворителями;
- жирные кислоты и их производные являются модуляторами иммунных процессов;

- жировые эмульсии подавляют избыточную липаземию при деструктивном панкреатите в фазу эндогенной интоксикации, так как разрушаются сывороточной липазой;
- жировые эмульсии используются для реституции легочного сурфактанта при остром повреждении легких.

Введение в программу парентерального питания жировых эмульсий имеет и то преимущество, что не вызывает перегрузки системы кровообращения из-за незначительности объема инфузий и, кроме того, не влечет за собой развития гиперосмолярного синдрома.

Несмотря на то, что жировые эмульсии для парентерального питания содержат большое число биологически активных компонентов, главной по значимости (как и по количеству) их составной частью являются триглицериды с жирными кислотами. При этом именно входящие в состав жировых эмульсий жирные кислоты определяют в целом как биологические свойства данной нутритивной субстанции, так и целесообразность ее использования у тех или иных хирургических пациентов. Жирные кислоты играют ключевую роль в детерминации структурного единства и пластичности клеточных мембран и, кроме того, являются субстратом для синтеза целого ряда универсальных биологических мессенджеров — медиаторов. Известно, что жирные кислоты регулируют уровень экспрессии различных генов, непосредственно осуществляют или модулируют клеточные взаимодействия в таких процессах как апоптоз, воспаление, реакции клеточного звена иммунной системы. В свою очередь свойства и различная биологическая активность жирных кислот являются отражением их химической структуры, а именно: длины углеводной цепи (длинно-, средне- и короткоцепочечные), степени насыщенности (число двойных связей) и локализации двойных связей в молекуле (считается от метилированного углерода углеводной цепи). Так, например, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты с различным положением одной из двойных связей (ω -6 или ω -3), такие как арахидоновая кислота (20:4 ω -6) или эйкозапентаеновая кислота (20:5 ω -3) и докозагексаеновая кислота (22:6 ω -3) являются исходными субстратами для синтеза провоспалительных или противовоспалительных медиаторов — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов.

Первые опыты применения жировых эмульсий в качестве компонента парентерального питания в хирургической клинике относятся 1960-е годам. В 1962 году Н. Lehr опубликовал отчет об использовании жировых эмульсий у 237 хирургических пациентов, нуждавшихся в парентеральном питании. Более половины этих пациентов получили 10 или более единиц жировых эмульсий. Наряду с быстрой компенсацией исходной нутритивной недоста-

точности у этих больных, автор не отметил возникновения побочных эффектов при введении жировых эмульсий ни непосредственно во время инфузии, ни в отдаленном периоде.

В течение весьма короткого временного промежутка жировые эмульсии, производимые из соевого, реже — хлопкового масла (впоследствии эти препараты получили название «жировых эмульсий I поколения»), продемонстрировали бесспорный позитивный эффект данного варианта нутритивной поддержки: эффективное неуглеводное энергообеспечение пациентов при отсутствии нежелательных эффектов, связанных с введением высококонцентрированных растворов глюкозы. Более того, жировые эмульсии нивелировали дефицит незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов Е и К. Однако в работах, датированных уже 1970–80-ми годами, появились аргументированные утверждения о том, что применение жировых эмульсий из соевого и хлопкового масла обуславливало развитие целого ряда значимых иммунодепрессивных эффектов, прежде всего — снижения миграционной и фагоцитарной активности гранулоцитов, и в свою очередь объясняло достоверный рост количества послеоперационных гнойно-септических осложнений. Помимо описанного иммуносупрессивного действия для отдельных жировых эмульсий были отмечены специфические токсические эффекты. Так, препараты из хлопкового масла обладали токсическим действием на эритроциты (например, применение Lipomul вызывало развитие гемолитической анемии) и вследствие этого были изъяты из клинической практики. Поводом к принятию окончательного решения о возможности применения жировых эмульсий I поколения в клинической практике послужили результаты исследования F. Battistella с соавт. (1997), проведенного у пациентов с тяжелой политравмой (величина АРАСНЕ II составляла не меньше 23 баллов). Одна группа пациентов получала ω -6 жировые эмульсии в течение 10 суток, другая группа — нет. В группе пациентов, получавших жировые эмульсии, энергообеспечение оказалось на 25% эффективнее, чем у пациентов, не получавших липиды. Тем не менее, длительность госпитализации и нахождения в ОРИТ, длительность ИВЛ оказались достоверно больше, а лабораторные маркеры иммуносупрессии и ее клиническая манифестация в виде гнойно-септических осложнений имели место принципиально чаще у пациентов, получавших жировые эмульсии. Как результат проведенного исследования — решение европейского и американского экспертного советов по нутритивной поддержке не рекомендовать применение жировых эмульсий из соевого масла, содержащих ω -6 жирные кислоты, как минимум в отделениях интенсивной терапии.

Опыт применения жировых эмульсий I поколения продемонстрировал негативные качества, которые зачастую нивелировали закономерно ожидаемые

позитивные эффекты от липидов как части парентеральной нутритивной поддержки у хирургических больных. Побочные эффекты жировых эмульсий I поколения первоначально связывались непосредственно с субстратом их производства — маслом сои и хлопка, содержащим только ω -6 полиненасыщенные длинноцепочечные жирные кислоты. Поэтому последующие попытки минимизации нежелательных эффектов применения жировых эмульсий были основаны на использовании в качестве субстратов масла кокоса, оливы, а впоследствии — рыбьего жира. В 1984 году в клинической практике появились жировые эмульсии II поколения — физическая смесь триглицеридов с длинноцепочечными (ЛСТ) из масла сои и среднецепочечными (МСТ) жирными кислотами из масла кокоса в соотношении 1:1. Представители данного поколения жировых эмульсий, например — Lipofundin МСТ/ЛСТ, до настоящего времени с успехом используются в клинической практике. В некоторых работах указывается, что разновидностью жировых эмульсий II поколения являются так называемые структурированные жировые эмульсии с эквимоллярным соотношением ЛСТ и МСТ и уменьшенным количеством октаеновой кислоты. Однако данное утверждение на сегодняшний день признается далеко не всеми авторами.

Дальнейшие попытки уменьшения доли ω -6 жирных кислот привели к появлению жировых эмульсий, 80% состава которых приходится на олеиновую кислоту (20:3 ω -9), получаемую из оливкового масла. Несмотря на снижение иммуносупрессивного эффекта ω -6 жирных кислот, чрезмерное количество олеиновой кислоты в жировой эмульсии теоретически способно вызывать дефицит незаменимых жирных кислот, что нашло свое практическое подтверждение в клинике.

Появление жировых эмульсий III поколения датируется 1991 годом, когда впервые для парентерального питания стали доступны эмульсии, включавшие в качестве компонента ω -3 жирные кислоты, получаемые из рыбьего жира и продемонстрировавшие в эксперименте и в клинике свое противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, востребованное у весьма значительной части хирургических больных. Примером данного типа жировых эмульсий является препарат Lipoplus, имеющий в своем составе 50% МСТ-триглицеридов из масла кокоса, 40% ω -6 ЛСТ-триглицеридов из масла сои и 10% ω -3 ЛСТ-триглицеридов из рыбьего жира.

В настоящее время проводятся экспериментальные исследования, направленные на поиск оптимальных соотношений известных и получение новых компонентов жировых эмульсий. Однако очевидно, что как раньше, так и сейчас основным вектором в разработке новых жировых эмульсий являет-

ся создание препаратов, не усугубляющих процессы свободно-радикального окисления, не подавляющих клеточный иммунитет, не усиливающих реакции системного воспаления и тромбообразования.

О том, что реакции свободно-радикального окисления (СРО) являются патогенетически важным звеном практически любого типового патологического процесса (воспаление, некроз, новообразование и т.д.), нам становится известным еще со времени обучения в *alma mater*. Основными мишенями активных форм кислорода в реакциях СРО являются структурные компоненты клеточных мембран, липиды, белки и молекулы ДНК. В нормальных условиях повышенная интенсивность процессов СРО наблюдается в макрофагах и нейтрофилах и является неотъемлемой частью иммунного ответа. Процессы СРО в норме локализованы и находятся под контролем специфических и неспецифических антиоксидантных систем. У пациентов в критических состояниях резко возрастают продукция провоспалительных медиаторов и активность процессов СРО на фоне быстрого истощения резерва антиоксидантной системы, что определяется, в том числе, и предсуществующей нутритивной недостаточностью, и недостаточным обеспечением поступления экзогенных питательных субстанций. Так, в случае обширных травматических и термических повреждений, установлено возникновение дефицита антиоксидантов селена и цинка, в то время как расширенные хирургические вмешательства имеют своим следствием возникновение дефицита витаминов А, С и Е. В настоящее время общепризнано, что именно возникающий дисбаланс продуктов СРО и элементов антиоксидантной системы является молекулярной основой генерализованного повреждения тканей и играет важнейшую роль в развитии большинства системных послеоперационных осложнений, в том числе сепсиса и полиорганной недостаточности (табл. 20).

Таблица 20. Заболевания и критические состояния у хирургических пациентов, патогенетически связанные с процессами свободно-радикального окисления

Тяжелый сепсис, септический шок
Ожоги
Политравма
Онкопроцессы
Респираторный дистресс-синдром взрослых
Синдром системной воспалительной реакции
ДВС-синдром
Полиорганная недостаточность
Сахарный диабет

Ключевым моментом окислительного стресса *in vivo* является перекисное окисление липидов (ПОЛ), когда в ходе СРО происходит разрушение двойных связей длинноцепочечных ненасыщенных жирных кислот с образованием нестабильных липидных радикалов, в конечном счете определяющих структурно-функциональную дезорганизацию клетки и ее гибель. Наибольшее число двойных связей имеет место в полиненасыщенных жирных кислотах, служащих основной мишенью для ПОЛ. Именно поэтому данные типы жирных кислот закономерно ассоциируются с повышенным риском развития окислительного стресса и в этой связи в состав высококачественных жировых эмульсий, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, обязательно добавляют α -токоферол (витамин Е).

Другим подходом к минимизации окислительного стресса и снижению интенсивности ПОЛ у хирургических больных стало частичное замещение в жировых эмульсиях триглицеридов с длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ЛСТ) на триглицериды, в состав которых входят среднецепочечные жирные кислоты (МСТ), то есть использование жировых эмульсий II поколения. Технологически это выглядит как замена основного субстрата производства жировых эмульсий — соевого масла на масло кокоса, содержащего каприловую кислоту, принципиально более резистентную к процессам СРО. Уже первые исследования, проведенные у хирургических пациентов в ОРИТ с использованием в качестве компонента парентерального питания жировой эмульсии II поколения, содержащей смесь триглицеридов с ЛСТ/МСТ-жирными кислотами (1:1) и α -токоферол, показали их меньшую склонность к активизации ПОЛ по сравнению с рутинным применением жировых эмульсий, содержавших только ЛСТ-жирные кислоты. Кроме того, известно, что метаболизм МСТ-жирных кислот существенно отличается от метаболизма длинноцепочечных жирных кислот. МСТ-жирные кислоты при переносе в митохондрии не требуют участия карнитина и, как предполагается, именно это определяет принципиально более быструю и эффективную утилизацию среднецепочечных жирных кислот.

Дальнейшие разработки в отношении резистентных к ПОЛ жировых эмульсий привели к использованию в качестве субстрата для их производства оливкового масла, содержащего в том числе мононенасыщенные жирные кислоты всего с одной двойной связью в молекуле. Данный тип жирных кислот, например, олеиновая кислота (18:1 ω -9), менее чувствителен к перекисидации, чем ω -6 и ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты с несколькими двойными связями. Исследования *in vitro* показали, что в культуре клеток, обработанной олеиновой кислотой или цельным оливковым маслом, активность СРО в митохон-

дриях была ниже, чем в клетках, обработанных полиненасыщенными жирными кислотами. Тем не менее, клинические исследования не выявили достоверных различий между интенсивностью ПОЛ у пациентов, получавших дериваты оливкового масла с α -токоферолом, и у пациентов, получавших дериваты соевого масла с α -токоферолом. Не исключено, что именно токоферол, а не единственная двойная связь в молекуле жирной кислоты, играет ключевую роль в снижении процессов ПОЛ при использовании жировых эмульсий.

Важным моментом, позволяющим правильно понимать возможные точки приложения жировых эмульсий у хирургических пациентов, является оценка их влияния на иммунные процессы. Известно, что жирные кислоты оказывают свое влияние на систему иммунитета посредством модуляции межклеточных взаимодействий, индукции экспрессии генов и процесса апоптоза. В частности, применение ω -6 полиненасыщенных жирных кислот ассоциируется с угнетением миграции и фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, снижением лимфоцитарной активности в отношении микробных антигенов и ингибированием антителозависимой клеточной цитотоксичности. Последствия данных иммуносупрессивных влияний были продемонстрированы у хирургических пациентов в отделениях ОРИТ. Так, F. Battistella (1997) при сравнении результатов лечения пациентов с политравмой, не получавших в составе парентерального питания липидов вообще, и пациентов, получавших жировые эмульсии I поколения, была выявлена достоверно бóльшая частота инфекционных осложнений, длительности ИВЛ, продолжительности пребывания в ОРИТ и госпитализации у пациентов, находившихся на парентеральном питании с эмульсиями из соевого масла. В исследовании K. Mayer (2003) у пациентов с септическим шоком, получавших жировые эмульсии с ЛСТ-жирными кислотами, было выявлено достоверное нарастание лейкоцитоза и угнетение цитотоксической активности лейкоцитов, в то время как при использовании жировых эмульсий с ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами были отмечены прямо противоположные эффекты. Введение в состав жировых эмульсий как компонента нутритивной поддержки хирургических больных дериватов рыбьего жира с ω -3 жирными кислотами, по данным A. Heller (2006), имело своим следствием сокращение сроков пребывания пациентов в ОРИТ, снижение потребности в антибиотиках и снижение летальности. МСТ-жирные кислоты по сравнению с ЛСТ-жирными кислотами считаются относительно нейтральными в плане влияния на иммунитет. Тем не менее в ряде исследований было отмечено иммуномодулирующее действие среднецепочечных жирных кислот. Установлено, что жировые эмульсии с МСТ-жирными кислотами *ex vivo* увеличивают активность моноцитов, адгезивную способность нейтрофилов и их

дегрануляцию. В клинических исследованиях T. Grau (2003) было показано, что применение МСТ/ЛСТ-жировых эмульсий по сравнению с применением только соевых ЛСТ-жировых эмульсий у пациентов, перенесших лапаротомию, достоверно уменьшило число интраабдоминальных инфекционных осложнений. При изучении влияния жировых эмульсий, произведенных из оливкового масла и содержащих ω -9-мононенасыщенные жирные кислоты, M. Cury-Boaventura (2006) было показано их минимальное влияние на активацию нейтрофилов, фагоцитоз, процессы СРО и хемотаксис иммунокомпетентных клеток. Клинические исследования, проводившиеся A. Garcia-de-Lorenzo (2005) у пациентов с ожоговой болезнью, не показали значимых различий в длительности ИВЛ, пребывании в ОРИТ и сроках госпитализации у пациентов, получавших в составе парентерального питания жировые эмульсии из оливкового масла или жировые эмульсии с МСТ-жирными кислотами.

Отдельным свойством жирных кислот, непосредственно связанным с иммуногенностью, является их влияние на процессы системного воспаления. В работах последних десятилетий показано, что введение соевых жировых эмульсий, имея своим следствием выраженное повышение концентрации в плазме ω -6-полиненасыщенных жирных кислот и их метаболитов, прежде всего арахидоновой кислоты, приводит к увеличению продукции провоспалительных эйкозаноидов — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, что определяет освобождение дополнительных медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухолей (TNF- α). Более того, P. Calder (2003) установлено, что повышение концентрации TNF- α имеет место при введении соевых жировых эмульсий и не наблюдается при введении тех же эмульсий с МСТ-жирными кислотами.

В отличие от провоспалительного эффекта ω -6-полиненасыщенных жирных кислот для ω -3-полиненасыщенных жирных кислот — эйкозапентаеновой и декозагексаеновой, содержащихся в рыбьем жире, P. Singer (2008) и C. Serhan (2008) экспериментально было подтверждено выраженное противовоспалительное действие. Их противовоспалительный эффект определяется возможностью интеграции в фосфолипиды клеточных мембран с конкурентным снижением интенсивности метаболизма арахидоновой кислоты. При этом эйкозапентаеновая и декозагексаеновая кислоты становятся превалирующими субстратами для липооксигеназы, трансформируясь в эйкозаноиды с принципиально меньшей провоспалительной активностью. Действительно, у хирургических пациентов, получающих в рамках парентерального питания жировые эмульсии, в которых соевое масло частично замещено на рыбий жир (в соотношении 3:1), синтез лейкотриенов смещен от провоспалительных LTB₄ (синте-

зируемых из арахидоновой кислоты) к не обладающим провоспалительным эффектом LTB_5 (синтезируемых из эйкозапентаеновой кислоты). Следствием этого является достоверное снижение концентрации медиаторов воспаления IL-6 и TNF- α . У пациентов с абдоминальным сепсисом концентрация IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α , высвобождаемых из мононуклеарных лейкоцитов, по данным К. Mayer (2003) была достоверно выше при инфузии жировых эмульсий из соевого масла по сравнению со снижением концентрации указанных медиаторов более чем на 30% при инфузии жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами. Жировые эмульсии из оливкового масла в отношении их влияния на системное воспаление до настоящего времени изучены недостаточно. Тем не менее, существует теоретически обоснованное мнение об относительно меньшем влиянии олеиновой кислоты на продукцию медиаторов воспаления, чем ЛСТ-жировых эмульсий. При этом преclinical исследования A. Vucenstado (2006) показали, что жировые эмульсии из оливкового масла при септических состояниях не оказывают влияния на индуцированную липополисахаридами бактерий продукцию провоспалительных интерлейкинов и TNF- α . Это, в свою очередь, объясняет отсутствие различий в летальности и продолжительности пребывания в ОРИТ у пациентов, получавших жировые эмульсии из соевого или из оливкового масла.

В процессе анализа терапевтических эффектов ω -3 жирных кислот перманентно проводится сравнение их эффективности при парентеральном и пероральном введении. Исторически первые опыты по применению ω -3 жирных кислот были получены при их энтеральном назначении. Тем не менее последующие экспериментальные и клинические исследования парентеральных инфузий эмульсий из рыбьего жира показали, что энтеральный путь имеет значительное число негативных моментов. Так, F. Grimminger с соавт. (2008) в своем анализе указывают, что, например, терапевтический эффект при энтеральном назначении ω -3 жирных кислот наступает медленно, что делает такой путь введения неприменимым при острых заболеваниях. При использовании капсул с рыбьим жиром биодоступность молекул ω -3 жирных кислот ограничена, поскольку они попадают в системный кровоток только после прохождения кишечного барьера, организации в везикулы в виде триглицеридов и попадания в печень. В ходе данных трансформаций теряются свободные ω -3 жирные кислоты из-за процесса ремоделирования липидов. Следствием этого является ограниченная доступность свободных жирных кислот для интеграции в цитолемму как лейкоцитов, так и эндотелия сосудов и, соответственно, лимитирование их противовоспалительных эффектов. В отличие от этого, подчеркивают F. Grimminger с соавт. (2008), при внутривенной инфузии жирос-

вой эмульсии путь ремоделирования липидов в печени и кишечнике шунтируется, большое количество синтетических липидов активирует эндотелиальные липопротеинлипазы и вызывает перемещение этих ферментов из связанного с клеткой состояния в сосудистое русло. В результате резкого повышения концентрации свободных ω -3 жирных кислот в плазме становится возможным их свободное потребление клетками, рост концентрации в цитолемме и увеличение продукции метаболитов эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот.

В последние десятилетия предпринимаются попытки изучения влияния различных типов жировых эмульсий на процессы тромбообразования, поскольку как парентеральное питание с применением липидов, так и венозные тромбозы у оперированных пациентов являются соответственно составляющей частью и нередким спутником современной хирургической практики. В исследовании I. Elmadfa (1993) было показано, что введение жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами немедленно снижало интенсивность тромбоцитарной агрегации, возвращавшейся к нормальным значениям только через 24 часа, при этом время тромбоцитарной агрегации при инфузии эмульсий из рыбьего жира было достоверно меньше, чем при инфузии ЛСТ-эмульсий. В работе I. Porta (1993) отмечено, что у пациентов в критических состояниях достоверные различия в скорости тромбоцитарной агрегации при применении ЛСТ- или МСТ-жировых эмульсий отсутствуют.

Согласитесь, что даже короткий экскурс в историю исследований и применения жировых эмульсий в хирургической практике совершенно закономерно приводит к мысли о том, что в настоящее время липиды, как компонент парентерального питания, являют собой значительно большее, чем просто эффективный источник энергии. Жировые эмульсии, применяемые в качестве компонента парентеральной нутритивной поддержки у хирургических пациентов, оказывают целый ряд биологических эффектов, которые могут рассматриваться как положительные, так и отрицательные, в зависимости от конкретной категории пациентов. Большинство доступных в настоящее время жировых эмульсий обеспечивают пациента достаточным количеством ω -6 незаменимых жирных кислот, за исключением эмульсий, имеющих в своем составе ω -9 жирные кислоты. В связи с реально возможным возникновением дефицита незаменимых жирных кислот вопрос целесообразности применения жировых эмульсий, содержащих оливковое масло, в обычной клинической практике парентерального питания остается открытым. По этой же причине ω -3 жирные кислоты в чистом виде могут быть использованы либо в качестве фармакологического агента, либо как составная часть многокомпонентных жировых эмульсий. С другой стороны, как было указано выше, современные рекомен-

дации по использованию жировых эмульсий у пациентов хирургического профиля с явлениями системной воспалительной реакции (обширные оперативные вмешательства, политравма, ожоги, сепсис) считают невозможным изолированное применение жировых эмульсий I поколения, произведенных только из соевого масла и содержащих исключительно ЛСТ-жирные кислоты. В настоящее время принято считать, что линолевая и α -линоленовая кислоты в жировых эмульсиях должны быть частично замещены МСТ-жирными кислотами, мононенасыщенными жирными кислотами кокосового масла (II поколение), а также эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами рыбьего жира (III поколение).

Особый интерес, проявляемый в последние годы к применению жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами в качестве компонента парентерального питания у хирургических больных, отнюдь не случаен. Потенциальные преимущества использования ω -3 жирных кислот в различных областях клинической медицины были описаны еще в 1980 году N. Kromann и A. Green. Авторы указывали на способность данного типа жирных кислот препятствовать возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца и, что более важно в аспекте обсуждаемой проблемы, оказывать выраженный противовоспалительный эффект. В 2001 году D. Kelley с соавт., проведя мета-анализ нескольких исследований, посвященных нутритивной поддержке пациентов в критических состояниях, пришли к выводу о том, что дополнение энтерального питания производными рыбьего жира оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в достоверном снижении числа инфекционных осложнений и снижении летальности. Эмпирически выявленные позитивные свойства ω -3 жирных кислот нашли свое подтверждение при проведенных *in vitro* и *in vivo* иммунологических исследованиях. K. Paul (1997) и M. Anderson (2002) описали снижение T- и B-клеточной активности, уменьшение лимфоцитарной пролиферации с ослаблением биосинтеза IL-2 и соответствующим уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α и IL-1 β , в присутствии ω -3 жирных кислот.

Одними из первых, кто высказался за рутинное применение жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами в периоперационном периоде, была исследовательская группа во главе с E. Tsekos (2004). При использовании в пред- и послеоперационном периоде в качестве компонента нутритивной поддержки жировой эмульсии Liporplus у пациентов, подвергнутых оперативным вмешательствам большого объема, авторы отметили снижение послеоперационной летальности с 15% до 3% и продолжительности госпитализации с 29 до 22 дней по сравнению со стандартным вариантом парентерального питания без ω -3

жирных кислот. Яркой иллюстрацией преимуществ применения ω -3 жирных кислот у хирургических больных служит проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения жировой эмульсии Lipoplus у оперированных больных, проведенное в 2007 году M. Wichmann. В исследовании участвовали 256 пациентов, более 70% из которых были оперированы по поводу злокачественных новообразований. 36% пациентов были подвергнуты расширенным оперативным вмешательствам. Все пациенты, начиная с первых суток послеоперационного периода, получали в составе парентерального питания жировые эмульсии в дозировке 0,7 г/кг липидов (1–2 сутки) и 1,4 г/кг липидов (3–5 сутки). При этом 127 пациентов в качестве жировой эмульсии получали Lipoplus, 129 пациентов получали Intralipid. При сопоставлении результатов лечения обеих групп было установлено трехкратное снижение летальности, а также снижение длительности госпитализации на 21% в группе пациентов, получавших Lipoplus. Кроме того, следствием применения Lipoplus явилось двукратное уменьшение числа пациентов с признаками выраженной ССБР, двукратное уменьшение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почти пятикратное уменьшение частоты послеоперационной пневмонии по сравнению с применением Intralipid. При исследовании иммунного статуса пациентов на 6 сутки послеоперационного периода в группе пациентов, получавших Lipoplus, был выявлен достоверно более высокий уровень противовоспалительных лейкотриенов LTB_5 с их изомерами и большее значение индекса LTB_5/LTB_4 . Применение Lipoplus сопровождалось значимым увеличением уровня α -токоферола и ростом соотношения «эйкозапентаеновая кислота/арахидоновая кислота» в плазме крови. Полученные данные позволили заключить, что жировая эмульсия с ω -3 жирными кислотами Lipoplus, способствующая ускоренной реабилитации хирургических пациентов и снижающая реакции системного воспаления, может быть вариантом выбора в качестве компонента парентеральной нутритивной поддержки после обширных оперативных вмешательств.

Говоря о применении жировых эмульсий в качестве компонента парентерального питания у хирургических больных, следует подчеркнуть, что сама по себе европейская концепция парентерального питания предполагает необходимость строгого соблюдения целого ряда правил, позволяющих обеспечивать (но не гарантировать) эффективность и безопасность нутритивной поддержки:

- углеводы и липиды должны вводиться синхронно с аминокислотами;
- скорость инфузии жировых эмульсий не должна превышать 10% – 100 мл/час и 20% – 50 мл/час;

- растворы (эмульсии) с концентрацией 10–20% и осмолярностью > 950 мОсм/л вводятся только в центральную вену;
- система для парентерального питания меняется ежедневно;
- при полном парентеральном питании обязательна глюкоза.

Очевидно, что при проведении многокомпонентного (или, как его еще называют – модульного) питания и в ОРИТ, и, особенно, в хирургическом отделении существуют объективные трудности, а именно: сложность расчета (*мл – кг – % – ... – ...*) количества растворов и скорости введения, необходимость одновременной инфузии трех компонентов с адекватной скоростью и через один венозный доступ, сложность компоновки системы для инфузии. Следствием перечисленных трудностей могут быть как возможные несоответствия и дефицит компонентов питательной смеси, а также нарушение асептики, так и априорно негативное отношение врачей и среднего медперсонала к самой идее проведения парентерального питания в хирургическом отделении (рис. 41).

Новые возможности применения жировых эмульсий в практической хирургии открыло появление концепции парентерального питания «всё в одном». Технология «всё в одном» была впервые разработана С. Solasson с соавторами еще в 1974 году. Использование двух- и трехкомпонентных мешков для парентерального питания, где уже подобраны необходимые количества и метаболически верные соотношения аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов, показало целый ряд принципиальных преимуществ перед использованием изолированной инфузии макронутриентов: высокая технологичность, удобство и простота применения, одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов; оптимально сбалансированный состав макронутри-



Рис. 41. Модульное питание в хирургическом отделении: «новогодняя елка», так нелюбимая медсестрами (а), «анти-асептические» импровизации в соединении компонентов у единого венозного доступа



Рис. 42. Проведение дополнительного (наряду с энтеральным зондовым) парентерального питания инфузионной трехкомпонентной системой Nutriflex lipid; скорость инфузии контролируется с помощью дозатора Exadrop

ентов; снижение риска инфекционных осложнений; возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины/микроэлементы). При использовании технологии «всё в одном» врачу не нужно специально рассчитывать соотношение вводимых аминокислот и энергии, соотношение глюкозы и жиров. Именно данное обстоятельство сделало парентеральное питание для пациентов хирургических отделений не «теоретически возможным», а практически осуществимым (рис. 42).

В настоящее время реализация программы нутритивной поддержки «всё в одном» принципиально возмож-

на в двух вариантах: системы «два в одном», содержащие раствор аминокислот с электролитами и раствор глюкозы, и системы «три в одном», содержащие раствор аминокислот с электролитами, раствор глюкозы и жировую эмульсию. В российской клинической практике используются трехкомпонентные системы для парентерального питания Kabiven, Oliclinomel, SMOF Kabiven, Nutriflex lipid. В то время как первые два препарата содержат в своем составе ЛСТ-жировые эмульсии, в случае Nutriflex lipid—это Lipofundin МСТ/ЛСТ. Помимо этого, Nutriflex lipid имеет оптимальный физиологический баланс белков, небелковых калорий, жидкости, включает наиболее полный аминокислотный состав для удовлетворения потребностей в белке, содержит глутаминовую кислоту, сбалансированное содержание глюкозы предупреждает развитие гипергликемии, содержит цинк для активации процесса заживления ран, удовлетворяет основную потребность в электролитах. Описанные свойства Nutriflex lipid предоставляют врачу возможность относительно простого в техническом отношении и в то же время адекватного по количеству и качеству доставляемых питательных субстратов решения проблемы нутритивной поддержки. Разнообразие предлагаемых решений по концентрации и объему трехкомпонентных контейнеров, таких как Nutriflex 40/80 lipid, Nutriflex 48/150 lipid и Nutriflex 70/180 lipid объемом 1250 и 1875 мл, позволяет удовлетворить потребности практически всех пациентов в самых различных клинических ситуациях, поскольку, как показывает клиническая практика, не менее 80% пациентов могут быть обеспечены парентеральным питанием с помощью систем «всё в одном».

Глава 2. Ω -3 жирные кислоты как компонент иммуно-нутривной поддержки в хирургической клинике

Как уже указывалось выше, инфузии жировых эмульсий, содержащих ω -3 жирные кислоты, в настоящее время рассматриваются не только и, очевидно, не столько как компонент парентерального питания. Данный тип жировых эмульсий является в настоящее время неотъемлемой частью стратегии иммунонутривной поддержки у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР). Не будет преувеличением утверждение о том, что именно данная категория больных является наиболее проблематичной в хирургических клиниках различного профиля. Это пациенты, поступающие с уже имеющимся ССВР на фоне обширного некротического (панкреонекроз) или инфекционного процесса (распространенный перитонит), пациенты с политравмой и обширными ожогами (рис. 43), а также пациенты с развившимися в послеоперационном периоде гнойно-септическими осложнениями. Доказанные иммуномодулирующие свойства ω -3 жирных кислот послужили закономерной предпосылкой к исследованию их протективного действия именно у хирургических пациентов и прежде всего — у пациентов с сепсисом.

По классическому на сегодняшний день определению R. Bone (1997) сепсис определяется как «системный воспалительный ответ, который возник во время инфекционного процесса». При этом под самим ССВР подразумевается неконтролируемый воспалительный ответ с генерализованным повреждением тканевых структур, обусловленный чрезмерной продукцией провоспалительных медиаторов, прежде всего — фактора некроза опухолей TNF- α , интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-8. В 1998 году M. Vervolet высказал суждение о том, что «эти медиаторы (в том числе и провоспалительные цитокины) в значительной

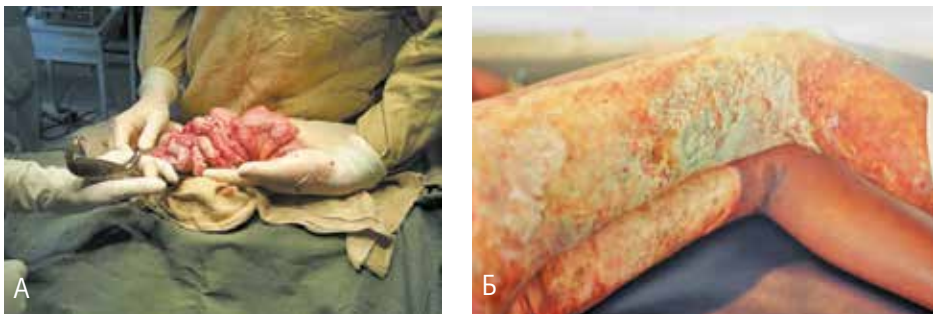


Рис. 43. Распространенный перитонит (а) и обширные инфицированные ожоги (б) — типичные примеры септических состояний с выраженным ССВР

степени, если не полностью, ответственны за клинические проявления и симптомы септического состояния в ответ на бактериальную инфекцию» (рис. 44). И действительно, исследованиями последнего десятилетия XX века было показано, что у пациентов с сепсисом были достоверно увеличены концентрации циркулирующих TNF- α , TNF-рецепторов 1, IL-1 β , антагонистов к рецепторам IL-1, IL-6, NFB. Причем высокие концентрации провоспалительных цитокинов четко коррелировали с высокой вероятностью летальных исходов.

Экспериментальные исследования на животных подтвердили факт чрезмерного повышения уровня провоспалительных цитокинов в ответ на введение в системный кровоток бактериальных эндотоксинов. Ранними исследованиями R. Beutler с соавт. (1985), H. Alexander с соавт. (1991) и A. Marchant с соавт. (1994) было установлено увеличение выживаемости подопытных животных в модели сепсиса при введении им антицитокиновых иммуноглобулинов, антагонистов к рецепторам цитокинов и противовоспалительных цитокинов (например, IL-10). Однако, одновременно с этим исследования M. Eskandari с соавт. (1992), S. Opal с соавт. (1996) и C. Fisher с соавт. (1996) показали, что далеко не у всех септических пациентов отмечалось увеличение концентрации TNF- α или IL-1 β . Более того, было выявлено, что блокирование TNF- α как в эксперименте, так и в клинических исследованиях значительно ухудшало выживаемость при сепсисе.

Известно, что само по себе септическое состояние ассоциируется с более или менее выраженной иммуносупрессией: увеличивается концентрация IL-10 и IL-4, снижается продукция Т-хелперами интерферона- γ , экспрессия моноци-



Рис. 44. Метаболические следствия синтеза провоспалительных цитокинов

тами HLA, пролиферативная и секреторная активность Т-лимфоцитов. Весьма распространена точка зрения, согласно которой сепсис начинается с фазы гипервоспаления, что проявляется развитием ССВР. Затем воспалительная реакция ограничивается компенсаторной противовоспалительной системой (Counter Anti-inflammatory Response System), что может выражаться в состоянии иммуносупрессии. В то же время существует аргументированное мнение о том, что активность про- и противовоспалительной систем развивается синхронно. В этой связи очевидно, что как неконтролируемая гиперактивация продукции провоспалительных цитокинов, так и их полная инактивация в равной степени определяют критическое нарушение гомеостаза и гибель организма. В первом случае чрезмерно выраженный ССВР обуславливает повреждение эндотелия, системную гипоперфузию и полиорганную недостаточность. Во втором случае дополнительная внешняя стимуляция компенсаторной противовоспалительной системы приводит к иммуносупрессии и закономерному развитию не имеющей тенденции к отграничению экзо- и эндогенной инфекции. Баланс медиаторов SIRS – CARS весьма неустойчив и зависит от целого ряда факторов: распространенности и зоны первичного повреждения, выраженности контаминации и патогенности микрофлоры, индивидуальных различий в продукции провоспалительных цитокинов, чувствительности тканей к их повреждающему действию, а также к ингибированию их активности.

Очевидно, что прямое воздействие на систему про- и противовоспалительных цитокинов в клинике лимитируется не столько сложностью, сколько потенциальными рисками непрогнозируемости и неконтролируемости результатов такого воздействия. Вследствие этого в последнее десятилетие акценты во многих исследованиях стали смещаться в сторону изучения активности и эффектов других медиаторов воспаления: производных арахидоновой кислоты, продуктов свободно-радикального окисления, оксида азота. При этом применение в качестве иммуномодуляторов жировых эмульсий, содержащих ω -3 жирные кислоты, определялось не эмпирическим, а теоретически обоснованным положением о возможности замещения в клеточных мембранах арахидоновой кислоты и ее провоспалительных производных на эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты и соответствующие противовоспалительные продукты их метаболизма. Последующие экспериментальные и клинические исследования показали, что введение биологическим объектам жировых эмульсий, содержащих рыбий жир, сопровождалось снижением у них концентрации провоспалительных тромбоксана TxB_2 и лейкотриена LTC_4 и одновременным повышением концентрации противовоспалительных тромбоксана TxB_3 , лейкотриена LTC_5 и простагландинов PgA_1 , PgD_2 , $\text{PgF}_2\alpha$ (рис. 45, табл. 21).



Рис. 45. Иммуномодулирующее действие ω-3 жирных кислот, основанное на изменении синтеза эйкозаноидов

По данным I. Breil с соавторами (1996) замещение эмульсий из соевого масла на эмульсии из рыбьего жира в ходе инфузионной терапии приводило к 50% снижению концентрации LTC₄ с синхронным возрастанием на ту же величину концентрации LTC₅. S.Sane (2000) в ходе клинико-экспериментальных исследований доказал, что значимое улучшение функции жизненно важных органов и систем у оперированных пациентов, отмечаемое при инфузии эмульсий с ω-3 жирными кислотами, определяется снижением провоспалительных эйкозаноидов (PgE₂, TxB₂, 6-кето-PgF_{1α}) и цитокинов. Другой причиной иммуномодулирующей активности ω-3 жирных кислот является воздействие на Т-клеточное звено иммунитета. В 2002 году P.Calder показал, что именно данный механизм служит основой повышения толерантности организма к эндотоксинам бактерий.

Таблица 21. Суммарные эффекты инфузии ω-3 жирных кислот на фоне введения бактериального эндотоксина в биологическом эксперименте (по M. Murray и S. Sane, 2000)

Реакция на бактериальные эндотоксины	Ответ на инфузию ω-3 жирных кислот
Гипертермия	Снижение (нивелирование)
Анорексия	Снижение (нивелирование)
Снижение веса	Стабилизация массы тела
Ацидоз	Нормализация КЩС
Гипотензия	Нормализация АД
Сердечная недостаточность	Снижение (нивелирование)
Дыхательная недостаточность	Снижение (нивелирование)
Отек легких	Купирование
Гибель	Предотвращение

Клинические исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали выраженный позитивный эффект применения жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами у больных с хирургическим сепсисом. В работе I. Grecu с соавт. (2003) приводятся данные о том, что целенаправленное применение эмульсий с производными рыбьего жира у пациентов, оперированных по поводу распространенных гнойных процессов и отвечающих критериям сепсиса, обусловило снижение количества повторных операций, уменьшение длительности нахождения в ОРИТ и продолжительности госпитализации. Подобные результаты не были отмечены при использовании соевых эмульсий. Авторами было отмечено, что введение жировых эмульсий с содержанием ω -3 жирных кислот не менее 30% от всех липидов и продолжительностью более 5 суток приводит к снижению концентрации С-реактивного белка у пациентов с абдоминальным сепсисом на 88%.

K. Mayer с соавторами (2003), также констатируя улучшение исходов лечения больных с абдоминальным сепсисом при использовании эмульсий с ω -3 жирными кислотами, приводит наблюдения за некоторыми позитивными иммунологическими девиациями. А именно: инфузия эмульсий с дериватами рыбьего жира в течение 5–10 суток определяла снижение числа лейкоцитов периферической крови и концентрации С-реактивного белка, увеличение продукции лейкотриена LTB_5 , стимулирующего нейтрофилы. При этом, в отличие от соевых эмульсий, инфузии эмульсий с ω -3 жирными кислотами не способствовали увеличению концентрации провоспалительных медиаторов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8.

В исследование A. Heller с соавт. (2006) были включены 268 пациентов с абдоминальным сепсисом. Все пациенты получали только эмульсии с ω -3 жирными кислотами, однако дозировка вводимых липидов различалась. Было установлено, что частота прогрессирования сепсиса, длительность нахождения в ОРИТ и продолжительность госпитализации были достоверно меньше у больных, получавших жировые эмульсии с количеством рыбьего жира > 0,5 г на килограмм массы тела в сутки, по сравнению с больными, получавшими те же эмульсии, но в меньшей дозировке. Достоверное снижение летальности было отмечено у пациентов, получавших эмульсии с количеством рыбьего жира > 1 г на килограмм массы тела в сутки. По мнению авторов исследования, включение в программу ведения пациентов с хирургическим сепсисом эмульсий с ω -3 жирными кислотами в адекватной дозировке способно принципиально улучшить результаты лечения и поэтому должно являться обязательным.

Вполне очевидно, что наличие синдрома системной воспалительной реакции у хирургических больных констатируется не только при развитии септи-



Рис. 46. Синдром системной воспалительной реакции после оперативных вмешательств

ческого состояния. ССВР является неизбежным спутником и неотъемлемой составной частью патогенеза любого обширного травматического повреждения, в том числе и операционной травмы (см. рис. 46).

Оперативные вмешательства большого объема (см. табл. 22) закономерно вызывают и/или усиливают системный воспалительный ответ, что увеличивает риск послеоперационных осложнений, нередко связанных с развитием органной и полиорганной недостаточности (ПОН). ПОН в свою очередь является следствием гиперпродукции провоспалительных медиаторов, ишемическо-реперфузионного повреждения тканей, которые на фоне состояния гиперкатаболизма приводят к системной органной дисфункции. В этой связи проведенное оперативное вмешательство большого объема априорно требует контроля над балансом про- и противовоспалительной системы. В настоящее время не подвергается сомнению утверждение о том, что именно поддержание необходимого уровня активности иммунной системы с предотвращением как гиперовоспаления, так и иммуносупрессии (в том числе и методами иммунонутритивной поддержки) способно принципиально улучшить непосредственные результаты оперативных вмешательств.

Таблица 22. Классификация оперативных вмешательств по объему

Объем оперативного вмешательства	Характеристика	Примеры
Большой	Расширенные полостные операции, операции на крупных сосудах, суставах, позвоночнике Ингаляционный наркоз или комбинированное обезболивание; искусственное кровообращение, гипотермия; гемотрансфузии	Гастрэктомия Резекция поджелудочной железы Пулмонэктомия Протезирование аорты Операции на открытом сердце Эндопротезирование тазобедренного сустава
Средний	Полостные операции, ограниченные одной анатомической областью, операции на периферических сосудах, остеосинтез, ушивание перфораций трубчатых структур Ингаляционный наркоз или регионарная анестезия	Холецистэктомия Аппендэктомия Лапароскопическая герниопластика Бедренно-подколенное шунтирование Дистальная резекция желудка по поводу пептической язвы Остеосинтез длинных трубчатых костей
Малый	Операции на покровных тканях и поверхностных мышечно-фасциальных структурах, открытая биопсия Регионарная анестезия или местная анестезия	Удаление липомы, атеромы Грыжесечение Медицинский аборт Геморроидэктомия

Влияние содержащих ω -3 жирные кислоты жировых эмульсий на особенности изменений общего состояния и клинко-лабораторных показателей у оперированных больных, а также на само течение послеоперационного периода изучалось достаточно давно. Еще в 1991 году S. Meydani с соавт. показали, что инфузии эмульсий из рыбьего жира в течение 5 суток послеоперационного периода у пациентов, перенесших вмешательства на пищеварительном тракте, изменяют композицию жирных кислот в мембране лейкоцитов, выраженно повышая в ней долю эйкозапентаеновой кислоты. Логично было предположить, что это повлечет за собой изменение профиля эйкозаноидов — производных арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот. Действительно, B. Morlion с соавт. (1996), P. Wachtler с соавт. (1997) и I. Keibel с соавт. (2002) показали, что инфузия эмульсий из рыбьего жира непосредственно после оперативных вмешательств сопровождалась снижением в лейкоцитах производных арахидоновой кислоты — лейкотриенов LTB_4 , LTC_4 и тромбоксана TXA_2 при одновременном повышении уровня производных эйкозапентаеновой кислоты — лейкотриенов LTB_5 и LTC_5 .

Еще одним свойством ω -3 жирных кислот, определяющим их иммунонутритивный эффект, является способность оказывать модулирующее действие на метаболизм аргинина. Влияние аргинина на течение послеоперационного периода изучается достаточно давно. На сегодняшний день установлено, что обширная операционная травма определяет возникновение дефицита аргинина, что влечет за собой иммуносупрессивное состояние и достоверно увеличивает риск инфекционных осложнений. P. Marik с соавт. (2010) приводят данные о том, что операционная травма вызывает снижение количества циркулирующего аргинина вследствие увеличения активности аргиназы. V. Mizock с соавт. (2010) указывают, что дефицит аргинина возникает уже на ранних стадиях сепсиса и усугубляется при его прогрессировании. В мета-анализе J. Drover с соавт. (2011) приводятся свидетельства того, что дополнительное введение аргинина ассоциируется со снижением числа инфекционных осложнений после различных типов оперативных вмешательств и уменьшением продолжительности госпитализации. В уже упомянутом исследовании P. Marik с соавт. (2010) отмечается, что параллельные введению аргинина инфузии ω -3 жирных кислот уменьшают активность аргиназы-1 — фермента, определяющего биодegradацию аргинина. Соответственно нормализация уровня аргинина может и должна достигаться не столько его экзогенным введением (что чревато чрезмерным повышением его концентрации с последующими негативными девиациями иммунитета), сколько снижением активности аргиназы-1, что возможно при инфузии эмульсий с дериватами рыбьего жира (рис. 47).

В последующих клинических исследованиях авторы сосредоточили свое внимание на установлении связи между применением жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами и особенностями течения послеоперационного

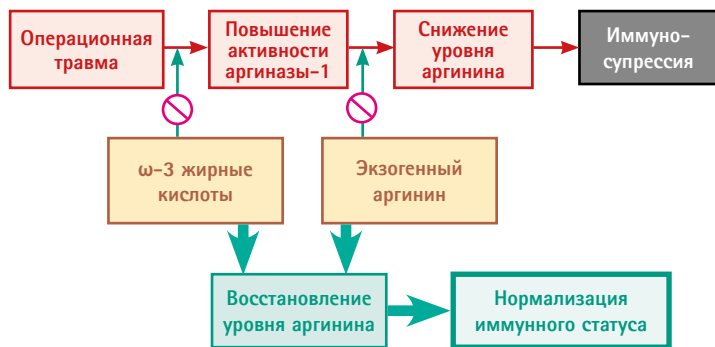


Рис. 47. Один из иммунонутритивных эффектов ω -3 жирных кислот у оперированных пациентов: нормализация уровня аргинина

периода. Прежде всего, при инфузиях эмульсий из рыбьего жира не было выявлено негативного клинически значимого влияния на иммунную систему оперированных пациентов. Более того, в исследовании G. Weiss с соавт. (2002) были проанализированы формальные результаты оперативного лечения на фоне инфузий изучаемых жировых эмульсий, такие как продолжительность госпитализации, показывающие клиническую эффективность применения ω -3 жирных кислот. В данной работе пациенты с абдоминальной хирургической патологией получали липиды в виде эмульсии из рыбьего жира в количестве 10 г/сут. Первая инфузия проводилась накануне операции, последующие инфузии — в первые 5 суток послеоперационного периода. На 4 и 5 сутки пациенты дополнительно получали 50 г липидов в составе ЛСТ-жировых эмульсий. При сравнении с группой пациентов, получавших в составе парентерального питания только ЛСТ-жировые эмульсии, достоверных различий в числе инфекционных осложнений выявлено не было. Однако, имелось достоверное снижение продолжительности нахождения в ОРИТ и длительности госпитализации у пациентов, получавших эмульсии из рыбьего жира.

E. Tsekos с соавт. (2004) также сообщили о значительном снижении длительности госпитализации и повторных переводах из общехирургического отделения в ОРИТ (очевидно, вследствие системных осложнений) у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств на фоне парентеральной нутритивной поддержки с включением ω -3 жирных кислот. Авторы, подчеркивая вышеуказанными данными значимость преимуществ применения эмульсий, содержащих в своем составе дериваты рыбьего жира, у оперированных больных отмечали помимо этого достоверное уменьшение длительности ИВЛ и, что самое главное, снижение уровня послеоперационной летальности. В исследовании A. Heller (2004) было показано, что при пятисуточной инфузии эмульсий, содержащих 20% дериватов рыбьего жира, у пациентов после расширенных операций на пищеварительном тракте лабораторные параметры функций печени и поджелудочной железы нормализовались достоверно быстрее, чем при введении ЛСТ-жировых эмульсий. При этом было отмечено, что у пациентов с объективно высоким риском развития септических состояний продолжительность пребывания в ОРИТ оказалась принципиально меньше на фоне нутритивной поддержки с ω -3 жирными кислотами. Эти же авторы в исследовании 2006 года отметили, что введение дериватов рыбьего жира в количестве 0,11 г/кг/сут в течение 3 дней не влияет на основные показатели послеоперационного периода. При увеличении дозировки до 0,15 г/кг/сут имели место снижение длительности нахождения пациентов в ОРИТ и продолжительности госпитализации. I. Keibel с соавторами (2002) пришли

к выводу о том, что инфузия оперированным пациентам эмульсий в течение 5 суток послеоперационного периода определяет тенденцию к снижению числа гнойно-септических осложнений, длительности нахождения в ОРИТ и продолжительности госпитализации и, что более важно, к снижению послеоперационной летальности. M. Wichmann с соавт. (2004), используя для парентерального питания у оперированных пациентов исключительно эмульсию Lipoplus, отметили значительное снижение продолжительности госпитализации и послеоперационной летальности. В 2010 году группой авторов во главе с C. Wei при мета-анализе 6 клинических исследований, посвященных применению эмульсий с дериватами рыбьего жира у оперированных пациентов, отмечалось, что инфузия этих эмульсий сопровождается снижением числа послеоперационных инфекционных осложнений, длительности нахождения в ОРИТ (более чем на 2 суток) и продолжительности госпитализации.

Данные исследования весьма интересны и, очевидно, весьма убедительны. Однако, как справедливо замечает J. Geert (2007), в них недостаточно подробно (или нарочито скромно вследствие «не полного соответствия» догмам доказательности) описаны многие важные нюансы, иллюстрирующие влияния ω -3 жирных кислот на метаболизм и соответствующие изменения клинического статуса пациентов в послеоперационном периоде. Тем не менее, проведенные исследования достаточно убедительно показывают те преимущества, основой которых является всего лишь дополнение парентерального питания пациентов в периоперационном периоде эмульсиями с дериватами рыбьего жира. J. Geert склонен полагать, что основой этих преимуществ являются описанные в вышеуказанных работах процессы инкорпорирования длинноцепочечных полиненасыщенных ω -3 жирных кислот в мембраны лейкоцитов и клеток других тканей. При этом, как и предполагалось ранее, индуцированная ω -3 жирными кислотами иммуномодуляция играет ключевую роль в возникновении позитивных эффектов их применения. Так, P. Wachtler с соавт. (1997) показали, что на фоне пятисуточного применения жировых эмульсий с дериватами рыбьего жира на 6–10 сутки инфузии концентрация α -TNF, IL-6 в плазме пациентов оказалась достоверно ниже, чем при приеме МСТ/ЛСТ-жировых эмульсий. В уже упомянутом исследовании G. Weiss с соавт. (2002), инфузии дериватов рыбьего жира начинали накануне оперативного вмешательства на толстой кишке. При этом на 5 сутки послеоперационного периода было установлено снижение стимулированной бактериальными эндотоксинами продукции α -TNF и интерлейкинов IL-6. В работе P. Schauder с соавт. (2002) при сравнении влияния на иммунитет оперированных пациентов инфузий ЛСТ-жировых эмульсий и эмульсий, содержащих ω -3 жирные кислоты, про-

демонстрировано, что различий в количестве популяций циркулирующих лимфоцитов, как и в интенсивности пролиферации Т-лимфоцитов, в пред- и в послеоперационном периоде нет. При этом продукция интерлейкинов IL-2 и интерферонов оказывалась достоверно выше в группе пациентов, получавших эмульсии с ω -3 жирными кислотами. Исследование, проведенное в 2012 году группой авторов во главе с Y. Nan, показало, что использование жировых эмульсий с дериватами рыбьего жира в противоположность МСТ/ЛСТ жировым эмульсиям имело своим следствием достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме. Отмечалось снижение концентрации IL-1 и IL-8, интерферона- γ на 4 сутки послеоперационного периода, а также IL-1, IL-8, интерферона- γ , IL-6, TNF- α на 7 сутки послеоперационного периода. Помимо этого у пациентов, получавших ω -3 жирные кислоты, было выявлено снижение частоты печеночной дисфункции на 17% и числа послеоперационных инфекционных осложнений на 14%.

По мнению авторов всех приведенных выше исследований, включение в программу нутритивной поддержки у пациентов, подвергнутых оперативным вмешательствам на пищеварительном тракте, жировых эмульсий с производными рыбьего жира позволяет контролировать продукцию провоспалительных эйкозаноидов и цитокинов, что в свою очередь является профилактикой индуцированного операционной травмой снижения антигенпрезентирующей клеточной активности и продукции цитокинов Т-лимфоцитами.

В качестве обзора, резюмирующего клинический опыт применения эмульсий с ω -3 жирными кислотами у оперированных пациентов, авторы считают необходимым привести анализ 505 сообщений о проведенных по различному дизайну исследованиях, представленный в 2010 году Bo Chen. В данном мета-анализе, включавшем 892 пациента, изучались корреляции между инфузией эмульсий с производными рыбьего жира оперированным больным и особенностями течения и результатами ближайшего послеоперационного периода. Все пациенты были подвергнуты оперативным вмешательствам большого объема, более половины из которых выполнялись по поводу злокачественных новообразований. Продолжительность инфузий варьировала от 5 до 7 суток послеоперационного периода. Доза вводимых ω -3 жирных кислот составила 0,07–0,225 г/кг/сут. Побочных реакций и осложнений при инфузии изучавшихся препаратов не было ни у одного пациента, что дало основание авторам сделать заключение о безопасности данного типа жировых эмульсий. Проведенный мета-анализ позволил сделать выводы об обусловленном именно ω -3 жирными кислотами достоверном уменьшении длительности госпитализации (WMD – 2,98; 95% CI) и продолжительности пребывания в ОПИТ (WMD – 1,8;

95% CI), снижении числа послеоперационных инфекционных осложнений (OR — 0,56; 95% CI). Установлено, что инфузии эмульсий с производными рыбьего жира определяли снижение активности АсАТ (WMD — 8,73; 95% CI), АлАТ (WMD — 7,61; 95% CI) и, напротив, увеличивали плазменную концентрацию α -токоферола (WMD — 15,44; 95% CI). При этом изменений уровня билирубина и триглицеридов в плазме выявлено не было. Данные факты говорят с одной стороны об отсутствии гепатотоксического эффекта данного типа жировых эмульсий, а с другой стороны — об их гепатопротективном действии в условиях ССВР. Вполне закономерно было установлено повышение плазменной концентрации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, существенного изменения концентрации арахидоновой кислоты в плазме выявлено не было. Несмотря на констатируемые во многих исследованиях тенденции к снижению послеоперационной летальности, формальной статистически достоверной разницы в летальности у больных без применения и с применением ω -3 жирных кислот авторы установить не смогли (OR 0,53–3,8).

В 2011 году группой авторов во главе с J. Gao были представлены данные об экономической эффективности применения липидных эмульсий с ω -3 жирными кислотами у пациентов, перенесших обширные оперативные вмешательства и у аналогичной группы пациентов с установленным наличием ССВР. Применение эмульсий с производными рыбьего жира достоверно снизило частоту инфекционных осложнений, повторных операций, длительность госпитализации и пребывания в ОРИТ. При этом уменьшение числа повторных операций у больных без явлений ССВР позволило снизить затраты на лечение одного пациента на \$17, уменьшение числа инфекционных осложнений привело к снижению затрат на \$26 и, наконец, уменьшение летальности определило снижение затрат на \$14. В сходных ситуациях, но уже у пациентов с ССВР экономия выглядела более впечатляющей — \$107, \$45 и \$35 на лечение одного больного соответственно.

Обширные травматические повреждения, затрагивающие изолированно или совместно структуры опорно-двигательного аппарата, внутренние органы и покровные ткани, закономерно определяют возникновение выраженных метаболических изменений, способствующих развитию системной иммуносупрессии, септических осложнений и органной недостаточности. Посттравматический (в том числе и послеожоговый) метаболизм, инициированный активацией симпато-адреналовой системы, в своем развитии характеризуется состоянием гиперметаболизма с резким повышением энергопотребления, белковым катаболизмом, гипергликемией, связанной с активацией процессов глюконеогенеза, инсулинорезистентностью, снижением толерант-

ности к глюкозе и высокой концентрацией инсулина плазмы (так называемый «травматический диабет»).

Наряду с гиперметаболическим состоянием обширное травматическое повреждение тканей посредством массивного высвобождения провоспалительных цитокинов и системы комплемента запускает каскад ССВР. Экзогенная контаминация и/или бактериальная транслокация, обусловленная гемоперфузионными нарушениями при травматическом, геморрагическом и ожоговом шоке, в еще большей степени усиливает метаболические нарушения и системное воспаление. Работы L. Plank (1999), G. Lavery (2000) и K. Trayer (2003) показали, что посттравматические осложнения имеют в своей основе именно гиперметаболические процессы и связанные с ними гипергликемию, лактацидоз и иммуносупрессию. В этой связи, аналогично нутритивной поддержке в послеоперационном периоде, нутритивная поддержка у пациентов с политравмой и обширными ожогами должна обеспечивать компенсацию энергетических потребностей без усиления гипергликемии, нивелировать дефицит белка и контролировать баланс про- и противовоспалительной активности. При ожоговой болезни потребности организма обожженных в энергии возрастают соответственно на 50% (при ожогах 10–20% поверхности тела), на 100% (при ожогах 20–40%) и на 150% (при ожогах площадью более 40%). Таким образом, потребности организма обожженных в энергии могут достигать 4000–5000 ккал/сут.

Очевидно, что компенсация энергопотребностей у пациентов с травматическими повреждениями должна достигаться инфузиями жировых эмульсий: доля липидов в небелковой энергии должна составлять не менее 50%, их количество — 2–3 г/кг/сут. Однако также очевидно и то, что только энергообеспечение не в состоянии решить всех метаболических проблем, обусловленных повреждением: у данного контингента больных необходимо целенаправленное проведение иммунонутритивной поддержки. Тем более, что процессы гиперметаболизма и ССВР являются звеньями одной патологической цепи. N. Ward (2010) отметил, что гиперпродукция цитокинов, включая TNF- α , IL-1 и IL-6, играет существенную роль в пролонгации гиперметаболического состояния.

К сожалению, в настоящее время работы по иммунонутритивной поддержке у пациентов с травматическими повреждениями крайне немногочисленны и касаются по большей части опыта применения препаратов глутамина. Тем не менее, в ряде исследований показана позитивная роль жировых эмульсий у пациентов с политравмой, в том числе и как компонента Immunonutrition. Еще в 1995 году F. Battistella установил, что введение в программу парентерального питания жировых эмульсий (тогда речь шла лишь о ЛСТ-эмульсиях)

достоверно снижает длительность ИВЛ, срок нахождения в ОРИТ, длительность госпитализации и улучшает выживаемость при политравме за счет уменьшения числа инфекционных осложнений, в том числе пневмонии и сепсиса. В 2005 году G. Huschak опубликовал отчет уже о сравнении результатов применения у пациентов с политравмой ЛСТ или МСТ/ЛСТ (Lipofundin) жировых эмульсий. Автор отметил почти двукратное снижение длительности ИВЛ и продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ на фоне инфузии Lipofundin МСТ/ЛСТ. Применяя те же МСТ/ЛСТ жировые эмульсии у больных с обширными ожогами, A. Garcia-de-Lorenzo (2005) установил уменьшение длительности нахождения пациентов в ОРИТ на 9 суток, длительности госпитализации на 8 суток и снижение летальности на 10% по сравнению с пациентами, получавшими ЛСТ-жировые эмульсии.

В качестве резюме по проблеме использования жировых эмульсий в качестве компонента иммунонутритивной поддержки в хирургии вполне логичным будет представить фрагмент ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition (2009), касающийся именно хирургических пациентов. В рекомендациях указывается, что «оптимальный режим парентерального питания у хирургических больных в критических состояниях должен включать дополнение ω -3 жирными кислотами». Комментируя данное весьма лаконичное положение, M. Braga и соавт. указывают, что включение в программу парентерального питания жировых эмульсий само по себе уменьшает углеводную нагрузку и осмолярность вводимых растворов. Однако не следует забывать, что замещение углеводных калорий на калории жировых эмульсий несет в себе целый ряд метаболических эффектов. Являвшиеся многие годы стандартом в парентеральном питании соевые эмульсии с ω -6 полиненасыщенными жирными кислотами обладают выраженным провоспалительным действием, и многочисленные исследования показали наличие зависимости между дозировкой данных эмульсий и их побочными эффектами. С учетом данных обстоятельств были предприняты попытки уменьшения количества вводимых ω -6 жирных кислот без снижения в инфузируемых питательных смесях доли липидных калорий. Так появились МСТ/ЛСТ жировые эмульсии, где доля длинноцепочечных ω -6 жирных кислот была сведена к физиологически возможному минимуму (полностью отказаться от применения длинноцепочечных жирных кислот невозможно вследствие реальной угрозы дефицита незаменимых жирных кислот). Общеизвестно, что применение МСТ/ЛСТ жировых эмульсий сопровождалось принципиальным уменьшением иммуносупрессивных эффектов. Дополнительное введение ω -3 жирных кислот в состав МСТ/ЛСТ жировых эмульсий придало последним противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства: отмечено сниже-

ние интенсивности воспалительного ответа на бактериальную эндотоксемию без явлений иммуносупрессии; применение ω -3 жирных кислот в больших дозах способствовало снижению частоты инфекционных осложнений и органной недостаточности, уменьшению длительности нахождения в ОРИТ и сроков госпитализации у хирургических пациентов с явлениями ССВР. Данные обстоятельства позволяют считать необходимым и возможным применение МСТ/ЛСТ эмульсий с ω -3 жирными кислотами (например, Lipoplus) в качестве эффективного донатора энергии и компонента иммунонутритивной поддержки у больных после оперативных вмешательств большого объема, у пациентов с сепсисом, у больных с обширными травматическими повреждениями и с ожогами.

Глава 3. Применение жировых эмульсий при остром панкреатите

Пожалуй, ни одному из острых хирургических заболеваний не уделяется в последние десятилетия столь пристального внимания клиницистов, представителей параклинических служб, морфологов и даже организаторов здравоохранения, как острому панкреатиту. Несмотря на детальное изучение патологических процессов, присущих данной нозологической единице, выработку стандартизированных диагностических и лечебных подходов, основанных на применении новых технологических решений, как со стороны оперативной хирургии, так и в области фармакотерапии, приходится констатировать, что кардинального изменения результатов лечения больных острым панкреатитом в первом десятилетии нового века не произошло.

Тем не менее, позитивным опытом прошедших десятилетий явилось признание мультидисциплинарности проблемы и тенденция к поэтапному решению отдельных ее составляющих. Так, абсолютно осуществимыми для современной хирургической клиники стали прогнозирование течения патологического процесса с разделением всей массы больных острым панкреатитом на группы, сообразно тяжести заболевания, и связанное с этим выделение пациентов, исходно нуждающихся в проведении интенсивной терапии. Доступны в наше время эффективное медикаментозное ингибирование внешнесекреторной функции поджелудочной железы, проведение детоксикации при ферментной токсемии, хирургическая коррекция морфологических изменений на всех стадиях заболевания малоинвазивными оперативными вмешательствами, целенаправленные попытки профилактики и разрешения абдоминального

компаратмент-синдрома и, наконец, коррекция неизбежно наступающих при остром панкреатите метаболических нарушений. При этом именно в возможности целенаправленного контроля над системным воспалением и напрямую связанных с ним изменений нутритивного статуса все большее число исследователей видит реальную возможность решения проблемы острого панкреатита.

Для правильного понимания роли нутритивной поддержки при остром панкреатите, связанной не только с очевидной необходимостью компенсации энергозатрат и дефицита пластических субстанций, но и с возможностью контроля над процессами, определяющими тяжесть возникающих системных нарушений и перспективу развития синдрома полиорганной недостаточности, следует остановиться на основных составляющих патогенеза метаболических нарушений при данном заболевании.

До настоящего времени вопрос о триггерных механизмах, реализующих алкогольный или билиарный факторы в процесс внутриклеточной активации панкреатических ферментов, остается открытым. Тем не менее, детально изучены в эксперименте и в ходе клинических наблюдений последствия интраацинарной активации проферментов трипсина, химотрипсина, липазы, проэластазы, карбопептидазы, панкреатической амилазы. С одной стороны, это аутодигестивные деструктивные процессы, затрагивающие ацинарные, стромальные элементы железы с переходом на парапанкреатическую клетчатку, а также, что не менее значимо, повреждение сосудистой стенки интрапанкреатических артерий и вен с резким увеличением их проницаемости для ферментных и биологически активных регуляторных субстанций, в колоссальном количестве образующихся в стадии острого повреждения панкреатической паренхимы (рис. 12).

Местные воспалительно-некротические процессы имеют своим следствием отек ткани железы, парапанкреатической клетчатки и расположенных рядом структур (в том числе и стенки двенадцатиперстной кишки), экстенсивная геморрагическая инфильтрация, некроз (рис. 13) и секвестрирование большего или меньшего объема поджелудочной железы и парапанкреатических тканей, возникновение локальных жидкостных скоплений и, впоследствии, облигатное эндогенное инфицирование некротизированных тканей и жидкостных скоплений (*locus minimus resistentis*) с формированием панкреатических и парапанкреатических абсцессов и флегмон забрюшинной клетчатки.

Вторым составляющим патогенеза острого панкреатита, существенно отличающим его от других воспалительных заболеваний органов пищеварения и во многом определяющим тяжесть течения заболевания, является инициирование выраженного системного воспалительного ответа выходом в кровоток из па-



Рис. 48. Патогенез воспалительно-деструктивных процессов при остром панкреатите (В. С. Савельев и соавт., 2001)

ренхимы поджелудочной железы каскада биологически активных регуляторных медиаторов. Развитие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) при остром панкреатите связано с высвобождением из ацинарной ткани в системную циркуляцию за весьма ограниченный промежуток времени значительного количества провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей (TNF- α) и фактор, активирующий тромбоциты. При этом активируется каскад системы комплемента, в плазме резко повышается концентрация продуктов свободно-радикального окисления, оксида азота, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — простагландина E_2 (PgE_2), тромбоксана A_2 (TxA_2) и лейкотриена 4 (LT_4). На рис. 14 представлена концепция Association of Physicians of Great Britain and Ireland (2012), рассматривающая влияние биологически активных субстанций на эволюцию патологических изменений при остром панкреатите. Первая волна патологических реакций, обусловленных триггерным влиянием химических субстанций и повышением внутрипротокового давления, включает высвобождение из ацинарных клеток протеолитических зимогенов, амилазы и липазы вместе с ФАТ (фактором активации тромбоцитов) и продуктами СРО (свободно-радикального окисления). При этом ФАТ не является прямым активатором тучных клеток и способствует их дегрануляции опосредованно. В дальнейшем в поврежденной клетке индуцируется синтез хемокинов, цитокинов и стрессовых белков. Вследствие повышения проницаемости протоковой системы усиливается дегрануляция тучных клеток.

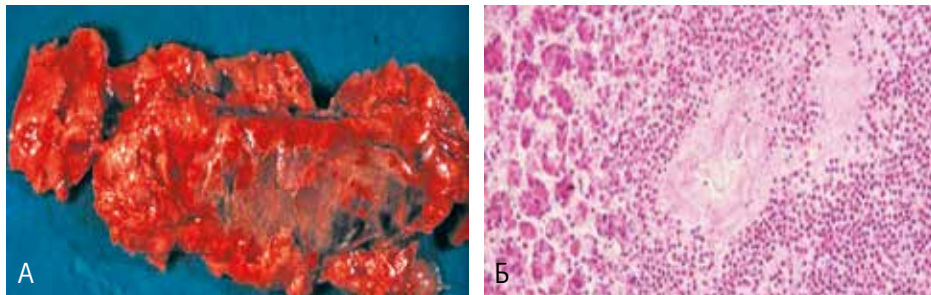


Рис. 49. Макроскопическая (а) и микроскопическая (б) картина геморрагического панкреонекроза

Чрезмерная концентрация продуктов СРО и ФАТ поддерживает блок экзоцитоза и усиливает воспаление.

Указанные метаболиты и другие медиаторы прямо или опосредованно вызывают повреждение слизистой тонкой кишки, что, с одной стороны, имеет своим следствием нарушение барьерной функции кишечной стенки и воз-

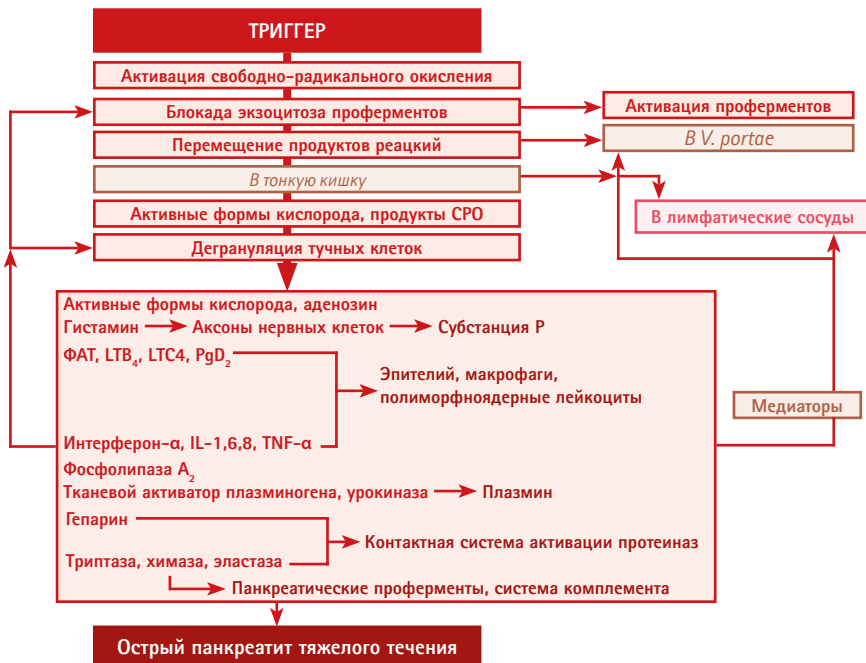


Рис. 50. Продукция медиаторов воспаления при остром панкреатите (Association of Physicians of Great Britain and Ireland, 2012)

никновение феномена бактериальной транслокации, а, с другой стороны, в сочетании с нарушением моторики кишечной трубки (вследствие доминирующего влияния симпато-адреналовой системы, отека и компрессии висцеральных нервных сплетений, прямого токсического воздействия на ауэрбаховское и мейсснеровское сплетения), определяет нарушение абсорбционной способности кишки в отношении нутриентов. Повреждающее действие гидролаз, цитокинов и резорбированных в кровоток продуктов ацинарной деструкции не ограничивается только кишечной стенкой. Панкреатическая эластаза и α -химотрипсин приводят к деструкции альвеоло-капиллярной мембраны и эндотелия легочных капилляров ксантинооксидазой, что находит свое отражение в развитии РДСВ, а повышенный уровень фосфолипазы и свободных жирных кислот ассоциируется с повреждением сурфактанта и последующим формированием ателектазов и выраженной альвеолярной экссудацией. Аналогичные повреждения эндотелия и тканевых структур органов носят системный характер, что закономерно приводит к развитию гиперметаболического состояния с отрицательным энергетическим балансом. Многие исследователи указывают на наличие сходных метаболических нарушений у пациентов с тяжелым острым панкреатитом и у пациентов с сепсисом — гиперкинетический тип кровообращения, гиперметаболизм, гиперкатаболизм. Энергетические потребности у данных пациентов возрастают на 70–140%, протеолиз скелетной мускулатуры у пациентов с тяжелым панкреатитом может достигать 80% с ежедневной потерей до 40 г азота. Несмотря на некую универсальность процессов катаболизма при ССВР любой этиологии, метаболизм основных нутриентов при остром панкреатите имеет ряд особенностей, что необходимо учитывать при планировании нутритивной поддержки.

Вследствие прогрессивно возрастающих энергетических потребностей закономерным явлением при остром панкреатите является мобилизация глюкозы из депо гликогена и активизация процессов глюконеогенеза с основным субстратом в виде белка поперечно-полосатой скелетной мускулатуры. Несмотря на то, что глюкоза является основным донатором энергии, даже гипотетическая возможность бесконечного увеличения ее количества в плазме не в состоянии лишить всех проблем энергообеспечения. Максимальное количество глюкозы, способное быть окисленным в организме, составляет 4 мг/кг в минуту, при этом избыточное количество глюкозы утилизируется в ходе липогенеза, также требующего энергозатрат. Стойкая гипергликемия сама по себе отнюдь не является безобидным явлением и определяет, как минимум, возникновение гиперкапнии. В свою очередь гипергликемия при остром панкреатите тяжелого течения, имеющая место у 40–90% пациентов, часто

носит неконтролируемый характер вследствие гибели инсулярного аппарата островков Лангерганса и является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. При этом даже введение экзогенного инсулина в больших дозах, необходимое не менее чем у 80% пациентов с тяжелым панкреатитом, способно лишь частично корригировать высокий уровень гликемии.

Процессы протеолиза, сопровождающиеся повышением концентрации в плазме аминокислот, являются закономерной составляющей катаболизма и затрагивают прежде всего белок поперечно-полосатой скелетной мускулатуры. При этом прогрессирование потери азота (нарастающий отрицательный азотистый баланс) является крайне неблагоприятным прогностическим критерием при тяжелом панкреатите. Поэтому наиважнейшей задачей нутритивной поддержки при остром панкреатите является минимизация белковых потерь и компенсация азотистого баланса. Любопытным фактом, косвенно относящимся к изменению белкового обмена при остром панкреатите, является установленное ингибирующее влияние парентерального введения растворов аминокислот на внешнесекреторную активность поджелудочной железы.

Одной из характерных черт нарушений липидного обмена при остром панкреатите является стойкое состояние гиперлипидемии. До сих пор неясно, является ли она этиологическим фактором заболевания, или же это следствие повреждения ткани железы и гиперлипаземии. Известно, что у людей со стойкой гиперлипидемией, достигающей до 80–110 ммоль/л, риск возникновения острого панкреатита принципиально выше, чем в популяции, и бедная жирами диета способна предупредить возникновение данного заболевания. С другой стороны, возникновение острого панкреатита приводит к нарастанию в динамике концентрации триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот. При разрешении воспалительно-деструктивного процесса разрешается и гиперлипидемия. Сниженный клиренс липидов показан не менее чем у 15% пациентов с острым панкреатитом. Эмпирически сформулирован порочный круг, включающий повреждение ацинарных элементов ткани железы, находящихся в состоянии острого воспаления, циркулирующими в плазме липидами при одновременном повышении концентрации циркулирующих липидов неконтролируемым высвобождением панкреатических липаз. При этом гидролизированные из хиломикронов триглицериды оказывают непосредственное токсическое действие на капиллярные мембраны, резко увеличивая сосудистую проницаемость и приводя к дальнейшему повреждению паренхимы поджелудочной железы.

В ходе биологических экспериментов было установлено, что выраженное экзогенное повышение уровня триглицеридов приводит к увеличению концен-

трации свободных жирных кислот в плазме подопытных животных и появлению распространенных тромбозов микроциркуляторного русла с признаками ишемического повреждения ткани поджелудочной железы. В то же время, в большинстве исследований, посвященных изучению жировых эмульсий, значимого увеличения внешнесекреторной функции поджелудочной железы при внутривенной инфузии эмульсий липидов установлено не было, как до настоящего времени нет достоверных доказательств прямой индукции острого панкреатита собственно гиперлипидемией. При введении жировых эмульсий в пищеварительную трубку было отмечено, что величина панкреатической секреции коррелирует с анатомическим уровнем введения липидов (местом установки энтерального зонда). Так, максимальная стимуляция панкреатической секреции отмечалась при введении липидов в двенадцатиперстную кишку, тогда как при их введении за дуодено-еюнальный переход, в проксимальный отдел тонкой кишки, значимого увеличения секреции не отмечалось. Впрочем данная корреляция имеет место по отношению не только к липидам, но и к вводимым в просвет пищеварительной трубки поли- и олигопептидам. Данный факт объясняется наиболее сильной стимуляцией панкреатической секреции локальными холинэргическими рефлексам и холецистокинином, продуцируемым в дуоденальной слизистой, при попадании в просвет двенадцатиперстной кишки химуса. Холецистокинин секретируется также и в тонкой кишке, однако продукция данного регуляторного пептида прогрессивно уменьшается от проксимальных отделов кишки к дистальным. В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было установлено, что внутривенная инфузия жировых эмульсий (5%, 10% или 20%) в моноварианте или в сочетании с инфузией аминокислот и углеводов не оказывает достоверного влияния на экзокринную активность поджелудочной железы.

Помимо нарушения метаболизма макронутриентов, важным элементом метаболических нарушений при остром панкреатите являются нарушения, касающиеся и микронутриентов. Гипокальциемия, степень которой коррелирует с тяжестью заболевания, наблюдается у 40–60% пациентов. Причины снижения концентрации кальция плазмы многочисленны и включают омыление кальцием свободных жирных кислот, гипоальбуминемия, снижение концентрации магния, повышение продукции кальцитонина при одновременном снижении выработки паратгормона. Кроме снижения уровня кальция в плазме при остром панкреатите также доказано наличие дефицита цинка, тиамина и фолиевой кислоты.

Таким образом, метаболические нарушения при остром панкреатите затрагивают все виды обмена, имея гиперметаболический и гиперкатаболиче-

ский характер. При этом повышенный катаболизм протеинов и процессы глюконеогенеза не контролируются введением экзогенной глюкозы, возрастают энергозатраты, но, в то же время, вследствие имеющейся инсулинорезистентности уменьшается значение глюкозы и возрастает роль окисления жирных кислот в качестве основного энергетического субстрата. Обладая качественно сходными чертами, количественно выраженность метаболических изменений существенно варьирует от субклинического течения с самокомпенсацией нутритивной недостаточности при остром панкреатите легкого и среднетяжелого течения (менее 3 баллов по критериям Ranson) до состояния выраженной мальдигестии при тяжелом панкреатите. В последнем случае выраженная реакция системного воспаления с последующим присоединением инфекционного фактора (инфицированный панкреонекроз) придает субстратному метаболизму при остром панкреатите сходство с метаболическими изменениями при тяжелой травме и сепсисе.

Цели нутритивной поддержки при остром панкреатите логично вытекают из необходимости коррекции имеющихся метаболических нарушений: обеспечение пациента энергетическими субстанциями, снижение интенсивности протеолиза, контроль интенсивности ССВР и профилактика возникновения полиорганной недостаточности, предупреждение дистрофии энтероцитов и возникновения синдрома энтеральной недостаточности с бактериальной транслокацией. При этом нутритивная поддержка не должна способствовать изменению функционального состояния поджелудочной железы, а именно — не усилить синтез и экскрецию панкреатических ферментов.

Основной предмет дискуссии при обсуждении нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом в течении последних десятилетий состоит в приоритетах энтерального или парентерального способов доставки нутриентов. До настоящего времени по данному вопросу существуют две диаметрально противоположные точки зрения. Согласно одной из них, с целью обеспечения максимального функционального покоя поджелудочной железы и в условиях нарушенной моторной функции пищеварительной трубки нутритивная поддержка должна осуществляться только парентерально.

Другая точка зрения, основанная на необходимости профилактики энтеральной недостаточности, указывает на приоритет энтерального питания. Сторонники данной точки зрения подчеркивают, что введение питательных смесей в просвет пищеварительной трубки имеет ряд неоспоримых преимуществ: сохраняется функциональная и морфологическая интактность энтероцитов и, следовательно, барьерная и иммуномодулирующая (снижение выброса спланхических цитокинов) функция кишечника, энтеральное введение

олигопептидов обеспечивает более эффективный синтез белка в организме пациента, исключаются опасности гипералиментации и катетер-ассоциированных инфекций, являющихся осложнениями парентерального питания, наконец, энтеральные смеси значительно дешевле ингредиентов парентерального питания. Для исключения стимулирующего влияния питательных смесей на экзокринную секрецию поджелудочной железы энтеральная поддержка должна осуществляться через назо-энтеральный зонд, установленный за дуоденоеюнальный переход в проксимальный отдел тонкой кишки. Не оспаривая вышеприведенные доводы, сторонники парентерального питания указывают, что единственным, но весьма существенным обстоятельством, делающим невозможным энтеральное питание, является нарушение моторики пищеварительной трубки — закономерное следствие острого панкреатита. Атония желудка и замедление перистальтики кишечника при тяжелом панкреатите, инфицированном панкреонекрозе, в послеоперационном периоде прогрессируют до стойкого пареза пищеварительной трубки с возникновением динамической кишечной непроходимости. Очевидно, что проведение энтерального питания в таких условиях просто невозможно. Срок разрешения пареза весьма вариабелен и поэтому рекомендации о необходимости и целесообразности решения всех проблем нутритивной поддержки исключительно энтеральным введением смесей в реальной клинической практике неприемлемы. Естественно, что оптимальный вариант нутритивной поддержки заключается в сочетании парентерального и энтерального путей. При сохраненной перистальтике и возможности введения адекватного потребностям объема питательной смеси предпочтительной является энтеральная нутритивная поддержка. В остальных случаях необходимо либо дополнительное, либо полное парентеральное питание.

Рассматривая количественные параметры питания, большинство авторов сходятся во мнении о необходимости проведения изо- или гипокалорической нутритивной поддержки пациентам с острым панкреатитом средней тяжести и пациентам с тяжелым панкреатитом в дебюте заболевания, до развития септических осложнений. При этом энергоемкость вводимых субстанций должна составлять не менее 15–20 ккал/кг в сутки. Констатация наличия у пациента инфицированного панкреонекроза и сепсиса диктует необходимость увеличения калоража вводимых нутриентов до 30–35 ккал/кг в сутки. При этом не менее 20 ккал/кг в сутки должны являться небелковыми. Безусловно, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный расчет величины основного обмена. Однако, непрямая калориметрия, достаточно точно отражая индивидуальные энергопотребности, пока остается весьма малораспространенным в отечественной клинике методом. Оценка величины основного обмена с по-

мощью измененной формулы Харриса-Бенедикта, хотя и встречается массу нареканий вследствие своей неточности, пока остается наиболее простым и широко используемым в клинике методом.

Количество белка, вводимого в составе питательных смесей, для пациентов с острым панкреатитом средней тяжести и для пациентов с тяжелым панкреатитом в ранней фазе заболевания должно составлять 1,2–1,5 г/кг в сутки. Увеличение количества вводимого белка более 1,5 г/кг в сутки должно быть мотивировано только состоянием выраженного отрицательного азотистого баланса, поскольку увеличение выработки мочевины на фоне возросшей доставки белка для организма не является безразличным. Следует заметить, что белок, являясь не только субстратом пластического обмена, но и энергоносителем, должен включаться в общий расчет калорий, что существенно снижает риск гипералиментации. В то же время для утилизации аминокислот необходимы дополнительные небелковые калории, то есть растворы аминокислот необходимо вводить с дополнительным источником калорий (липиды или углеводы): одновременное длительное введение всех нутриентов, последовательное введение и болюсное введение. Наиболее благоприятным является режим одновременного введения всех нутриентов.

Необходимое введение моносахаридов как с целью компенсации энергозатрат, так и с протеин-сберегающей целью лимитировано сниженной толерантностью к глюкозе, очевидно коррелирующей с тяжестью заболевания. Введение глюкозы при остром панкреатите всегда должно сопровождаться введением эквивалентной дозы инсулина, однако количество последнего не должно превышать 4–6 единиц в час. При этом целевой уровень гликемии при остром панкреатите составляет менее 10 ммоль/л. Рекомендуемое количество вводимой глюкозы — 3–6 г/кг в сутки, однако дозировка вводимой глюкозы должна подбираться индивидуально, исходя из степени толерантности к ней того или иного пациента. Использование только глюкозы в качестве субстрата для компенсации энергозатрат, как известно, чревато целым рядом крайне негативных побочных эффектов, что наглядно продемонстрировали десятилетия так называемого «американского» подхода к парентеральной нутритивной поддержке.

В этой связи и, что более существенно, вследствие исходно имеющихся сложных нарушений углеводного обмена при остром панкреатите особенно актуальным при определении приоритетов в выборе донаторов энергии является смещение акцентов от моносахаридов к липидам. Однако в настоящее время жировые эмульсии при остром панкреатите рассматриваются отнюдь не только как энергетический субстрат. Помимо эффективного донатора энергии липидам при остром панкреатите отводится роль компонента Immunonutrition,

используемого для стабилизации ССВР при тяжелом панкреатите и инфицированном панкреонекрозе, минимизации системных тканевых повреждений и предупреждения развития синдрома полиорганной недостаточности. Кроме того, в некоторых исследованиях продемонстрирована возможность использования жировых эмульсий для инактивации циркулирующей в плазме панкреатической липазы и уменьшения распространенности жировых некрозов.

Согласно рекомендациям ESPEN (2009) жировые эмульсии могут и должны быть использованы при остром панкреатите в дозировке 0,8–1,5 г/кг в сутки (максимально — до 2 г/кг в сутки), что обеспечивает до 60% суточной потребности пациента в энергии. Очевидно, что использование липидов, с одной стороны, исключает необходимость использования больших доз глюкозы и уменьшает риск возникновения гипергликемических осложнений, с другой стороны, способствует снижению интенсивности процессов протеолиза и глюконеогенеза. При этом фактором, лимитирующим возможность использования жировых эмульсий, считается уровень триглицеридемии, превышающий 12 ммоль/л в течение 72 часов. Как было указано выше, гипотетически предполагается возможность первичного индуцирующего действия триглицеридов на развитие острого повреждения панкреатической паренхимы. Однако также следует повторить и то, что на сегодняшний день доподлинно неизвестно, чем является гипертриглицеридемия и гиперхиломикронемия при остром панкреатите — причиной или следствием; при тенденции к разрешению воспалительного процесса в поджелудочной железе и при отсутствии экзогенного введения липидов уровень триглицеридемии самостоятельно нормализуется в пределах 48–72 часов.

Закономерным представляется вопрос о сравнительных рисках возникновения гипертриглицеридемии при использовании ЛСТ (Intralipid и т.п.) или МСТ/ЛСТ (Lipofundin и т.п.) жировых эмульсий. Несмотря на то, что достоверные данные в отношении прямого строгого сравнения отсутствуют, мы вправе считать жировые эмульсии с МСТ-жирными кислотами менее опасными в плане возникновении гипертриглицеридемии в связи с их принципиально более быстрой утилизацией тканями. К слову, данные (пусть даже в виде гипотетических предположений) о возможном повреждающем действии экзогенных липидов относились к временному периоду, когда в клинической практике использовались исключительно ЛСТ-жировые эмульсии (I поколение). Средством, позволяющим достоверно уменьшить опасность критического повышения уровня триглицеридов и хиломикронов плазмы, является одновременное применение МСТ/ЛСТ-жировых эмульсий с растворами углеводов. В этой связи особо привлекательным выглядит парентеральное питание с ис-

пользованием систем «три в одном» (Nutriflex lipid и т.п.). При этом поступление небелковых калорий, необходимых для утилизации экзогенных аминокислот, обеспечивается сбалансированным сочетанием углеводов и липидов, одновременно минимизируются риски как гипергликемии, так и гипертриглицеридемии. Необходимость предпочтения именно МСТ/ЛСТ жировых эмульсий при остром панкреатите иллюстрируется исследованиями, посвященными лечению пациентов с РДСВ, в том числе, являющимся осложнением тяжелого панкреатита. При прямом сравнении ЛСТ и МСТ/ЛСТ жировых эмульсий доказано позитивное влияние именно МСТ/ЛСТ жировых эмульсий на легочную гемодинамику и газообмен в легких при достоверном увеличении доставки и потребления кислорода. Тем не менее, необходимо принимать во внимание то обстоятельство, что сам по себе факт выраженной гипоксемии ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) является противопоказанием к инфузии любых липидов вследствие потери в данных условиях интермедиаторов цикла Кребса с невозможностью окисления жирных кислот в митохондриях. Еще одним доводом в пользу использования МСТ/ЛСТ жировых эмульсий при тяжелом панкреатите является доказанное отсутствие у них иммуносупрессивного и провоспалительного эффекта, как известно, весьма характерного для ЛСТ жировых эмульсий.

В качестве примера использования МСТ/ЛСТ жировых эмульсий при остром панкреатите тяжелого течения приведем пример расчета необходимого суточного объема инфузии жировых эмульсий Lipofundin 10%, Lipofundin 20% и трехкомпонентной системы Nutriflex lipid 40/80 для пациента массой 80 кг:

80 кг x 1,5 г/кг/сут липидов (потребность в энергии – 25 ккал/кг/сут) = 120 г липидов в сутки (2000 ккал/сут),

что соответствует 1200 мл Lipofundin 10% (1226 ккал), или 600 мл Lipofundin 20% (1145 ккал), или 2400 мл Nutriflex lipid 40/80 (2292 ккал).

Учитывая, что экзогенные липиды являются субстратом для действия липазы и колипазы, логично предположить целесообразность их применения при остром панкреатите, в том числе и с целью нивелирования возникающей при деструкции панкреатической паренхимы гиперлипаземии. В данном случае липиды жировых эмульсий играют роль «псевдомишеней», предотвращая формирование стеатонекрозов в тканях. В.К. Гостищев и соавт. (1998) показали, что жировые эмульсии подавляют избыточную липаземию при остром панкреатите в фазу эндогенной интоксикации и способствуют при прочих равных условиях снижению распространенности некротических процессов в ткани поджелудочной железы и в парапанкреатической клетчатке.

Совершенно закономерным в контексте обсуждения иммунных нарушений при остром панкреатите будет интерес к использованию при данном

заболевании жировых эмульсий, содержащих в своем составе ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (Liporplus и т.п.). Первые опыты применения ω -3 жирных кислот в качестве компонента энтерального питания при остром панкреатите продемонстрировали как минимум трехкратное снижение летальности и двукратное уменьшение длительности госпитализации по сравнению с применением липидов, содержащих ω -6 жирные кислоты. Помимо этого было продемонстрировано достоверное снижение частоты пневмонии, синдрома полиорганной недостаточности и уменьшение длительности нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии при питании смесями, содержащими ω -3 жирные кислоты. Учитывая относительно невысокую биодоступность ω -3 жирных кислот при энтеральном введении, закономерно предполагать их принципиально бóльшую эффективность в отношении иммуномодуляции при парентеральном применении. И действительно, исследования, посвященные применению жировых эмульсий, содержащих ω -3 жирные кислоты, показали достоверное снижение в плазме пациентов провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, TNF- α , CRP), что имело своим естественным следствием снижение выраженности ССВР. Наиболее иллюстративно в плане эффективности клинического применения жировых эмульсий, содержащих ω -3 жирные кислоты, оказалось исследование J. Wang (2008), в котором сопоставлялись две группы пациентов, получавших в составе парентерального питания жировые эмульсии, содержащие соответственно ω -3 или ω -6 жирные кислоты (см. табл. 16).

Таблица 23. Влияние качества нутритивной поддержки на течение острого панкреатита (J. Wang, 2008)

	ω -6 жирные кислоты n=20	ω -3 жирные кислоты n=20
ССВР	9/20	4/20
РДСВ	5/20	4/20
Инфицированный панкреонекроз	5/20	3/20
Почечная недостаточность	2/20	1/20
Пребывание в ОРИТ	26 \pm 3,4	18 \pm 2,3
Длительность госпитализации	70,5 \pm 9,1	65,2 \pm 7,3

Из приведенных данных следует, что целенаправленная иммунонутритивная терапия с применением жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами способна купировать ССВР и его проявления, что имеет принципиальное значение при лечении больных в I фазу острого панкреатита, а также снизить интенсивность процессов эндогенного инфицирования при уже сформированных очагах панкреонекроза.

В качестве примера использования ω -3 жировых эмульсий при остром панкреатите тяжелого течения приведем пример расчета необходимого суточного объема инфузии жировых эмульсий Liporplus 20% для пациента массой 80 кг:

$80 \text{ кг} \times 1,5 \text{ г/кг/сут липидов (потребность в энергии} - 25 \text{ ккал/кг/сут)} = 120 \text{ г липидов в сутки (2000 ккал/сут), что соответствует 600 мл Liporplus 20\% (1146 ккал)}$.

Глава 4. Ω -3 жирные кислоты в онкологии и онкохирургии

Целесообразность применения жировых эмульсий и, прежде всего, эмульсий с ω -3 жирными кислотами в онкологии и онкохирургии имеет под собой как теоретическое обоснование, так и ряд практических подтверждений. Многочисленные публикации, посвященные вопросам влияния алиментарного жира на возникновение и прогрессирование злокачественных новообразований, сопровождаются неоднозначными, а подчас и совершенно противоположными утверждениями. Так, G. Howe (1990) и B. Binkumar (2005) утверждают потенциально канцерогенное действие экзогенного жира, в то время как D. Hunter (1996) и M. Holmes (1999) приводят совершенно противоположные суждения. Очевидно, что такой диссонанс основан на анализе влияния на процессы канцерогенеза различных липидных субстанций; совершенно бессмысленно обобщать их в безликое понятие «жир», поскольку биологические эффекты триглицеридов с входящими в их состав различными типами жирных кислот могут быть совершенно противоположными.

Таблица 24. Связь потребления экзогенных жирных кислот и развития злокачественных новообразований (по Sang Lee с соавт., 2006)

Авторы	Год	Объекты, подвергнутые исследованию	Результаты исследования
P. Terry с соавт.	2003	Рыбий жир, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты	Неопределенный эффект на гормоно-зависимые опухоли
V. Maillard с соавт.	2002	Различные сочетания жирных кислот	Ω -3 жирные кислоты уменьшают риск рака молочной железы
EURAMIC	1998	Различные сочетания жирных кислот	Увеличение ω -3 при уменьшении ω -6 жирных кислот уменьшает риск рака молочной железы
C. Saugill с соавт.	1996	Потребляемый алиментарный жир	Увеличение потребления рыбьего жира снижает риск рака молочной железы и колоректального рака

Продолжение таблицы 24

M. Anti с соавт.	1992	Дополнительный рыбий жир в диете	Снижение пролиферации слизистой у пациентов с аденоматозными колоректальными полипами
H. Bartram с соавт.	1993	Дополнительный рыбий жир в диете	Отсутствие влияния на пролиферацию слизистой толстой кишки при малой величине соотношения ω -3/ ω -6
K. Augustsson с соавт.	2003	Потребление рыбы в пищу	Употребление в пищу рыбы более 3 раз в неделю снижает риск рака простаты и его диссеминации

В большинстве приведенных в литературе исследований на предмет связи употребления жиров с ω -3 жирными кислотами показан их супрессивный эффект в отношении развития целого ряда злокачественных новообразований, прежде всего рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы. Предложено несколько теорий, объясняющих супрессивное действие ω -3 жирных кислот на опухолевый рост: ингибирование синтеза эйкозаноидов — производных арахидоновой кислоты, ингибирование клеточных митозов, повышение интенсивности апоптоза, включающее дифференцировку клеток, ингибирование неоангиогенеза или изменение метаболизма эстрогенов. Данные механизмы не являются взаимоисключающими и могут действовать сочетанно; возможно доминирование какого-то определенного механизма. Так, например, изменение метаболизма эстрогенов является основной протективного действия ω -3 жирных кислот при раке молочной железы.

В настоящее время доказана важная роль провоспалительных дериватов арахидоновой кислоты (PGE_2 , LTB_4 , TxA_2) в процессе канцерогенеза (S. Larsson, 2004). В противоположность этому ω -3 жирные кислоты являются предшественниками эйкозаноидов, обладающих противовоспалительным и, возможно, химиотерапевтическим эффектом в отношении опухолей. Конкурентный метаболизм ω -3 и ω -6 жирных кислот определяет, с одной стороны, уменьшение количества метаболитов ω -6 жирных кислот при увеличении концентрации ω -3 кислот и, с другой стороны, закономерно увеличивает концентрацию их собственных производных. Ω -3 жирные кислоты ингибируют синтез эстрогенов по аналогичному конкурентному механизму: PGE_2 , метаболит арахидоновой кислоты, действуя через P450-зависимую ароматазу, увеличивает синтез эстрогенов, и любой способ, снижающий продукцию арахидоновой кислоты, в том числе и введение ω -3 жирных кислот, уменьшает интенсивность образования этих гормонов. Данный факт может быть дополнительным методом воздействия при лечении гормонозависимых опухолей, например, рака молочной железы.

Ω -6 и ω -3 жирные кислоты оказывают различное влияние на процесс клеточного деления. Так, арахидоновая кислота стимулирует продукцию вторичного мессенджера — протеинкиназу C, которая является важным митотическим фактором. Кроме того, продукты метаболизма арахидоновой кислоты также вовлечены в инициацию процесса митоза. В противоположность этому ω -3 жирные кислоты по данным W. Hardman (2005) оказывают стимулирующее влияние на процесс апоптоза посредством супрессии ядерного фактора κ B (NF κ B) и фактора Bcl-2, гиперэкспрессия которых имеет место в опухолевых клетках. Высокодифференцированные клетки не могут размножаться, и индукция дифференцирования опухолевых клеток в опухоли молочной железы ω -3 жирными кислотами замедляет опухолевый рост. Наконец, B. Wen с соавт. (2003) было показано, что конкурентное ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты ω -3 жирными кислотами оказывает супрессивное действие на неоангиогенез в опухоли.

В экспериментальных исследованиях C. Davies (1999), F. Kenny (2001), P. Whitehouse (2003) и других авторов *in vitro* показано, что незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты (и ω -3, и ω -6) могут оказывать амплифицирующее действие, усиливая эффект химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубицин, цисплатин, карбоплатин, идарубицин, митоксантрон, паклитаксел, тамоксифен, винкристин, винбластин.

Рак молочной железы в большинстве развитых стран многие годы является одним из лидеров по заболеваемости и смертности. Эпидемиологические исследования не показали значимого влияния особенностей диеты (в том числе и потребления различных типов жира) на развитие данного заболевания. Не выявлено значимого влияния абсолютных концентраций ω -3 и ω -6 жирных кислот в тканях на развитие опухоли. Однако, V. Maillard (2003) была отмечена достоверная связь величины соотношения ω -3/ ω -6 с развитием опухолевого процесса. В популяции женщин, где была отмечена максимальная величина этого соотношения (относительный избыток ω -3 и дефицит ω -6 жирных кислот), выявлено снижение заболеваемости раком молочной железы на 30% меньше, чем в популяции с минимальной величиной этого соотношения.

В 2003 году D. Terry в экспериментах *in vitro* и в экспериментах на биологической модели показал ингибирование пролиферации клеток опухоли молочной железы при экзогенном введении жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами. Несколькими годами раньше исследования D. Rose с соавт. (1999) продемонстрировали инволюцию опухоли и метастазов у животных на фоне введения ω -3 жирных кислот. В клинических исследованиях P. Vougnoux (1999) и W. Hardman (1999) был показан принципиально лучший ответ на

проводимую противоопухолевую химиотерапию у пациентов с высоким уровнем ω -3 жирных кислот в плазме крови. В настоящее время National Cancer Institute проводит оценку применения эмульсий с ω -3 жирными кислотами для профилактики рака молочной железы у женщин группы высокого риска.

Колоректальный рак занимает второе-третье место по заболеваемости и второе место по смертности среди всех злокачественных новообразований. На основании больших эпидемиологических исследований неоднократно высказывалось предположение о том, что сам факт употребления в пищу животных жиров является фактором риска развития рака ободочной и прямой кишки. Однако, в настоящее время большинством авторов подчеркивается связь развития колоректального рака не столько с количеством потребляемого жира, сколько с качеством составляющих его компонентов. В 1996 году В. Саугилл с соавт. гипотетически предположили различную роль рыбьего и мясного жира в развитии рака ободочной и прямой кишки. В дальнейшем в ходе популяционного исследования было установлено, что высокое значение соотношения ω -3/ ω -6 жирных кислот в потребляемом жире ассоциировалась с принципиально меньшей частотой развития колоректального рака. В экспериментах на животных W. Tsai (1998) и С. Rao (2001) установили проективное действие рыбьего жира и, отдельно, входящих в его состав ω -3 жирных кислот на слизистую ободочной кишки в плане развития метаплазии. Следует заметить, что еще в 1990 году Е. Deschner с соавт. при биологическом моделировании индуцированной азоксиметаном дисплазии колоректального эпителия отметили, что ее возникновение имеет место значительно реже при относительно высоком содержании в пище ω -3 жирных кислот и относительно дефиците ω -6 жирных кислот.

В последние десятилетия были проведены исследования, изучавшие влияние ω -3 жирных кислот на пролиферацию прямокишечного эпителия у здоровых людей и пациентов группы высокого риска. В первом опубликованном исследовании М. Анти (1992) у пациентов со спорадическими колоректальными полипами при введении в рацион ω -3 жирных кислот было отмечено достоверное снижение пролиферативной активности слизистой, что сопровождалось отсутствием рецидивов после полипэктомии и резким снижением числа вновь образованных полипов по сравнению с пациентами, находившимися на обычной диете. В продолжении данного исследования теми же авторами было показано, что выраженное снижение концентрации в слизистой арахидоновой кислоты и максимальные концентрации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (и следовательно максимальный клинический эффект) были отмечены при употреблении не менее 2,5 г/сут рыбьего жира. Н. Вартрам в 1993

году показал в исследовании на здоровых добровольцах, что для снижения пролиферативной активности слизистой ободочной и прямой кишки имеет значение не только абсолютное повышение концентрации в ней ω -3 жирных кислот, но и высокое значение отношения ω -3/ ω -6, что отражает подавление метаболизма ω -6 жирных кислот в эпителиоцитах. В экспериментальном исследовании A. Sala-Vila (2009), проведенном *in vitro* на культуре клеток колоректальной аденокарциномы, было продемонстрировано угнетение опухолевого роста при наличии в среде ω -3 жирных кислот. При этом механизм противоопухолевого действия не включал в себя индукцию апоптоза, выявлено угнетение активности опухолевых клеток в S-фазу клеточного цикла. Кроме того, авторы установили достоверное повышение чувствительности клеток аденокарциномы к фторурацилу в присутствии ω -3 жирных кислот. Подобных эффектов не отмечалось ни при введении в культуру ЛСТ-жировых эмульсий, ни при ведении МСТ/ЛСТ-жировых эмульсий.

Аналогично ингибирующему влиянию ω -3 жирных кислот на дис- и метаплазию колоректального эпителия, было отмечено протективное действие этих соединений на ткань предстательной железы. Экспериментальные исследования D. Rose (1991) и J. Connolly (1997) доказали ингибирующее влияние эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот рыбьего жира на опухолевый рост при раке предстательной железы. Было показано снижение опухолевой массы при экзогенном введении ω -3 жирных кислот, тогда как введение ω -6 жирных кислот влияния на массу опухоли не оказывало. В популяционных исследованиях P. Astrong (2004) и M. Leitzmann (2004) при анализе влияния качественных параметров потребляемых жиров на риск возникновения рака предстательной железы было установлено, что увеличение содержания α -линоленовой кислоты повышает риск развития опухоли и, напротив, высокие концентрации в пище ω -3 жирных кислот ассоциируются с низким риском развития рака. Уже упомянутое выше исследование K. Augustsson (2004) показало, что употребление в пищу рыбьего жира (и, стало быть, ω -3 жирных кислот) более трех раз в неделю принципиально снижает риск развития рака предстательной железы на 24%, а в случае уже имеющегося опухолевого процесса — препятствует его метастазированию.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о важной роли ω -3 жирных кислот в ингибировании канцерогенеза и позволяют рассматривать обогащенные ω -3 жирными кислотами субстанции (энтеральные смеси, жировые эмульсии) не только как компонент первичной профилактики рака, но и, возможно, как одно из составляющих комбинированного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Особенное значение имеют жировые эмульсии с ω -3 жирными кислотами в периоперационном ведении пациентов, подвергнутых оперативному лечению по поводу злокачественных новообразований. Нутритивная поддержка пациентов, подвергаемых оперативному лечению по поводу злокачественных новообразований, является отдельным лечебным мероприятием, количественные и качественные параметры которого непосредственно влияют на исходы оперативных вмешательств. Очевидная необходимость нутритивной поддержки в онкохирургии объясняется тем, что уже изначально весьма значительная часть пациентов (не менее 50%) поступает в стационар в состоянии сниженного питания, обусловленном как непосредственно онкопроцессом, так и сопутствующими ему нарушениями функции органов пищеварения, что неизбежно имеет место при локализации опухоли на любом уровне пищеварительного тракта. Снижение веса нередко является первым симптомом онкологического заболевания. Степень выраженности нарушения питания зависит от вида первичной опухоли и стадии онкопроцесса; наличие нарушений трофического статуса констатируется у 30–80% онкобольных, причем у 15% больных эти нарушения оцениваются как тяжелые. Квинтэссенцией нарушения питания при злокачественных новообразованиях является раковая кахексия, включающая в себя быстро прогрессирующую потерю веса преимущественно за счет снижения мышечной массы, парадоксальную анорексию, гипо- и диспротеинемию, анемию, отечный синдром, психические расстройства (рис. 52). По мнению экспертов ESPEN (2009), характерная особенность раковой кахексии как нарушения нутритивного статуса заключается в сложности или невозможности коррекции имеющихся трофических нарушений стандартной лечебной диетой.

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов со злокачественными новообразованиями обусловлена многими факторами: конкуренцией в системе опухоль/хозяин за энергоносители и пластические субстанции (рис. 51), являющейся следствием депрессивного состояния, анорексией, невозможностью приема пищи в полном объеме из-за наличия опухолевой обструкции пищеварительной трубки, изменениями метаболизма, связанными с сопутствующим новообразованиям системным воспалительным процессом, а также нарушением пищеварения и абсорбции на фоне проводимой цитостатической химиотерапии и лучевой терапии, состоянием гиперкатаболизма в ответ на операционную травму и возможные послеоперационные осложнения (рис. 52). К патогенетическим особенностям нутритивных нарушений при опухолевом процессе относят вторичную инсулинорезистентность, усиление липолиза, повышение интенсивности окисления жировых субстанций (в том

числе и в процессах СРО), высокую интенсивность протеолиза в скелетной мускулатуре и повышенный уровень синтеза белков острой фазы. При этом триггером процессов гиперкатаболизма выступают цитокины, синтезируемые в процессе системной воспалительной реакции.

Доказано, что нарушения нутритивного статуса имеют своим следствием снижение выживаемости пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, худший ответ на химиотерапию, принципиально более частое рецидивирование и диссеминацию опухолевого процесса, продолжительную послеоперационную реабилитацию и снижение качества жизни пациентов. При этом объективная сложность коррекции имеющихся нутритивных расстройств связана прежде всего с очевидным ограничением возможностей проведения энтерального (перорального или зондового) питания согласно потребностям пациента в энергоносителях и пластических субстанциях. Так, по расчетам С. Mariette (2005) в периоперационном периоде энергетические потребности пациента с онкопроцессом составляют 30–35 ккал/сут (50–70% потребности в энергии должно обеспечиваться углеводами, 30–50% — липида-



Рис. 51. Наглядная иллюстрация конкуренции опухоль/хозяин за энергию и пластические субстанции: масса пациента — 65 кг, масса неорганической забрюшинной опухоли — 8,2 кг (13% от массы тела).



Рис. 52. Патогенез нутритивной недостаточности при злокачественных новообразованиях

ми). Потребности в экзогенном азоте составляют в предоперационном периоде 0,15–0,2 г/кг/сут, в послеоперационном периоде—0,25–0,3 г/кг/сут. Пациент должен получать углеводы в количестве 3–4 г/кг/сут, липиды—1,5–2 г/кг/сут. Очевидно, что при наличии функциональных и/или анатомических нарушений в пищеварительной трубке (опухолевый стеноз, нарушение абсорбции, послеоперационный парез, сложные реконструкции пищеварительной трубки после обширных резекций) даже введение сбалансированных энтеральных смесей не в состоянии компенсировать потребности пациента в энергоносителях и пластических субстанциях (рис. 53). В этой ситуации неотъемлемой частью нутритивной поддержки закономерно становится парентеральное питание как в моноварианте, так и в качестве составной части смешанного питания.

Целесообразность проведения парентеральной нутритивной поддержки у онкохирургических пациентов сейчас ни у кого не вызывает сомнений. Еще в 1986 году группой авторов во главе с S. Klein на основании мета-анализа 28 клинических исследований был сделан вывод о том, что использование парентерального питания в пред- и послеоперационном периоде у пациентов, подвергнутых расширенным операциям по поводу онкологических заболеваний пищеварительного тракта, принципиально снижает число локальных и системных осложнений и послеоперационную летальность.

В настоящее время, согласно рекомендациям ESPEN (2009), к задачам парентерального питания у онкологических больных относят: предупрежде-

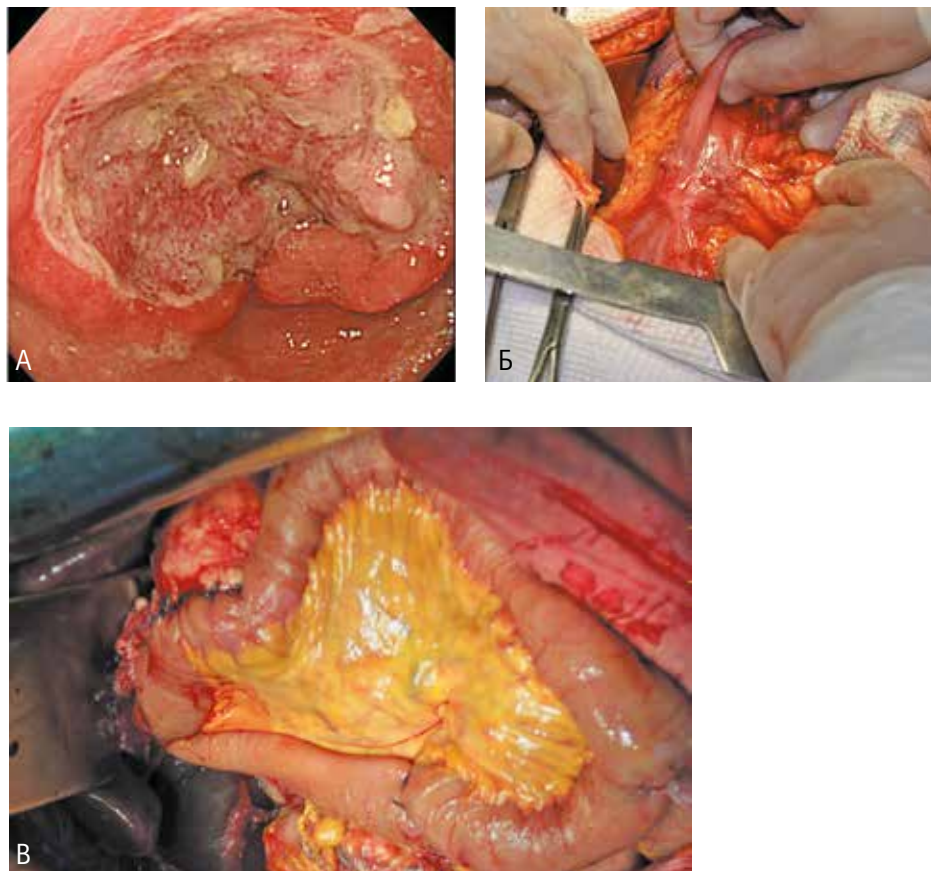


Рис. 53. Состояния, при которых возможность проведения энтеральной нутритивной поддержки представляется маловероятной: антральный рак желудка, осложненный декомпенсированным стенозом (а, б), состояние после гастропанкреатодуоденальной резекции с несколькими анастомозами пищеварительной трубки и выключением из пассажа химуса ее значительной части формированием отдельных Y-сегментов по Roux (в)

ние нарушений нутритивного статуса и кахексии, питание в периоперационный период, когда энтеральное введение пищевых субстанций невозможно или недостаточно, повышение комплаенса при противоопухолевой терапии, уменьшение побочных эффектов противоопухолевой терапии, повышение качества жизни. Большинство экспертов, подчеркивая важность адекватного энергообеспечения пациентов с онкозаболеваниями, указывают на нежелательность компенсации энергопотребностей только растворами углеводов из-за изначально сниженной толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности,

выраженных в большей или меньшей степени, но наблюдающихся при любом злокачественном новообразовании. T. Seyfried с соавт. (2008), подчеркивая необходимость использования в качестве энергоносителей у онкологических больных именно жировых эмульсий, считают, что их введение должно обеспечивать пациента не менее 40% от всех небелковых калорий. Еще в 1988 году J. Shaw с соавт. показали, что применение жировых эмульсий при обеспечении пациента энергией в 29 ккал/кг/сут достоверно снижает катаболизм белков при колоректальной локализации опухолей. По мнению большинства экспертов, жировые эмульсии, применяемые для парентерального питания в онкологии, должны содержать как длинноцепочечные триглицериды (с целью профилактики дефицита незаменимых жирных кислот), так и среднецепочечные триглицериды, а также ω -3 жирные кислоты. Изолированное применение ЛСТ жировых эмульсий в онкологии большинством исследователей настоятельно не рекомендуется, поскольку длинноцепочечные триглицериды у онкологических больных усваиваются крайне медленно. Применение данных жировых эмульсий способствует развитию дыхательной недостаточности, компенсаторному увеличению минутного объема сердца. В этой связи значительное число авторов считает необходимым ограничить количество вводимых ЛСТ жировых эмульсий дозировкой в 1 г/кг/сут.

Среднецепочечные триглицериды не требуют переносчиков и свободно проникают в митохондрии. D. Raynard (2000) в эксперименте обнаружил способность МСТ жировых эмульсий к редукции размеров опухоли. Жировые эмульсии, содержащие МСТ-триглицериды и ЛСТ-триглицериды, характеризуются минимальным числом побочных явлений, способностью к максимально быстрой компенсации энергопотребностей пациента, не обладают иммуносупрессивным эффектом и поэтому могут считаться стандартом для проведения парентерального питания онкологических больных. На практике для обеспечения потребностей пациента в энергии используют 20%-ный раствор глюкозы с эквивалентным количеством инсулина и 10% или 20% МСТ/ЛСТ жировую эмульсию. При этом соотношение углеводов и жиров должно составлять 40/60.

Многообещающими оказались первые опыты применения у онкобольных жировых эмульсий, содержащих дериваты рыбьего жира. Так, C. Simons с соавт. (2008) сравнивали клиренс триглицеридов плазмы, отражающий скорость утилизации экзогенных липидов, при применении жировой эмульсии, содержащей 50% ЛСТ, 40% МСТ и 10% ω -3 жирных кислот, и стандартной ЛСТ/МСТ жировой эмульсии. Оказалось, что введение дериватов рыбьего жира увеличивает клиренс триглицеридов плазмы на 18%. При этом увеличение

клиренса было обусловлено в большей степени быстрым выведением эмульсии из сосудистого русла, чем внутрисосудистым липолизом. Было отмечено, что уже четырехкратное введение эмульсии с ω -3 жирными кислотами сопровождалось семикратным увеличением количества эйкозапентаеновой кислоты в фосфолипидах мембраны тромбоцитов и двукратным увеличением в мембранах лейкоцитов.

В настоящее время все большее число исследователей склоняются к тому, что цели введения жировых эмульсий при онкопатологии не ограничиваются лишь компенсацией энергопотребностей пациента. Принимая во внимание известную иммунологическую и противоопухолевую активность некоторых типов жировых эмульсий, последние рассматриваются как компонент иммунонутритивной терапии онкобольных.

В исследовании, проведенном Z.-G. Zhou с соавт. из West China Hospital (2009), было проанализировано влияние жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами (Liporplus) на течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших расширенные оперативные вмешательства по поводу рака желудка. В течении 7 суток послеоперационного периода исследуемая группа пациентов получала в составе полного и дополнительного парентерального питания эмульсию Liporplus из расчета 10 г ω -3 жирных кислот в сутки, контрольная группа пациентов получала парентеральное питание с МСТ/ЛСТ-жировыми эмульсиями. На 2 сутки послеоперационного периода было отмечено достоверное снижение уровня билирубина и увеличение числа NK и В-лимфоцитов периферической крови по сравнению с контрольной группой. На 8 сутки послеоперационного периода уровень АлАт, АсАт, азота мочевины был ниже, а число NK и CD4+ -лимфоцитов у пациентов исследуемой группы было достоверно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, авторами было отмечено сокращение времени послеоперационного пареза пищеварительной трубки и уменьшение длительности госпитализации у пациентов, получавших в составе парентерального питания ω -3 жирные кислоты.

Несколько иные результаты были получены при сравнительном исследовании влияния на исходы ближайшего послеоперационного периода у онкохирургических больных введения в состав парентерального питания жировых эмульсий из оливкового масла (содержат ω -9 мононенасыщенные жирные кислоты) и жировых эмульсий из масла сои (содержат ω -6 полиненасыщенные жирные кислоты). P. Onag с соавт. (2011) рандомизировали 22 пациентов, подвергнутых расширенным оперативным вмешательствам по поводу злокачественных новообразований гастропанкреатодуоденальной зоны. Парентеральная нутритивная поддержка, включавшая вышеупомянутые жировые

эмульсии, проводилась в течение 7 суток послеоперационного периода. По окончании курса парентерального питания авторы оценивали и сравнивали динамику основных клинико-лабораторных показателей в группах пациентов, получавших эмульсии из оливкового и из соевого масла. В группе пациентов, получавших эмульсии из оливкового масла, выявлено достоверное повышение активности алкалин-фосфатазы, γ -ГТТ, а также повышение средней температуры тела до субфебрильной. В группе пациентов, получавших эмульсии из соевого масла, аналогично отмечалось повышение активности ферментов алкалин-фосфатазы и γ -ГТТ. Кроме того, в этой группе пациентов выявлено достоверное повышение уровня общего белка и альбумина, значимого повышения температуры тела выявлено не было. По остальным клиническим и лабораторным показателям, а также по количеству послеоперационных осложнений и летальных исходов достоверных различий в исследуемых группах пациентов не было. Данные факты позволили авторам сделать заключение о том, что применение жировых эмульсий из оливкового масла не сопровождается значимыми изменениями гомеостаза и отличиями в течении ближайшего послеоперационного периода по сравнению с применением жировых эмульсий из масла сои.

В 2012 году группа авторов из Китая во главе с Xinhua Zhu провела анализ влияния послеоперационной нутритивной поддержки с использованием жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами (Lipoplus) у 76 пациентов, подвергнутых гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР). 38 пациентов в течение 5 суток получали вначале в составе полного парентерального питания, а затем и в составе дополнительного парентерального питания наряду с энтеральными смесями препарат Lipoplus; контрольная группа из 38 пациентов, при прочих равных условиях, получала в составе парентерального питания ЛСТ-содержащие жировые эмульсии. При биохимическом исследовании крови на 6 сутки послеоперационного периода авторами были установлены достоверно более высокие концентрации в плазме альбумина и преальбумина, достоверное снижение активности АлАт, АсАт, ЛДГ в группе пациентов, получавших Lipoplus. Аналогично количество инфекционных осложнений и длительность госпитализации были достоверно ниже у пациентов, получавших Lipoplus по сравнению с пациентами, получавшими парентеральное питание с ЛСТ жировыми эмульсиями.

В клинико-экспериментальных исследованиях, проведенных под руководством К. Takagi (2001), А. Heller (2002, 2004), Е. Tseikos (2004) и М. Seukal (2007), были продемонстрированы такие важные качества жировых эмульсий с ω -3 жирными кислотами как отсутствие влияния на систему гемостаза, сни-

жение выраженности ССВР, гепато- и панкреатопротективный эффект, снижение иммуносупрессивного эффекта адъювантной химио- и лучевой терапии.

Резюмируя вышеприведенные данные, необходимо заключить, что применение жировых эмульсий в онкологии и онкохирургии является неотъемлемой частью показанной значительному числу пациентов парентеральной нутритивной поддержки. При этом жировые эмульсии выступают в качестве энергоносителей, средства иммунонутритивной поддержки, оптимизируя течение ближайшего послеоперационного периода, а также в качестве средств специфической терапии, обладающих собственной противоопухолевой активностью и potenziрующих действие химиотерапевтических препаратов. Проведенные экспериментальные и клинические исследования убеждают в том, что клинически значимые позитивные качества в наибольшей степени характерны для жировых эмульсий, содержащих в своем составе МСТ/ЛСТ-жирные кислоты и ω -3 жирные кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировые эмульсии являются важнейшим компонентом парентерального питания. Реализацию программ полного и даже частичного парентерального питания без жировых эмульсий следует рассматривать как *неполноценную и несбалансированную*. Парентеральное питание у взрослых или детей без включения жировых эмульсий должно быть аргументировано, в противном случае такой вариант нутритивной поддержки должен расцениваться как малоэффективный и необоснованный.

На настоящем этапе развития парентерального питания в клинической практике применяются жировые эмульсии нескольких поколений. Большинство авторов и существующих сегодня национальных рекомендаций и протоколов по клиническому питанию отмечают преимущества и подчеркивают целесообразность широкого практического применения II и III поколений жировых эмульсий, особенно у больных в критических состояниях — с тяжелым сепсисом и СОЛП/ОРДС.

Жировые эмульсии *третьего поколения* представляют особый интерес и открывают широкую научную и практическую перспективу в разработке парентеральных источников энергии. Данное поколение жировых эмульсий по праву может быть отнесено к так называемому *фармакологическому клиническому питанию*, поскольку жиры третьего поколения, кроме обеспечения организма энергосубстратами, позволяют оказывать фармакологическое воздействие на систему про- и противовоспалительных медиаторов. Дальнейшие исследования, основанные на принципах доказательной медицины, позволяющие определить роль и значимость этого типа жировых эмульсий в популяции пациентов с тяжелым сепсисом, некротизирующим панкреатитом, острым легочным повреждением различной этиологии, тяжелой термической травмой, позволят определить реальные возможности и место новых поколений жировых эмульсий в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko and Lubert Stryer* «Biochemistry» (2002) W. H. Freeman and Co.
2. *Alberts B. et al.* (2004) «Essential Cell Biology, 2nd Edition» Garland Science
3. *Solomon E. P. et al.* (2005) «Biology, 7th Edition.» Thomson, Brooks/Cole
4. *C. J. Clegg and D. G. Mackean.* «Advanced Biology 2 – Principles and Applications»
5. *Wang C., Harris W. S., Chung M. et al.* n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements but not a-linoleic acid, benefit cardiovascular outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J. Clin Nutr* 2006; 84:5–17
6. *Richardson A. J., Ross M. A.* «Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum». *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2000. 63(1–2):1–9.
7. *Bell J. G. et al.* 2004. «Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders.» *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 71(4):201–204.
8. *Catherine H. MacLean, MD, PhD et al.* (January 2006). «Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk». *Journal of the American Medical Association* 295 (4): 403–415.
9. *Calder P. C.* (2004). «N-3 fatty acids, inflammation, and immunity—relevance to post-surgical and critically ill patients». *LIPIDS* 39 (12): 1147–1161.
10. *Cunnane S. C.* (2003). «Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm?» *PROGRESS IN LIPID RESEARCH* 42 (6): 544–568.
11. *Ивков В. Г., Берестовский Т. Н.,* Липидный бислой биологических мембран. М., 1982.
12. *B. Alberts, et al.* (2004) «Essential Cell Biology, 2nd Edition». Garland Science.
13. *Костюченко А. Л., Канючевский А. В.* Современные возможности парентерального питания
14. *Cerra F.* Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // *Surgery*. — 1987. — Vol 101. — P. 1–14
15. *Secor V. H.* Multiple organ dysfunction and failure. — *Mosby Year Book: Second edition*, 1996. — 457 p.
16. *Plank L., Connolly A., Hill G.* Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998; 228:146–58
17. *Chambrier C., Laville M., Rhzioual Berrada K., Odeon M., Bouletreau P., Beylot M.* Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99(4):321–8
18. AKE recommendations for enteral and parenteral nutrition in adults. Version 2008–2010. English Pocket Edition, p. 143

19. *Tona M. N., Chuchun Chang, Carpentier Y. A., Deckelbaum R.J.* In vivo and in vitro properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides *Clinical Nutrition* (2005) 24, 492–501
20. *Adolph M.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition—state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition*, V 20, Supp 4, Oct 2001, p.11–14
21. *Vinnars E.* Hammarqvist Folke 25th Arvid Wretling's Lecture Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 955–962
22. *Штатнов М. К.* Парентеральное питание с применением жировых эмульсий, содержащих жирные кислоты со средней длиной молекулы в триглицеридах. Вестник интенсивной терапии №, 2001 год, № 3–4
23. *Вретлинг А., Суджан А.* Клиническое питание. — М.: Медицина, 1990 — с. 355
24. *Снеговой А. В.* Жировые эмульсии в клинической практике. Вестник интенсивной терапии № 3, 2005
25. *Wachtler P., König W., Senkal M., Kemen M., Köller M.* Influence of a total parenteral nutrition enriched with ω -3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997; 42: 191–19
26. *Oliveira T., Carpentier Y. A., Hansen I., Deckelbaum R. J.* Triglyceride hydrolysis of soy vs fish oil LCT emulsions. *Clin Nutr* 1992; 11(Suppl): 44
27. *Hamberger L., Carpentier Y. A., Hansen I., Deckelbaum R. J.* In vitro lipolysis of MCT and fish oil containing emulsions: evidence that longer chain fatty acids must be cleared as intact triglycerides in emulsion remnants. *Clin Nutr* 1996; 15 (Suppl): 23
28. *Dupont I., Siderova V. S., Vanweyenberg V. et al.* Incorporation of alpha-tocopherol in plasma lipoproteins during and after infusion of fish oil containing emulsions. *Clin Nutr* 1997; 16 (Suppl 2):2
29. *Dupont I. E.* Peroxidation of lipid emulsions: effects of changes in fatty acid pattern and α -tocopherol content on the sensitivity to peroxidative damage. *Clin Nutr* 1999; 18(2): 113–116
30. *Nordenstrom J., Jarstrand C., Wiernick A.* Decreased chemotaxis and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2416–2422
31. *Linseisen J., Hoffmann J., Lienhard S., Jauch K-W., Wolfram G.* Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an ω -3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with α -tocopherol. *Clin Nutr* 2000; 19(3): 177–184
32. *Dupont I., Siderova V. S., Vanweyenberg V. et al.* Incorporation of alpha-tocopherol in plasma lipoproteins during and after infusion of fish oil containing emulsions. *Clin Nutr* 1997; 16 (Suppl 2): 2 (Abstr)
33. *Carpentier Y. A., Siderova V. S., Richelle M., Deckelbaum R. J., Eggerickx D., Sultan F.* Does the presence of fish oil in emulsion particles affect the elimination of MCT/LCT emulsion. *Clin Nutr* 1996; 15 (Suppl): 2

34. *Wanten Geert J.A., Calder Philip C.* Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171–84
35. *Wicklmayr M., Rett K., Dietze G., Mehnert H.* Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Jan 1988; 12: 68–71
36. *Dennison A.R., Ball M., Hands L.J., Crowe P.J., Watkins R.M., Kettlewell M.* Total parenteral nutrition using conventional and medium chain triglycerides: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Jan 1988; 12: 15–19
37. *Baldermann H., Wicklmayr M., Rett K., Banholzer P., Dietze G., Mehnert H.* Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Nov 1991; 15: 601–603
38. *Lhlein D. et al.* *Beitr. Inf. klin. Ern.* 20 (1989) 156–164
39. *Lima L.A.M.* Neonatal parenteral nutrition with medium and long chain tryglycerids. *Fett i. d. par. Ern.* 4 (1993) 116–122
40. *Donnell S.C. et al.* The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr.* 2002 Nov; 141(5):689–944
41. *Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Jimenez-Jimenez F.J., Garcia-Garmendia J.L., Jimenez-Jimenez L.M., Garnacho-Montero M.C., Barrero-Almodovar A.* Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition.* 2002 Feb;18(2):134–8
42. *Gogos C.A. et al.* Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 51 (1990) 119–122
43. *D.L. Waitzberg et al.,* *Nutrition* 13 (1997) 128–132
44. *Venus B., Prager R., Patel C.B., Sandoval E., Sloan P., Smith A.* Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Critical Care Med.* 1988 June; 16 (6):587–90
45. *Venus B., Smith R.A., Patel C. and Sandoval C.* Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome *Chest* 1989, Vol 95, 1278–1281
46. *Smirniotis V., Kostopanagiotou G., Vassiliou.* Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med.* 1998 Oct; 24(10):1029–33
47. *Faucher M., Bregeon F., Gannier M., Thirion X. et al.* Cardiopulmonary Effects of Lipid Emulsions in Patients With ARDS. *Chest.* 2003; 124:285–291
48. *Lekka M., Liokatis S., Vasiliki N. et al.* The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, Vol. 169, pp. 638–644

49. *Driscoll D. F. et al.* Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition (Romboe, Rolandelli, Ed. 2001, pp. 35–39.50. DGEM-guidelines: lipid emulsions. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. 2006
51. *Reinhart K. et al.* Diagnose and Therapie der Sepsis. Anaesthesist 2006, Suppl. 1, 55:5 43–56
52. *Chambrier C., Lauverjat M., Bouletreau P.* Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. Nutrition in Clinical Practice, 2006, Vol. 21, N 4, 342–351
53. *Heller A.* Zentrabl Chir 125 (2000) 123–136
54. *Van der Heide J. J. H., Bilo H. J. M., Donker A. J. M., Wilmsink J. M., Tegzess A. M.* Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporin-treated recipients of renal transplants N Engl J Med 329 (1993) 769–773
55. GISSI-Prevenzione Investigators Dietary supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial Lancet 354 (1999) 447–455
56. *Bone R. C.* Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med. — 1996. — Vol 125. — P. 680–687
57. *Calder P. C.* Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients Braz J Med Biol Res 36 (2003) 433–446
58. *Morlion B. J., Torwesten E., Lessire H., Sturm G., Peskar B. M., Frst P., and Puchstein C.* The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma Metabolism 45 (1996) 1208–1213
59. *Weiss G., Meyer F., Matthies B., Pross M., Koenig W., Lippert H.* Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids Br J Nutr 87 (2002) suppl. 1, S89–S94
60. *Tsekos E., Reuter C., Stehle P., Boeden G.* Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery Clinical Nutrition 23 (2004) 325–330
61. *Wan J. M. F., Teo T. C., Babayan V. K., and Blackburn G. L.* Invited comment: lipids and the development of immune dysfunction and infection JPEN 12 (1988) Supplement, 43S–52S
62. *Grimminger F. et al.,* Clinical Nutrition 21 (2002) 23–29, supplement 2
63. *Pscheidl E., Schywalsky M., Tschakowsky K., and Bke-Prls T.* Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model Crit Care Med 28 (2000) 1489–1496
64. *Köller M., Senkal M., Kemen M., Knig W., Zumtobel V., and Muhr G.* Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. Clinical Nutrition 22, 2003, 59–64

65. *Berger M.M., Tappy L., Revelly J.P., Koletzko B.V., Gepert J., Corpataux J.M., Cayeux M.C., Chioloro R.L.* Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2007 May 30; [Epub ahead of print]
66. *Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.-D., Morlion B.J., Kemen M., Jauc K.-W.* Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; 35:700–706
67. 5-th Physicians and Pharmacists Forum. Fish Oil—A Parenteral Perspective, ESPEN 2007
68. *Fiaccadori E. et al.* Effects of different energy intakes on nitrogen balance in critically ill patients with acute renal failure on total parenteral nutrition and renal replacement therapy. *Clinical Nutrition*, 2004, v.23, issue 4, p. 848–849
69. *Arborati M. et al.* Comparison of lipoperoxide and lipoperoxidability in parenteral fat emulsions in different triglyceride composition. *Clinical Nutrition* 16 (1997) 5, supplement 2
70. *Бахман А.* Искусственное питание, М., 2001, с. 189
71. *Bertevello P.L. et al.*, Partial Replacement of ω -6 Fatty Acids With Medium-Chain Triglycerides, but Not Olive Oil, Improves Colon Cytokine Response and Damage in Experimental Colitis *JPEN* 2012 vol. 36 no. 4, 442–448
72. *Waitzberg D.L., Torrinas R.S.* Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *NCPV* 24, N4, 2009, p. 487–499
73. *Planas M.* Effect of an Ω -3 fatty acid-enriched lipid emulsion in patients with acute respiratory distress syndrome ARDS. *Clin Nutr.* 2007; 2:7–8
74. *Sabater J., Masclans J.R., Sacanell J., Chacon P., Sabin P., Planas M.* Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8 (1):22
75. *Barbosa V.M., Miles E.A., Cainau C., Lafuente E., Calder P.* Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*, 2010, 14:R5
76. *Sungurtekin H., Deirmenci S., Sungurtekin U., Oguz B.E., Sabir N., Kaptanoglu B.* Comparison of the effects of different intravenous fat emulsions in patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Nutr Clin Pract.* 2011 Dec;26(6):665–71
77. *Wang X., Li W., Li N., Li J.* Ω -3 fatty acids supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN*, 2006, V 32, N 3, p. 226–241

Научное издание

Лейдерман Илья Наумович, **Гирш** Андрей Оттович, **Евсеев** Максим Александрович
**ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ХИРУРГИИ
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Монография

Ответственный за выпуск Конева Е. А.

Дизайн макета и компьютерная верстка Шестакова Е. В.

Корректор Домогацкая В. Ю.

Подписано в печать 18.10.2013. Бумага мелованная. Гарнитура Rotis. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 6. Тираж 3000 экз. Заказ № 04066

*Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии «ПремиумПресс»,
Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 4*