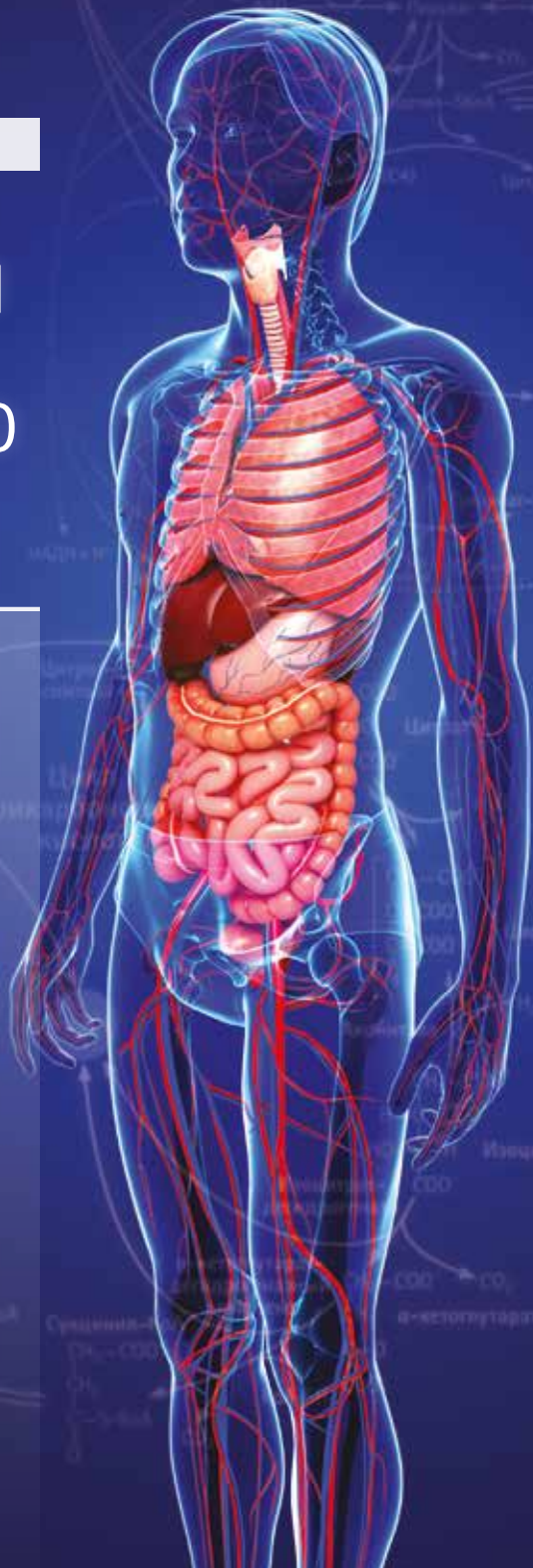


В. В. Бояринцев, М. А. Евсеев

# МЕТАБОЛИЗМ И НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Руководство для врачей





В. В. Бояринцев, М. А. Евсеев

# МЕТАБОЛИЗМ И НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Руководство для врачей

Санкт-Петербург  
«Онли-Пресс»  
2017

УДК 617-089.844=161.1(07)

ББК 54.56

Б72

*Сведения об авторах*

**Бояринцев Валерий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, врач-хирург, Главный врач ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, главный внештатный специалист Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации по скорой медицинской помощи и вопросам медицины катастроф, ученый секретарь общероссийской общественной организации «Российское общество скорой медицинской помощи», [www.volynka.ru](http://www.volynka.ru).

**Евсеев Максим Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург, научный руководитель по хирургии ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, [www.volynka.ru](http://www.volynka.ru).

**Бояринцев В. В., Евсеев М. А.**

Б72      **Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: Руководство для врачей.** — СПб.: Онли-Пресс, 2017. — 260 с., ил.

ISBN 978-5-906042-10-1

Руководство посвящено проблеме коррекции нутритивных нарушений хирургических пациентов в периоперационном периоде. Сопоставлением нормальных параметров метаболизма и его нарушений на фоне патологических процессов и операционной травмы приводится теоретическое обоснование основных задач при обеспечении питания хирургического пациента. Приведены способы оценки нутритивного статуса пациента и его потребности в основных нутриентах. Подробно описаны современные варианты лечебного питания, технологии искусственного питания — энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки. Руководство рассчитано на аудиторию врачей-хирургов, анестезиологов-реаниматологов, клинических ординаторов, интернов, студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

**УДК 617-089.844=161.1(07)**  
**ББК 54.56**

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

ISBN 978-5-906042-10-1

© Бояринцев В. В., Евсеев М. А., 2017

Valery V. Boyarintsev & Maxim A. Evseev

**METABOLISM AND NUTRITIONAL SUPPORT IN SURGICAL PATIENTS**

**Doctor's manual**

Guide devoted to the problem of correcting nutritional disorders of surgical patients in the perioperative period. By comparing normal metabolic parameters and its violations against the background of pathological processes and surgical trauma is a theoretical justification for the main objectives in providing surgical patient nutrition. There are ways of evaluating the nutritional status of the patient and their needs in basic nutrients. Detailed description of modern variants of clinical nutrition, artificial nutrition technology—enteral and parenteral nutritional support. Guide is intended for an audience of surgeons, anesthesiologists, intensive care, medical residents, interns, graduate students of medical schools.

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	4
<b>Раздел I. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА .....</b>	<b>7</b>
1.1. Основные закономерности метаболических процессов в организме человека .....	7
1.2. Особенности метаболизма углеводов, белков и липидов .....	12
1.3. Взаимосвязь и регуляция метаболических процессов .....	24
1.4. Водно-электролитный обмен в организме здорового человека .....	28
1.5. Состав питательных веществ для обеспечения нормального метаболизма .....	35
1.6. Нутрициология, нутриенты и нутрицевтики .....	42
1.7. Фармаконутрицевтики .....	45
<b>Раздел II. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ .....</b>	<b>51</b>
2.1. Реакция эндокринной системы на операционную травму .....	52
2.2. Стратегия метаболического ответа на оперативное вмешательство .....	59
2.3. Послеоперационные нарушения функции пищеварительного тракта .....	67
2.4. Послеоперационный метаболизм и иммунный статус .....	84
2.5. Гиперкатаболизм при синдроме системного воспаления, сепсисе, полиорганной недостаточности (при участии И. Н. Лейдермана) .....	93
2.6. Анаболическая фаза послеоперационного периода .....	105
<b>Раздел III. СТРАТЕГИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ .....</b>	<b>107</b>
3.1. Нутритивная поддержка в хирургической клинике: обоснование очевидного .....	109
3.2. Оценка нутритивного статуса пациента .....	117
3.3. Определение потребностей пациента в энергии и питательных веществах .....	123
3.4. Технологии проведения нутритивной поддержки. Нутритивная поддержка в рамках концепции ускоренной послеоперационной реабилитации .....	130
3.5. Лечебное и дополнительное питание .....	144
<b>Раздел IV. ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ .....</b>	<b>160</b>
4.1. Энтеральное питание .....	162
4.2. Парентеральное питание .....	191
4.3. Иммунонутритивная поддержка хирургического пациента .....	221
4.4. Обеспечение безопасности искусственного питания .....	236
Список литературы .....	253

## Предисловие

Уважаемые коллеги! Вы держите в руках не совсем обычную для хирургов книгу. Необычную по своей цели и предмету обсуждения, необычную по срезу и объему информации, необычную по необходимой детализации в общем известных любому клиницисту моментов.

Вначале может показаться несколько странным, что именно из-под пера хирургов вышла книга, посвященная проблеме питания пациентов. Проблема, традиционно воспринимаемой нашим профессиональным сообществом, увы, в качестве «второстепенной» для хирургической клиники и потому обсуждаемой в подавляющем большинстве случаев представителями других медицинских специальностей. Второстепенной по сравнению с оперативными технологиями, современными возможностями инструментальной и лабораторной диагностики, антибактериальной, заместительной или антисекреторной терапии. Как показывает опыт, даже нечастая инициатива междисциплинарного обсуждения питания пациентов со стороны гастроэнтерологов и диетологов большую часть аудитории хирургов вводят в откровенно скучающее состояние с переменным ощущением бесполезной траты времени.

А если посмотреть на проблему несколько иначе и начать хотя бы с простого использования иной терминологии? Ведь стоит лишь заменить термин «питание» термином «нутритивная поддержка», и тотчас даже ассоциативно круг обсуждаемых проблем расширится от образа санитарки-буфетчицы с жидкой кашей и куриных бульонов из дома до атрибутики интенсивной терапии послеоперационного периода с присущим ей обсуждением аспектов биохимии и патофизиологии.

Историкам медицины хорошо известно, что проблема питания в хирургии перманентно обсуждалась с самого момента зарождения нашей специальности, в трудах основоположников классической хирургии мы можем найти массу указаний на важность оценки и улучшения питания хирургического больного. Однако в противоположность характерным для тех давних времен эмпирическим указаниям, в настоящее время нам стали доступны практически молекулярные инструменты контроля и коррекции нутритивного статуса оперированных пациентов. Тем не менее актуальность

применения данных инструментов, какими бы доступными они не являлись, для подавляющего числа хирургов по-прежнему представляется сугубо теоретической. Рутинное же обсуждение биохимических и патофизиологических аспектов ведения пациентов, несколько смущающее хирургов, но при этом являющееся, как известно, основным предметом изучения наших коллег анестезиологов-реаниматологов, послужило очевидной причиной того, что многие годы в проблеме нутритивной поддержки мнение представителей интенсивной терапии является доминирующим. Однако для современной хирургической клиники подобное положение вещей нам представляется не совсем правомочным. На это существует целый ряд объективных причин. Во-первых, несмотря на неопределимый вклад в судьбу хирургического пациента со стороны анестезиологов-реаниматологов, ответственность за больного и обязанность написания эпикризов целиком и полностью лежит на плечах хирургов. Во-вторых, именно хирург проводит стратегическое планирование лечения, определяет необходимую подготовку к операции, противопоказания к ней, прогнозирует операционные риски и, по возможности, минимизирует их. Именно хирург в прямом смысле выхаживает больного, используя при этом сознательно или безотчетно различные инструменты нутритивной поддержки. В-третьих, какой бы интенсивной и грамотной ни была нутритивная поддержка в ОРИТ, через некоторое время пациент, как правило, оказывается в хирургическом отделении и нет никаких оснований при изменении места лечения уменьшать интенсивность и грамотность этой поддержки. И наконец, в-четвертых, заложенный Рене Леришем и особенно актуальный сегодня вектор профессионального движения «от звания анатома к высокому званию физиолога» предполагает необходимость знания и зримого контроля современным хирургом сложных процессов метаболизма в организме оперированного пациента. «Хирургия,— говорил Лериш,— еще недостаточно биологична. Нередко хирурги рассуждают как механики и не думают о жизни тканей». Вместе с тем, на сегодняшнем уровне развития медицинской науки каждый хирург, воспринимающий пациента не только как предмет локального воздействия, но и осознающий необходимость системного патогенетического подхода к лечению, в полной мере способен прикоснуться к тонкому механизму метаболических процессов, контролируя возникающие девиации, в том числе (а может быть — и прежде всего) проведением индивидуальной программы нутритивной поддержки каждому конкретному больному.

Увы, «нельзя объять необъятное» и очевидно, что тема клинического питания безгранична, как безгранична сама клиническая медицина. Тем не менее, авторы при написании настоящего руководства попытались объединить в единое целое ряд компонентов клинической нутрициологии именно с точки зрения практического хирурга и представить их для непосредственного использования в современной хирургической клинике. В первой части работы рассматриваются метаболические процессы и их регулирование в организме здорового человека. Представлены характеристики основных питательных веществ и их биологическая роль в нормальной жизнедеятельности. Во второй части работы разбираются вопросы изменения метаболизма в ходе стрессовой реакции организма на операционную травму, метаболические следствия синдрома системного воспаления и сепсиса. Последующие два раздела посвящены

собственно нутритивной поддержке хирургического пациента, а именно — лечебному и искусственному питанию, их компонентам, а также современным технологиям нутритивной поддержки в периоперационном периоде.

Авторы выражают глубокую признательность профессору И. Н. Лейдерману, любезно согласившемуся принять участие в написании одного из разделов книги, а также доктору Е. А. Коневой за поддержку идеи и организацию издания. Авторы, пользуясь случаем, выражают искреннюю благодарность своим коллегам хирургам, анестезиологам-реаниматологам и представителям клиники внутренних болезней, не раз помогавшим в решении непростых и спорных вопросов, возникавших не только при написании данной книги, но и в повседневной клинической практике.

Все критические замечания будут восприняты авторами с благодарностью, как знак внимания со стороны читателей и как повод для продолжения дискуссии по проблеме.



# Раздел I. ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЕ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

## 1.1. Основные закономерности метаболических процессов в организме человека

Метаболизм — обмен веществ и энергии — представляет собой по классическим определениям, с одной стороны, обмен веществами и энергией между организмом и окружающей средой, а с другой стороны — совокупность процессов превращения веществ и трансформации энергии, происходящих непосредственно в самих живых организмах. Как известно, обмен веществ и энергии является основой жизнедеятельности организмов и принадлежит к числу важнейших специфических признаков живой материи. В обмене веществ, контролируемом многоуровневыми регуляторными системами, участвует множество ферментных каскадов, обеспечивающих совокупность химических реакций, упорядоченных во времени и пространстве. Данные биохимические реакции, детерминированные генетически, протекают последовательно в строго определенных участках клеток, что, в свою очередь, обеспечивается принципом компартментации клетки. В конечном итоге, поступившие в организм вещества в процессе обмена превращаются в собственные специфические вещества тканей и в конечные продукты, выводящиеся из организма. В процессе любых биохимических трансформаций освобождается и поглощается энергия.

Клеточный метаболизм выполняет четыре основные специфические функции, а именно: извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию макроэргических (высокоэнергетических) химических соединений в количестве, достаточном для обеспечения всех энергетических потребностей клетки; образование из экзогенных веществ промежуточных соединений, являющихся предшественниками высокомолекулярных компонентов клетки; синтез из этих предшественников белков, нуклеиновых кислот, углеводов, липидов и других клеточных компонентов; синтез и разрушение специальных биомолекул, образование и распад которых связаны с выполнением специфических функций данной клетки.

Поскольку первоначальные представления об обмене веществ возникли в связи с изучением процессов обмена между организмом и внешней средой и лишь впоследствии эти представления расширились до понимания путей трансформации веществ и энергии внутри организма, до настоящего времени принято выделять соответственно внешний, или общий, обмен веществ и внутренний, или промежуточный, обмен веществ.

В свою очередь, как во внутреннем, так и во внешнем обмене веществ различают структурный (пластический) и энергетический обмен. Под структурным обменом понимают взаимные превращения различных высоко- и низкомолекулярных соединений в организме, а также их перенос (транспорт) внутри организма и между организмом и внешней средой. Под энергетическим обменом понимают высвобождение энергии химических связей молекул, образующейся в ходе реакций, и ее превращение в тепло (большая часть), а также использование энергии на синтез новых молекул, активный транспорт, мышечную работу (меньшая часть). В процессе обмена веществ часть конечных продуктов химических реакций выводится во внешнюю среду, другая часть используется организмом. В этом случае конечные продукты органического обмена накапливаются или расходуются в зависимости от условий существования организма, называясь запасными, или резервными веществами.

Как указывалось выше, совокупность химических превращений веществ, которые происходят непосредственно в организме, начиная с момента их поступления в кровь и до момента выделения конечных продуктов обмена из организма, называют промежуточным обменом (промежуточным метаболизмом). Промежуточный обмен может быть разделен на два процесса: катаболизм (диссимиляция) и анаболизм (ассимиляция) (рис. 1.1.). Катаболизмом называют ферментативное расщепление крупных органических молекул, осуществляемое у всех высших организмов, как правило, окислительным путем. Катаболизм сопровождается освобождением энергии, заключенной в химических связях органических молекул, и резервированием ее в форме энергии фосфатных связей молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Анаболизм, напротив, представляет собой ферментативный синтез крупномолекулярных клеточных

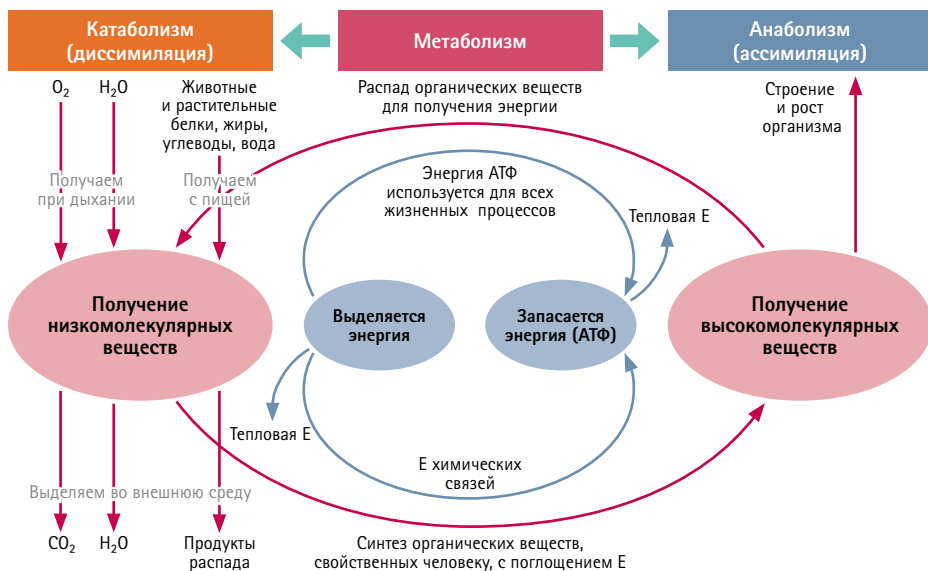


Рис. 1.1. Общая схема метаболизма

компонентов, таких как полисахариды, нуклеиновые кислоты, белки, липиды, а также некоторых их биосинтетических предшественников из более простых соединений. Анаболические процессы происходят с потреблением энергии. Процессы катаболизма и анаболизма происходят в клетках одновременно, неразрывно связаны друг с другом и являются обязательными компонентами одного общего процесса — метаболизма, в котором превращения веществ теснейшим образом переплетены с превращениями энергии. Катаболические и анаболические реакции различаются, как правило, локализацией в клетке. Например, окисление жирных кислот до углекислого газа и воды осуществляется с помощью набора митохондриальных ферментов, тогда как синтез жирных кислот катализирует другая система ферментов, находящихся в цитозоле. Именно благодаря разной локализации катаболические и анаболические процессы в клетке могут протекать одновременно. При этом все превращения органических веществ, процессы синтеза и распада взаимосвязаны, координированы и регулируются нейрогормональными механизмами, придающими химическим процессам нужное направление. В организме человека не существует самостоятельного обмена белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Все превращения объединены в целостный процесс метаболизма, допускающий также взаимопревращения между отдельными классами органических веществ. Подобные взаимопревращения диктуются физиологическими потребностями организма, а также целесообразностью замены одних классов органических веществ другими в условиях блокирования какого-либо процесса при патологии.

Согласно современным представлениям, расщепление основных пищевых веществ в клетке представляет собой ряд последовательных ферментативных реакций, составляющих три главные стадии катаболизма (рис. 1.2.). На первой стадии полимерные

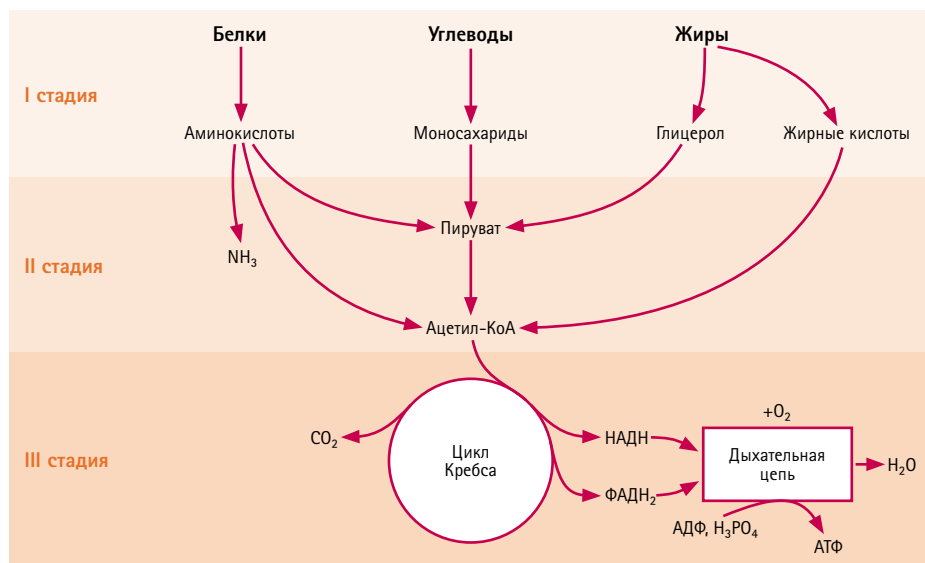


Рис. 1.2. Основные стадии катаболизма

органические молекулы распадаются на составляющие их специфические структурные блоки — мономеры. Так, полисахариды расщепляются до гексоз или пентоз, белки — до аминокислот, нуклеиновые кислоты — до нуклеотидов и нуклеозидов, липиды — до жирных кислот и глицерина. Эти реакции протекают в основном гидролитическим путем, и количество энергии, освобождающейся на этой стадии, не превышает 1% от всей выделяемой в ходе катаболизма энергии, почти целиком расходуясь организмом в качестве тепла.

На второй стадии катаболизма продуктами химических реакций становятся еще более простые молекулы, унифицированные для углеводного, белкового и липидного обмена по своему типу (гликолиз, катаболизм аминокислот,  $\beta$ -окисление жирных кислот соответственно). Принципиальным является то, что на второй стадии катаболизма образуются продукты, которые являются общими для обмена исходно разных групп веществ. Эти продукты представляют собой ключевые химические соединения, соединяющие разные пути метаболизма. К таким соединениям относятся, например, пируват (пировиноградная кислота), образующийся при распаде углеводов, липидов и многих аминокислот; ацетил-КоА, объединяющий катаболизм жирных кислот, углеводов и аминокислот;  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота; оксалоацетат (щавелевоуксусная кислота); фумарат (фумаровая кислота) и сукцинат (янтарная кислота), образующиеся при трансформации аминокислот. Продукты, полученные на второй стадии катаболизма, вступают в третью стадию, которая известна как цикл трикарбоновых кислот (терминальное окисление, цикл лимонной кислоты, цикл Кребса). На третьем этапе ацетил-КоА и некоторые другие метаболиты, например,  $\alpha$ -кетоглутарат, оксалоацетат, подвергаются окислению в цикле ди- и трикарбоновых кислот Кребса. Окисление сопровождается образованием восстановленных форм НАДН +  $H^+$  и ФАДН<sub>2</sub>. Именно в ходе второй и третьей стадий катаболизма освобождается и аккумулируется в виде АТФ практически вся энергия химических связей подвергнутых диссимиляции веществ. При этом осуществляется перенос электронов от восстановленных нуклеотидов на кислород через дыхательную цепь, сопровождающийся образованием конечного продукта — молекулы воды. Транспорт электронов в дыхательной цепи сопряжен с синтезом АТФ в процессе окислительного фосфорилирования.

Главным катаболическим процессом в обмене веществ принято считать биологическое окисление — совокупность реакций окисления, протекающих во всех живых клетках, а именно — дыхание и окислительное фосфорилирование. Интегральной характеристикой биологического окисления служит так называемый дыхательный коэффициент (RQ), который представляет собой отношение объема выделенного организмом углекислого газа к объему одновременно поглощенного кислорода. При окислении углеводов объем расходуемого кислорода соответствует объему образующегося углекислого газа и поэтому дыхательный коэффициент в этих случаях равен единице. При окислении жиров и белков такое соответствие отсутствует, поскольку кроме окисления углерода до углекислого газа часть кислорода расходуется на окисление водорода с образованием воды. Вследствие этого величины дыхательного коэффициента в случае окисления жиров и белков составляют соответственно около 0,7 и 0,8. Подавляющая часть белкового азота при окислении белка в организме переходит в моче-

вину. Поэтому по дыхательному коэффициенту и данным о количестве выделяемой мочевины можно определять соотношение участвующих в биологическом окислении углеводов, жиров и белков (см. раздел III).

В процессе обмена веществ постоянно происходит превращение энергии: потенциальная энергия сложных органических соединений, поступивших с пищей, превращается в тепловую, механическую и электрическую. Энергия расходуется не только на поддержание температуры тела и выполнение работы, но и на воссоздание структурных элементов клеток, обеспечение их жизнедеятельности, роста и развития организма. Тем не менее только часть получаемой при окислении белков, жиров и углеводов энергии используется для синтеза АТФ; другая, значительно большая, превращается в теплоту. Так, при окислении углеводов 22,7% энергии химических связей глюкозы в процессе окисления используется на синтез АТФ, а 77,3% в виде тепла рассеивается в тканях. Аккумулированная в АТФ энергия, используемая в дальнейшем для механической работы, химических, транспортных, электрических процессов, в конечном счете тоже превращается в теплоту. Следовательно, количество тепла, образовавшегося в организме, становится мерой суммарной энергии химических связей, подвергшихся биологическому окислению. Поэтому вся энергия, образовавшаяся в организме, может быть выражена в единицах тепла — калориях или джоулях.

Общий баланс энергии организма определяют на основании калорийности вводимых пищевых веществ и количества выделенного тепла, которое может быть измерено или рассчитано. При этом надо учитывать, что величина калорийности, получаемая при лабораторной калориметрии, может отличаться от величины физиологической калорической ценности, поскольку некоторые вещества в организме не сгорают полностью, а образуют конечные продукты обмена, способные к дальнейшему окислению. В первую очередь это относится к белкам, азот которых выделяется из организма главным образом в виде мочевины, сохраняющей некоторый потенциальный запас калорий. Очевидно, что калорическая ценность, дыхательный коэффициент и величина теплообразования для разных веществ различны. Физиологическая калорическая ценность (в ккал/г) составляет для углеводов — 4,1; липидов — 9,3; белков — 4,1; величина теплообразования (в ккал на 1 литр потребленного кислорода) для углеводов составляет 5,05; липидов — 4,69; белков — 4,49.

Процесс анаболизма по аналогии с катаболическими процессами также проходит три стадии. При этом исходными веществами для анаболических процессов служат продукты второй стадии и промежуточные соединения третьей стадии катаболизма. Таким образом, вторая и третья стадии катаболизма являются в то же время первой, исходной стадией анаболизма, и химические реакции, протекающие в данном месте и в данное время, выполняют по сути двойную функцию. С одной стороны, они являются основой завершающего этапа катаболизма, а с другой — служат инициацией для анаболических процессов, поставляя вещества-предшественники для последующих стадий ассимиляции (рис. 1.3.). Подобным образом, например, начинается синтез белка. Исходными реакциями этого процесса можно считать образование некоторых  $\alpha$ -кетокислот. На следующей, второй стадии, в ходе реакций аминирования или транс-аминирования эти кетокислоты превращаются в аминокислоты, которые на третьей

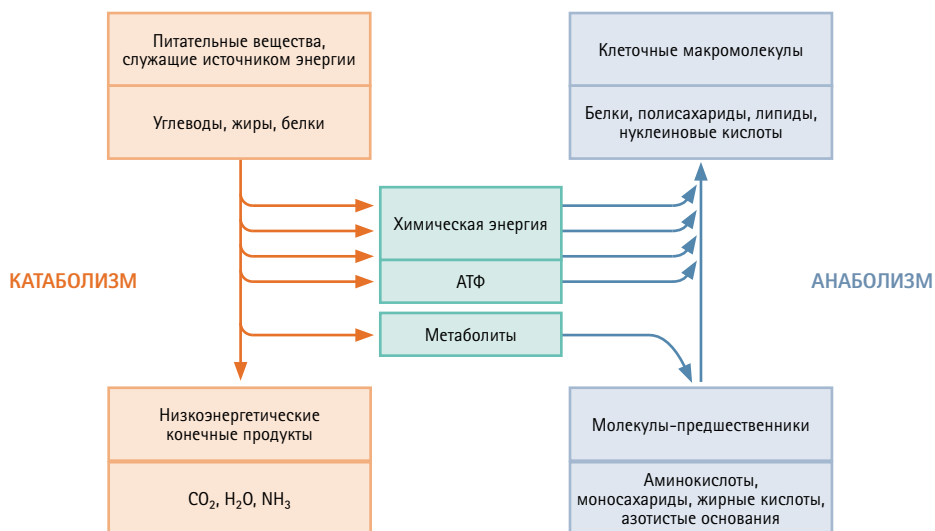


Рис. 1.3. Взаимосвязь катаболических и анаболических процессов

стадии анаболизма объединяются в полипептидные цепи. В результате ряда последовательных реакций происходит также синтез нуклеиновых кислот, липидов и полисахаридов. Тем не менее, следует подчеркнуть, что пути анаболизма не являются простым обращением процессов катаболизма. Это связано прежде всего с энергетическими особенностями химических реакций. Некоторые реакции катаболизма практически необратимы, поскольку их протеканию в обратном направлении препятствуют непреодолимые энергетические барьеры. Поэтому в ходе эволюции были выработаны другие, специфические для анаболизма реакции, где синтез олиго- и полимерных соединений сопряжен с затратой энергии макроэнергетических соединений, прежде всего — АТФ.

## 1.2. Особенности метаболизма углеводов, белков и липидов

Рассматривая обмен веществ в условиях нормального функционирования организма, следует остановиться на безусловно взаимосвязанных, но в то же время достаточно специфических составляющих метаболизма, а именно на углеводном, белковом, липидном и водно-электролитном обмене.

Очевидно, что основная роль углеводов в метаболизме определяется их энергетической функцией. Именно глюкоза крови вследствие наличия простого и быстрого пути гликолитической диссимиляции и последующего окисления в цикле трикарбоновых кислот, а также возможности максимально быстрого извлечения ее из депо гликогена, обеспечивающей экстренную мобилизацию энергетических ресурсов, являет-

ся наиболее востребованным источником энергии в организме. Использование циркулирующей в плазме глюкозы разными органами неодинаково: мозг задерживает 12% глюкозы, кишечник — 9%, мышцы — 7%, почки — 5%. При этом уровень глюкозы плазмы крови является одной из важнейших гомеостатических констант организма, составляя 3,3–5,5 ммоль/л. Как известно, снижение уровня глюкозы ниже допустимого предела имеет своим незамедлительным следствием дискоординацию деятельности ЦНС, проявляющуюся соответствующей клинической симптоматикой. Головной мозг содержит небольшие резервы углеводов и нуждается в постоянном поступлении глюкозы, поскольку энергетические расходы мозга покрываются исключительно за счет углеводов. Глюкоза в тканях мозга преимущественно окисляется, а небольшая часть ее превращается в молочную кислоту.

Единственной формой углеводов, которая может всасываться в кишечнике, являются моносахара. Они всасываются главным образом в тонкой кишке, током крови переносятся в печень и к тканям. Основная часть поступающей с пищей глюкозы (около 70%) окисляется в тканях до воды и углекислого газа, около 25–28% пищевой глюкозы превращается в жир и только 2–5% ее синтезируется в гликоген. Гликоген печени представляет собой основной резерв углеводов в организме, достигая по своей массе у взрослого человека 150–200 г. Синтез гликогена происходит достаточно быстро, что, наряду с быстрой мобилизацией гликогена и поступлением глюкозы в кровь в процессе гликогенолиза, является одним из механизмов поддержания гликемии в константных пределах. Помимо печени в качестве депо гликогена выступают также мышцы. Однако запас гликогена в мышечной массе по отношению к всему гликогену организма составляет всего 1–2%. В мышцах под влиянием фермента фосфорилазы, которая активируется в начале мышечного сокращения, происходит усиленное расщепление гликогена, являющегося одним из источников энергии мышечного сокращения. При распаде мышечного гликогена процесс идет до образования пировиноградной и молочной кислот. Этот процесс называют гликолизом. В фазе отдыха из молочной кислоты в мышечной ткани происходит ресинтез гликогена.

При полном отсутствии углеводов в пище они образуются в организме из продуктов трансформации жиров и белков. В печени возможно новообразование углеводов как из собственных продуктов их распада (пировиноградной или молочной кислоты), так и из продуктов диссимилиации жиров и белков (кетокислот и аминокислот), что обозначается как глюконеогенез. В результате трансформации аминокислот образуется пировиноградная кислота, при окислении жирных кислот — ацетилкоэнзим А, который может превращаться в пировиноградную кислоту — предшественник глюкозы. Это наиболее важный общий путь биосинтеза углеводов. Между двумя основными источниками энергии — углеводами и жирами — существует тесная физиологическая взаимосвязь. Повышение содержания глюкозы в крови увеличивает биосинтез триглицеридов и уменьшает распад жиров в жировой ткани. Поступление в кровь свободных жирных кислот уменьшается. В случае возникновения гипогликемии процесс синтеза триглицеридов тормозится, ускоряется распад жиров и в кровь в большом количестве поступают свободные жирные кислоты. Гликогенез, гликогенолиз и глю-

конеогенез являются тесно взаимосвязанными процессами, обеспечивающими оптимальный уровень глюкозы крови сообразно степени функционального напряжения организма (рис. 1.4).

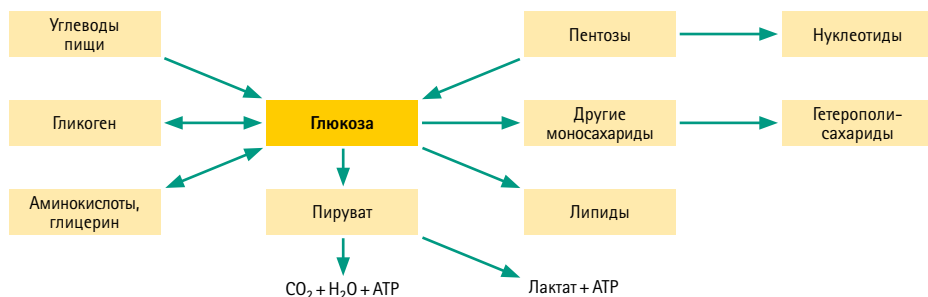


Рис. 1.4. Основные пути метаболизма глюкозы

Центральным звеном регуляции углеводного и других видов обмена и местом формирования сигналов, управляющих уровнем глюкозы, является гипоталамус. Отсюда регулирующие влияния реализуются вегетативными нервами и гуморальным путем, включающим эндокринные железы. Единственным гормоном, снижающим уровень гликемии, является инсулин — гормон, вырабатываемый  $\beta$ -клетками островков Ланггерганса. Снижение гликемии происходит за счет усиления инсулином синтеза гликогена в печени и мышцах и повышения потребления глюкозы тканями организма. Увеличение уровня глюкозы в крови возникает при действии нескольких гормонов. Это глюкагон, продуцируемый  $\alpha$ -клетками островков Ланггерганса, адреналин — гормон мозгового слоя надпочечников, глюкокортикоиды — гормоны коркового слоя надпочечников, соматотропный гормон гипофиза, тироксин и трийодтиронин — гормоны щитовидной железы. Данные гормоны в связи с однонаправленностью их влияния на углеводный обмен и функциональным антагонизмом по отношению к эффектам инсулина часто объединяют понятием «контринсулярные гормоны».

Таким образом, биологическая роль углеводов для организма человека определяется прежде всего их энергетической функцией. Обладая энергетической ценностью в 16,7 кДж (4,1 ккал) на 1 грамм вещества, углеводы являются основным источником энергии для всех клеток организма, при этом выполняя еще пластическую и опорную функции. Суточная потребность взрослого человека в углеводах составляет около 500 г.

Характерной особенностью белкового обмена является его чрезвычайная разветвленность. Достаточно указать, что в обмене 20 аминокислот, входящих в состав белковых молекул, в организме животных участвуют сотни промежуточных метаболитов, тесно связанных с обменом углеводов и липидов. Число ферментов, катализирующих химические реакции азотистого обмена, также исчисляется сотнями. Собственно белки (протеины и протеиды), высокомолекулярные соединения, построенные из мономеров — аминокислот, занимают ведущее место среди органических элементов организма,



составляя более 50% сухой массы клетки. Как известно, белки в организме выполняют ряд важнейших биологических функций, а именно:

- пластическая (структурная) функция заключается в том, что белки являются главной составной частью всех клеточных и межклеточных структур тканей;
- ферментная (каталитическая, энзимная) функция состоит в обеспечении всех химических реакций, протекающих в ходе обмена веществ в организме (дыхание, пищеварение, выделение), т.е. это деятельность ферментов, являющихся по своей структуре белками;
- транспортная функция белков заключается в их способности к соединению с целым рядом метаболитов и переносе последних в связанном состоянии в межклеточной жидкости и плазме крови к области их утилизации;
- защитная функция белков проявляется реализацией иммунного ответа, образованием иммуноглобулинов (антител) и системы комплемента при поступлении в организм чужеродного белка, а также способностью к непосредственному связыванию экзогенных токсинов. Белки системы гемостаза обеспечивают свертывание крови и остановку кровотечения при повреждении кровеносных сосудов;
- регуляторная функция, направленная на сохранение гомеостаза с поддержанием биологических констант организма, реализуется буферными свойствами молекулы протеинов, белковой структурой клеточных рецепторов, активируемых в свою очередь регуляторными полипептидами и гормонами, также имеющими белковую структуру;
- двигательная функция обеспечивается взаимодействием сократительных белков мышечной ткани актина и миозина;
- энергетическая роль белков состоит в обеспечении организма энергией, образующейся при диссимиляции белковых молекул; при окислении 1 г белка в среднем освобождается энергия, равная 16,7 кДж (4,1 ккал).

В организме постоянно происходит распад и синтез белков. Единственным источником синтеза нового белка являются белки пищи. В пищеварительном тракте белки ферментативно расщепляются ферментами до аминокислот и абсорбируются в тонкой кишке. Транспорт их осуществляется двумя путями: через воротную систему печени, ведущую прямо в печень, и по лимфатическим сосудам, сообщаемым с кровью через грудной лимфатический проток. Максимальная концентрация аминокислот в крови достигается через 30–50 мин после приема белковой пищи (углеводы и жиры замедляют всасывание аминокислот). Всасывание L-аминокислот (но не D-изомеров) – активный процесс, требующий затраты энергии. Аминокислоты переносятся через кишечную стенку от слизистой ее поверхности в кровь. Перенос через щеточную кайму осуществляется целым рядом переносчиков, многие из которых действуют при участии  $\text{Na}^+$ -зависимых механизмов симпорта, подобно переносу глюкозы.

Из аминокислот и простейших пептидов клетки тканей синтезируют собственный белок, который характерен только для данного организма. Белки не могут быть заменены другими пищевыми веществами, так как их синтез в организме возможен только

из аминокислот. Вместе с тем белок может замещать собой жиры и углеводы, то есть использоваться для синтеза этих соединений. В тканях постоянно протекают процессы распада белка с последующим выделением из организма неиспользованных продуктов белкового обмена и параллельно с этим — синтез белков. Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления  $\alpha$ -аминогруппы в результате реакций трансминирования и дезаминирования. Чаще всего в реакциях трансминирования участвуют аминокислоты, содержание которых в тканях значительно выше остальных — глутамат, аланин, аспартат и соответствующие им кетокислоты —  $\alpha$ -кетоглутарат, пируват и оксалоацетат. Основным донором аминогруппы служит глутамат. Реакции трансминирования играют большую роль в обмене аминокислот. Поскольку этот процесс обратим, ферменты аминотрансферазы функционируют как в процессах катаболизма, так и биосинтеза аминокислот. Трансминирование — заключительный этап синтеза заменимых аминокислот из соответствующих  $\alpha$ -кетокислот, если они в данный момент необходимы клеткам. В результате происходит перераспределение аминного азота в тканях организма. Трансминирование — первая стадия дезаминирования большинства аминокислот, то есть начальный этап их катаболизма. Образующиеся при этом кетокислоты окисляются в ЦТК или используются для синтеза глюкозы и кетонных тел. При трансминировании общее количество аминокислот в клетке не меняется. В свою очередь дезаминирование аминокислот — реакция отщепления  $\alpha$ -аминогруппы от аминокислоты, в результате чего образуется соответствующая  $\alpha$ -кетокислота (безазотистый остаток) и выделяется молекула аммиака. Аммиак токсичен для ЦНС, поэтому в организме человека и млекопитающих он превращается в нетоксичное хорошо растворимое соединение — мочевины. В виде мочевины, а также в виде солей аммония аммиак выводится из организма. Безазотистый остаток используется для образования аминокислот в реакциях трансминирования.

При катаболизме почти все природные аминокислоты сначала передают аминогруппу на  $\alpha$ -кетоглутарат в реакции трансминирования с образованием глутамата и соответствующей кетокислоты. Затем глутамат подвергается прямому окислительному дезаминированию под действием глутаматдегидрогеназы, в результате чего получаются  $\alpha$ -кетоглутарат и аммиак. При необходимости синтеза аминокислот и наличии необходимых  $\alpha$ -кетокислот обе стадии непрямого дезаминирования протекают в обратном направлении. В результате восстановительного аминирования  $\alpha$ -кетоглутарата образуется глутамат, который вступает в трансминирование с соответствующей  $\alpha$ -кетокислотой, что приводит к синтезу новой аминокислоты. В случае использования белков в качестве источника энергии большинство аминокислот окисляются в конечном счете через цикл лимонной кислоты до углекислого газа и воды. Прежде чем эти вещества вовлекаются в заключительный этап катаболизма, их углеродный скелет превращается в двухуглеродный фрагмент в форме ацетил-КоА. Именно в этой форме большая часть молекул аминокислот включается в цикл лимонной кислоты (рис. 1.5.).

Белки организма находятся в динамическом состоянии: из-за непрерывного процесса их разрушения и образования происходит обновление белков, скорость которого неодинакова для различных тканей. С наибольшей скоростью обновляются белки печени, слизистой оболочки кишечника, а также других внутренних органов и плазмы крови. Медленнее обновляются белки, входящие в состав клеток мозга, сердца, поло-

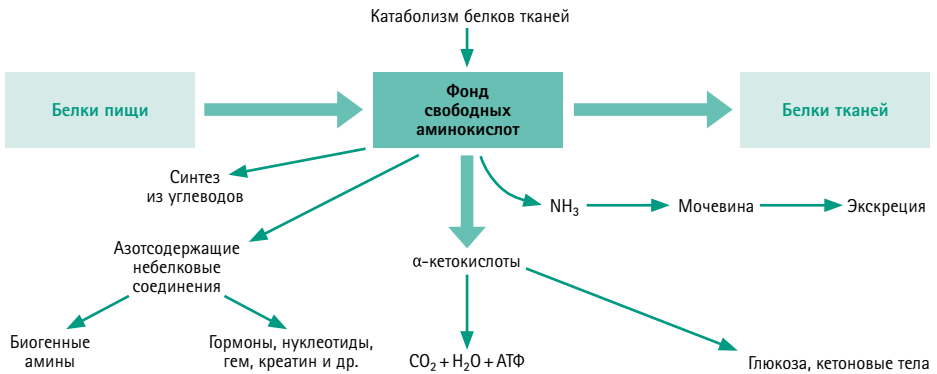


Рис. 1.5. Основные пути метаболизма аминокислот

вых железа и еще медленнее — белки мышц, кожи и особенно опорных тканей (сухожилий, костей и хрящей). Важнейшими азотистыми продуктами распада белков, которые выделяются с мочой и потом, являются мочевина, мочевая кислота и аммиак. Преобладание в организме в данный момент времени синтеза или распада белка отражается понятием азотистого баланса — разностью между количеством азота, содержащегося в пище человека, и его уровнем выделения. Азотистым равновесием называют состояние, при котором количество выведенного азота равно количеству поступившего в организм. Азотистое равновесие наблюдается у здорового взрослого человека, если минимальное количество белков в пище соответствует 30–50 г/сут. Оптимальное количество поступления белка с пищей при средней физической нагрузке составляет около 100–120 г/сут. При положительном азотистом балансе количество азота в выделениях организма значительно меньше, чем содержание его в пище, то есть наблюдается задержка азота в организме. Положительный азотистый баланс отмечается у детей в связи с усиленным ростом, у женщин во время беременности, при усиленной спортивной тренировке, приводящей к увеличению мышечной массы, при заживлении обширных ран и при разрешении патологического процесса, связанного с выраженными системными нарушениями. Отрицательный азотистый баланс отмечается тогда, когда количество выделяющегося азота больше содержания его в пище, поступающей в организм. Отрицательный азотистый баланс наблюдается при белковом голодании, лихорадочных состояниях, нарушениях нейроэндокринной регуляции белкового обмена.

Некоторые аминокислоты не могут синтезироваться в организме человека и должны обязательно поступать с пищей в готовом виде. Эти аминокислоты принято называть незаменимыми, или эссенциальными. Экспериментально установлено, что из 20 входящих в состав белков аминокислот 12 синтезируются в организме (заменимые аминокислоты), а 8 не синтезируются (незаменимые аминокислоты). К незаменимым аминокислотам относятся валин, метионин, треонин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан и лизин. Две аминокислоты — аргинин и гистидин — у взрослых образуются в достаточных количествах, однако детям для нормального роста организма необходимо дополнительное поступление этих аминокислот с пищей. Поэтому их называют

частично заменимыми. Две другие аминокислоты — тирозин и цистеин — условно заменимые, так как для их синтеза необходимы незаменимые аминокислоты. Тирозин синтезируется из фенилаланина, а для образования цистеина необходим атом серы метионина. Белки, содержащие весь необходимый набор аминокислот, называют биологически полноценными (табл. 1.1.). Наиболее высока биологическая ценность белков молока, яиц, рыбы, мяса. Биологически неполноценными называют белки, в составе которых отсутствует хотя бы одна аминокислота, которая не может быть синтезирована в организме. Неполноценными белками являются белки кукурузы, пшеницы, ячменя.

Таблица 1.1  
Аминокислоты, входящие в состав белков человека.

1. Незаменимые	2. Частично заменимые	3. Условно заменимые	4. Заменимые
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Валин</li> <li>▪ Лейцин</li> <li>▪ Изолейцин</li> <li>▪ Треонин</li> <li>▪ Метионин</li> <li>▪ Фенилаланин</li> <li>▪ Триптофан</li> <li>▪ Лизин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гистидин</li> <li>▪ Аргинин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Цистеин</li> <li>▪ Тирозин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Аланин</li> <li>▪ Аспарагиновая кислота</li> <li>▪ Аспарагин</li> <li>▪ Глутаминовая кислота</li> <li>▪ Глутамин</li> <li>▪ Пролин</li> <li>▪ Глицин</li> <li>▪ Серин</li> </ul>

Жиры (липиды) по своей химической структуре представляют собой триглицериды — сложные эфиры глицерина и жирных кислот (табл. 1.2). Изначально эти соединения были объединены в одну химическую группу по общему признаку растворимости: они не растворяются в воде, но растворяются в органических растворителях (эфир, спирт, бензол). Жиры делят на простые липиды (нейтральные жиры, воски), сложные липиды (фосфолипиды, гликолипиды, сульфолпиды) и стероиды (холестерин). Основная масса липидов представлена в организме человека нейтральными жирами — триглицеридами олеиновой, пальмитиновой, стеариновой, линолевой и линоленовой жирных кислот.

Таблица 1.2  
Классификация липидов организма человека

1. Гликолипиды	Содержат углеводный компонент
2. Жиры	Эфиры глицерина и высших жирных кислот. Химическое название — ацилглицерины. Преобладают триацилглицерины
3. Минорные липиды	Свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, биологически активные вещества липидной природы — простагландины и др.
4. Стероиды	В основе строения — полициклическая структура циклопентанпергидрофенантрен-стеран
А. Стерины (спирты)	Наиболее важен холестерин
В. Стероиды	Эфиры стеринов и высших жирных кислот. Наиболее распространены эфиры холестерина
5. Фосфолипиды	Отличительная особенность — остаток фосфорной кислоты в составе молекулы

Жиры растительного и животного происхождения имеют различный состав жирных кислот, определяющий их физические свойства и физиолого-биохимические эффекты. Жирные кислоты подразделяются на два основных класса — насыщенные и ненасыщенные. Насыщенность жира определяется количеством атомов водорода, кото-

рое содержит каждая жирная кислота или, иначе, количеством двойных связей  $C=C$ . Жирные кислоты со средней длиной цепи ( $C_8-C_{14}$ ) способны усваиваться в пищеварительном тракте без участия желчных кислот и панкреатической липазы, не депонируются в печени и подвергаются  $\beta$ -окислению. Животные жиры могут содержать насыщенные жирные кислоты с длиной цепи до двадцати и более атомов углерода, они имеют твердую консистенцию и высокую температуру плавления. Как известно, высокое потребление насыщенных жирных кислот является важнейшим фактором риска развития диабета, ожирения, атеросклероза. К мононенасыщенным жирным кислотам относятся миристолеиновая и пальмитолеиновая кислоты (жиры рыб и морских млекопитающих), олеиновая (оливковое, сафлоровое, кунжутное, рапсовое масла). Мононенасыщенные жирные кислоты, помимо их поступления с пищей, в организме синтезируются из насыщенных жирных кислот и частично из углеводов. Жирные кислоты с двумя и более двойными связями между углеродными атомами называются полиненасыщенными — ПНЖК (рис. 1.6). Особое значение для организма человека имеют такие ПНЖК как линолевая, линоленовая, являющиеся структурными элементами клеточных мембран и обеспечивающие нормальное развитие и адаптацию организма человека к неблагоприятным факторам окружающей среды. ПНЖК являются предшественниками образующихся из них биорегуляторов — эйкозаноидов. Двумя основными группами ПНЖК являются кислоты семейств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3. Жирные кислоты  $\omega$ -6 содержатся практически во всех растительных маслах и орехах. Жирные кислоты  $\omega$ -3 также содержатся в ряде масел (льняном, из семян крестоцветных, соевом). Основным пищевым источником  $\omega$ -3 жирных кислот являются жирные сорта рыб и некоторые морепродукты. Из ПНЖК  $\omega$ -6 особое место занимает линолевая кислота, которая является предшественником наиболее физиологически активной кислоты этого семейства — арахидоновой. Арахидоновая кислота является преобладающим представителем ПНЖК в организме человека и служит субстратом для синтеза простагландинов и лейкотриенов.

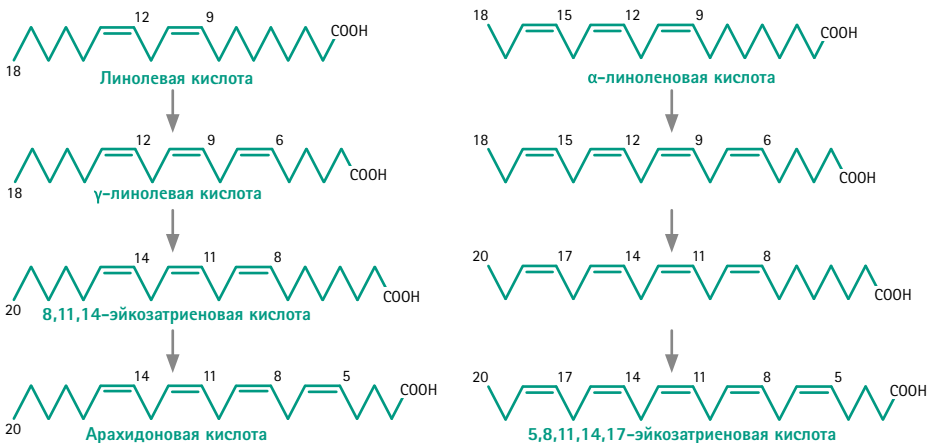


Рис. 1.6. Структура полиненасыщенных жирных кислот

Источниками жира в организме являются экзогенный жир, поступающий с пищей, и эндогенный жир, синтезируемый в печени из углеводов. Жир, всасывающийся из кишечника, поступает преимущественно в лимфу и в меньшем количестве — непосредственно в кровь. Большая часть жиров в организме находится в жировой ткани, меньшая часть входит в состав клеточных структур. В жировой ткани жир, находящийся в клетке в виде включений, легко выявляется при микроскопическом и гистохимическом исследованиях. Жировые вакуоли в клетках — это резервный жир, используемый для обеспечения прежде всего энергетических потребностей клетки. Больше всего запасного жира содержится в жировой ткани, а также в некоторых органах, например в печени и мышцах. Количество запасного жира зависит от характера питания, количества пищи, конституциональных особенностей, а также от величины расхода энергии при мышечной деятельности; количество же протоплазматического жира является устойчивым и постоянным. В жировой ткани нейтральный жир депонируется в виде триглицеридов. Сложные липиды — фосфолипиды и гликолипиды — входят в состав всех клеток, но в большей степени в состав клеток нервной ткани. Общее количество жира в организме человека колеблется в широких пределах и в среднем составляет 10–20% от массы тела, а в случае патологического ожирения может достигать 50%. Суточная потребность взрослого человека в нейтральном жире составляет 70–80 г. У человека состав и свойства жира относительно постоянны. При употреблении пищи, содержащей даже небольшое количество жира, в теле человека жир все же откладывается в депо. При этом эндогенный жир имеет некоторые видовые особенности, однако видовая специфичность жиров выражена несравнимо меньше, чем видовая специфичность белков.

Основная биологическая роль жиров — обеспечение пластического и энергетического обмена в организме. Пластическая роль липидов состоит в том, что они входят в состав клеточных мембран, в значительной мере определяя их свойства. Фосфатиды и стеринны входят в состав клеточных структур, в частности клеточных мембран, а также ядерного вещества и цитоплазмы. Исключительно важное физиологическое значение имеют стеринны, в частности холестерин. Это вещество входит в состав клеточных мембран, является источником образования желчных кислот, а также гормонов коры надпочечников и половых желез, витамина D. Печень является практически единственным органом, поддерживающим уровень фосфолипидов в крови и местом синтеза эндогенного холестерина. В плазме крови холестерин находится в составе липопротеидных комплексов, с помощью которых и осуществляется его транспорт. У взрослых людей 67–70% холестерина плазмы крови находится в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), 9–10% — в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и 20–24% — в составе липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Давно доказано, что именно липопротеиды определяют уровень холестерина и динамику его обмена.

Энергетическая роль жиров определяется их максимальной среди всех биологических молекул энергоемкостью, более чем в два раза превышающей таковую углеводов или белков. При окислении 1 г жира выделяется 37,7 кДж (9,3 ккал) энергии. В отличие от углеводов жиры составляют энергетический резерв организма. Преимущество жира в качестве энергетического резерва заключается в том, что жиры являются более восстановленными веществами по сравнению с углеводами (в молекулах углеводов при каждом

углеродном атоме есть кислород — группы «—СНОН—»; у жира имеются длинные углеводородные радикалы, в которых преобладают группы «—СН<sub>2</sub>—» — в них нет кислорода). От жира можно отнять больше водорода, который затем проходит по цепи митохондриального окисления с образованием АТФ. Еще одним преимуществом жира как энергетического резерва, в отличие от углеводов, является гидрофобность — он не связан с водой. Это обеспечивает компактность жировых запасов — они хранятся в безводной форме, занимая малый объем. В среднем у человека запас чистых триацилглицеринов составляет примерно 13 кг. Этих запасов могло бы хватить на 40 дней голодания в условиях умеренной физической нагрузки. Для сравнения: общие запасы гликогена в организме — примерно 400 г; при голодании этого количества не хватает даже на одни сутки.

Катаболизм жира включает в себя три этапа: 1) гидролиз жира до глицерина и жирных кислот (липолиз); 2) трансформация глицерина с последующим вступлением продуктов в гексозобифосфатный путь, а также окисление жирных кислот до ацетил-КоА; 3) вступление вышеуказанных продуктов в цикл трикарбоновых кислот. Кроме указанных этапов к катаболизму жиров относят также окисление кетонových тел и перекисное окисление липидов. Обмен полученного в результате липолиза глицерина может осуществляться несколькими путями. Значительная часть образовавшегося при гидролизе липидов глицерина используется для ресинтеза триглицеридов. Второй путь обмена глицерина — включение продукта его окисления в гликолиз или в глюконеогенез. Окисление жирных кислот осуществляется различными путями, наиболее значимым из них является β-окисление. В ходе β-окисления последовательно происходит активация жирной кислоты на мембране митохондрии и ее связывание с молекулой карнитина, прохождение комплекса на внутреннюю поверхность мембраны митохондрии, внутримитохондриальное окисление жирной кислоты с образованием ацетил-КоА и АТФ (рис. 1.7).

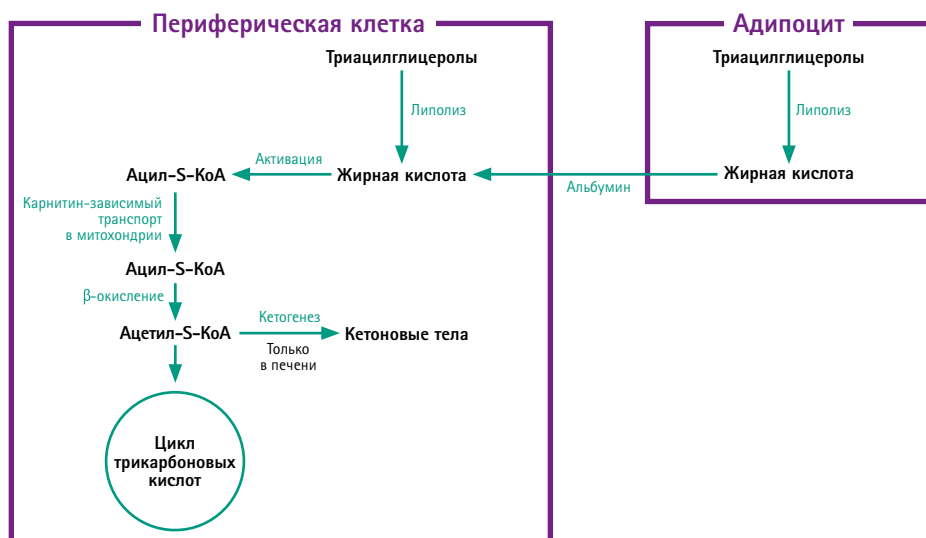


Рис. 1.7. Схема катаболизма липидов

Одним из продуктов катаболизма жиров, имеющем важное значения для метаболизма в целом, являются кетоновые тела. Кетоновые тела — группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами жирового, углеводного и белкового обменов. К кетоновым телам относят  $\beta$ -оксимасляную и ацетоуксусную кислоты и ацетон, имеющие сходное строение и способные к взаимопревращениям. Главным путем синтеза кетоновых тел, происходящего в основном в печени, считается реакция конденсации между двумя молекулами ацетил-КоА, образовавшегося при  $\beta$ -окислении жирных кислот или при окислительном декарбоксилировании пирувата (пировиноградной кислоты) в процессе обмена глюкозы и ряда аминокислот. Данный путь синтеза кетоновых тел более других зависит от характера питания и в большей степени страдает при патологических нарушениях обмена веществ. Из печени кетоновые тела поступают в кровь и с нею во все остальные органы и ткани, где они включаются в универсальный энергообразующий цикл — цикл трикарбоновых кислот, в котором окисляются до углекислоты и воды. Кетоновые тела используются также для синтеза холестерина, высших жирных кислот, фосфолипидов и заменимых аминокислот. При голодании, однообразном безуглеводном питании и при недостаточной секреции инсулина использование ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот подавляется, так как все метаболически доступные ресурсы организма превращаются в глюкозу крови. В этих условиях увеличивается синтез кетоновых тел. Следует подчеркнуть важную роль кетоновых тел в поддержании энергетического баланса. Кетоновые тела являются поставщиками «топлива» для мышц, почек и действуют, возможно, как часть регуляторного механизма с обратной связью, предотвращая чрезвычайную мобилизацию жирных кислот из жировых депо. Печень в этом смысле является исключением, она не использует кетоновые тела в качестве энергетического материала. (рис. 1.8.).

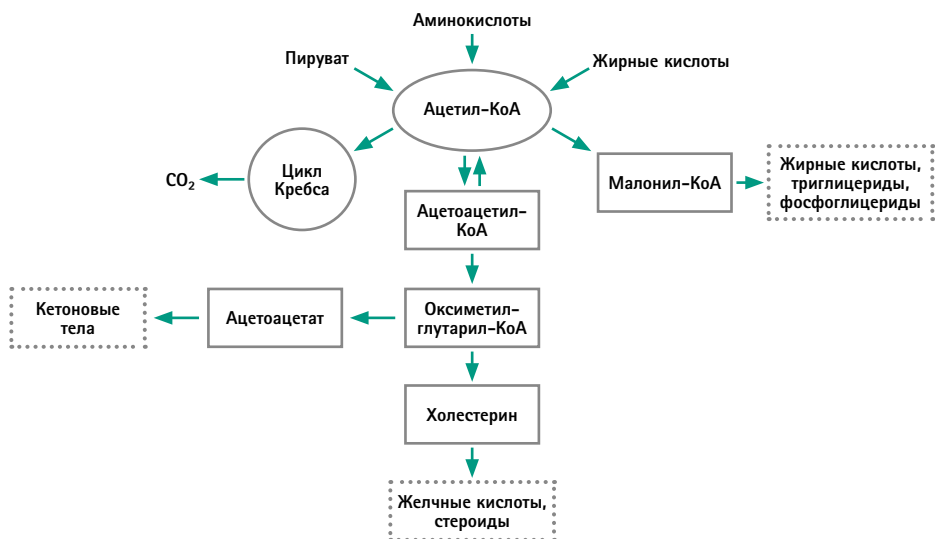


Рис. 1.8. Основные взаимоотношения в метаболизме липидов (по А. Ш. Бышевскому и О. А. Терсенову, 1994)



Процесс образования, отложения и мобилизации из депо жира регулируется нервной и эндокринной системами, а также тканевыми механизмами и тесно связан с углеводным обменом. Так, повышение концентрации глюкозы в крови уменьшает распад триглицеридов и активизирует их синтез. Понижение концентрации глюкозы в крови, наоборот, тормозит синтез триглицеридов и усиливает их расщепление. Таким образом, взаимосвязь жирового и углеводного обменов направлена на обеспечение энергетических потребностей организма. При избытке углеводов в пище триглицериды депонируются в жировой ткани, при нехватке углеводов происходит расщепление триглицеридов с образованием незатерифицированных жирных кислот, служащих источником энергии. В обмене жиров одна из важнейших ролей принадлежит печени. Печень — основной орган, в котором происходит образование кетоновых тел (бета-оксимасляная, ацетоуксусная кислоты, ацетон), используемых как альтернативный глюкозе источник энергии.

При обильном углеводном питании и отсутствии жиров в пище синтез жира в организме может происходить из углеводов. Источником углерода для синтеза жирных кислот служит ацетил-КоА, образующийся при распаде глюкозы в абсорбтивном периоде. В норме у человека 25–30% углеводов пищи превращается в жиры. Превращение белка в жирные кислоты происходит, вероятнее всего, также через образование углеводов. С другой стороны, и нейтральные жиры в энергетическом отношении могут быть заменены углеводами. Тем не менее, жиры необходимы для нормальной жизнедеятельности. Известно, что длительное исключение жиров из пищевого рациона может явиться причиной возникновения целого ряда тяжелых метаболических нарушений. Отчасти это связано с отсутствием поступления в организм жирорастворимых витаминов (А, D, E, К). Но основная причина метаболических нарушений кроется в возникновении в организме дефицита незаменимых жирных кислот. Некоторые ненасыщенные жирные кислоты (с числом двойных связей более 1), например линолевая, линоленовая и арахидоновая, в организме человека и некоторых животных не образуются из других жирных кислот и поэтому являются незаменимыми. Особенно остро реагирует организм на дефицит незаменимой линолевой кислоты  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$ . Возможно это связано с тем, что эта ненасыщенная жирная кислота в организме человека служит предшественником арахидоновой кислоты, которая в свою очередь необходима для синтеза универсальных биорегуляторов — простагландинов. Основными пищевыми источниками полиненасыщенных жирных кислот, в том числе линолевой, являются растительные масла.

Как указывалось выше, метаболизм жиров контролируется нервной и эндокринной системами. Мобилизация жиров из депо происходит под влиянием гормонов мозгового слоя надпочечников — адреналина и норадреналина. Соматотропный гормон гипофиза также обладает жиромобилизирующим действием. Аналогично действует тироксин — гормон щитовидной железы. Тормозят мобилизацию жира глюкокортикоиды — гормоны коркового слоя надпочечника, вероятно вследствие того, что они несколько повышают уровень глюкозы в крови. Действие инсулина связано с повышением активности внутриклеточной фосфодиэстеразы, что приводит к снижению

концентрации цАМФ и угнетению липолиза. Таким образом, инсулин усиливает синтез жира и уменьшает скорость его мобилизации. Имеются данные, свидетельствующие о возможности прямых нервных влияний на обмен жиров. Симпатические влияния тормозят синтез триглицеридов и усиливают их распад. Парасимпатические влияния, напротив, способствуют отложению жира в депо.

### 1.3. Взаимосвязь и регуляция метаболических процессов

Даже при отдельном рассмотрении обмена углеводов, белков и жиров становится очевидным, что эти виды обмена тесно связаны между собой. Эта связь осуществляется на разных уровнях и проявляется в разных формах. Основой для взаимосвязи служат отношения между белками, углеводами и липидами как субстратами и продуктами взаимопревращений с общим энергообеспечением и общими конечными продуктами обмена (рис. 1.9). При акцентировании внимания на общем энергетическом обеспечении разных видов обмена можно отметить, что в анаболических про-

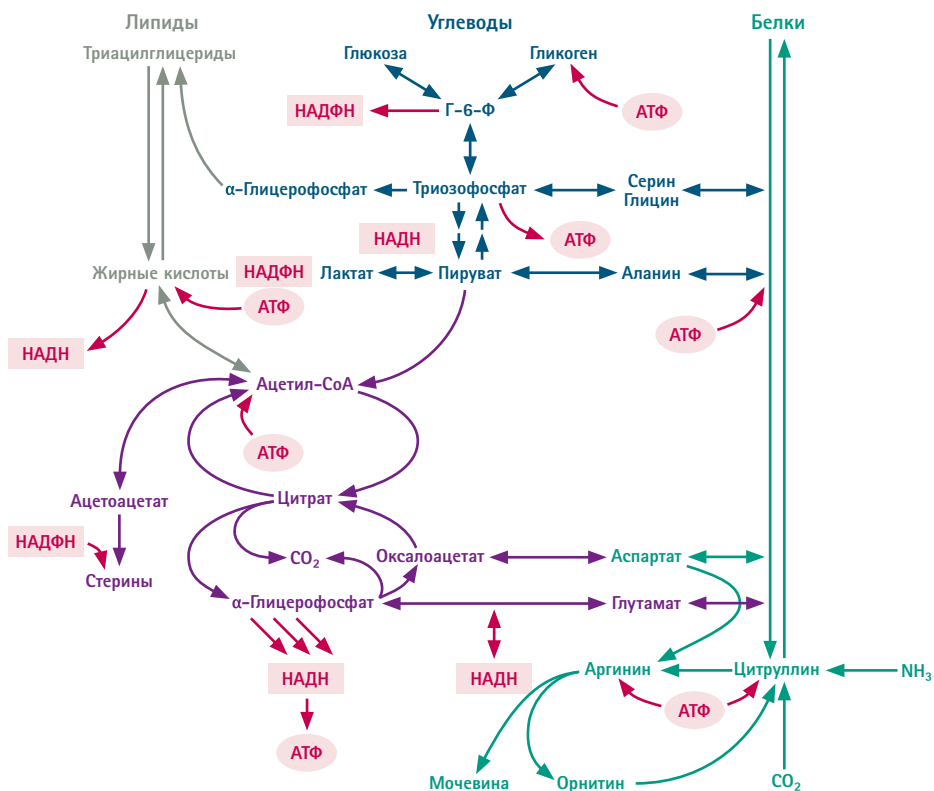


Рис. 1.9. Взаимосвязь обмена белков, жиров и углеводов

цессах биосинтеза белков, липидов или углеводов используются одни и те же источники энергии фосфорилирования (АТФ) или восстановления (НАД(Ф)Н), которые пополняются за счет катаболических процессов распада поступающих с пищей или эндогенных белков, липидов или углеводов. При этом между процессами биосинтеза белков, липидов и полисахаридов имеется конкуренция за источники энергии. Обращает на себя внимание то, что в реакциях различных типов обмена имеются общие предшественники и промежуточные продукты. Еще Кребс и Корнберг отмечали, что, несмотря на огромное разнообразие пищевых веществ (белки, жиры, углеводы), число химических реакций, обеспечивающих их превращения (распад) и образование энергии, «удивительно мало». Среди многих общих продуктов и субстратов, образующихся и используемых в процессах обмена белков, липидов и углеводов, можно выделить как наиболее значимые образующиеся при гликолизе триозы, которые могут быть использованы для образования глицерина (липосинтез) или ряда аминокислот (синтез белка), а также ацетил-КоА. Этот промежуточный продукт образуется при распаде белков, липидов и углеводов и может быть использован для липосинтеза или для извлечения энергии. Пируват образуется в результате гликолиза или в ходе превращения липидов, а также из аланина (реакцией переаминирования). Пируват может превращаться в лактат, в аланин, участвуя в синтезе белка, в оксалоацетат, участвуя в глюконеогенезе, в ацетил-КоА, используемом в цикле Кребса. Ацетил-КоА может образовываться из пирувата (а, следовательно, и из аланина или глицерола) и из жирных кислот. Ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот, а также может использоваться при  $\beta$ -окислении жирных кислот. Очевидно, что в процессе катаболизма все три вида обмена имеют общий конечный путь диссимиляции. Образующийся при распаде белков, липидов и углеводов ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот (цикл лимонной кислоты, или цикл Кребса), где подвергается окислению до углекислого газа. Образующиеся при этом восстановительные эквиваленты в форме НАД(Ф)Н используются далее в дыхательной цепи для получения АТФ. Углекислый газ может быть использован для синтеза жирных кислот (через малонил-КоА) и мочевины, пуринов и пиримидинов (через карбамоилфосфат), причем в мочеvine конечные продукты обмена белков, липидов и углеводов (углекислота и аммиак) связаны между собой непосредственно.

Взаимосвязь различных видов обмена может быть прослежена не только на химическом, но и на тканевом и органном уровнях. Очевидно, что в связи с разделением функций между клетками разных органов и тканей в многоклеточном организме между ними происходит постоянный обмен углеводами, липидами и аминокислотами. При этом, как известно, центральную роль в координации обменных процессов и поддержании гомеостаза занимает печень. Она осуществляет внешнюю и внутреннюю секрецию и получает метаболическую информацию через системный кровоток и от кишечника. Благодаря экспрессии ряда ферментов, характерных преимущественно или исключительно для печени, именно в печени протекает ряд жизненно важных обменных процессов. Печень выполняет функции стабилизатора количества глюкозы и аминокислот в организме, играет важнейшую роль в адаптации обменных процессов к режиму питания, в том числе посредством перераспределения потоков питательных

веществ между разными органами и тканями. Питательные вещества из кишечника направляются в печень, где подвергаются первичной переработке. Часть поступающих углеводов запасается в печени в форме гликогена, а избыток в виде глюкозы поступает в общий кровоток, откуда она извлекается жировой тканью для превращения в жиры и аккумуляции. Жирные кислоты триглицеридов пищи в печени частично подвергаются дегидрогенизации и направляются в форме ЛОНП в жировые депо. В условиях голодания гидролиз гликогена печени обеспечивает поддержание константы гликемии, а энергозатраты большинства органов покрываются кетоновыми телами, которые образуются в печени из жирных кислот, поступающих из жировой ткани в результате липолиза. В условиях покоя энергетические затраты скелетной мышцы покрываются преимущественно за счет аэробного процесса окисления жирных кислот. При интенсивной работе в мышце начинает преобладать анаэробный процесс гликолиза. Образующийся в результате лактат поступает в печень, где вновь превращается посредством глюконеогенеза в глюкозу, которая направляется в мышцу. В условиях голодания аминокислоты белков мышцы становятся субстратом для глюконеогенеза в печени, что способствует поддержанию эугликемии, а основным энергетическим субстратом для мышцы становятся кетоновые тела, образующиеся в печени из жирных кислот. Мозг является важнейшим потребителем глюкозы, и эугликемия, поддерживаемая печенью, служит одним из факторов его нормальной работы. Образующийся в процессе жизнедеятельности мозга аммиак (в частности, из нейромедиаторных аминокислот) является нейротоксичным и должен эффективно удаляться из мозга. Это удаление происходит путем связывания аммиака в глутамате и глутамине и их транспортировки в печень, где аммиак высвобождается и превращается в преобладающий конечный продукт азотистого обмена — мочевину. Остающийся после дезаминирования  $\alpha$ -кетоглутарат превращается в печени в глюкозу, что способствует эугликемии. В условиях ацидоза, вызванного, например, интенсивной работой, голоданием или диабетом, главным способом выведения избытка протонов из организма становится их связывание с аммиаком и экскреция почками в виде иона аммония. Источником аммиака служит глутамин, поставляемый печенью. Образующийся в почках после дезаминирования глутамин  $\alpha$ -кетоглутарат используется для синтеза глюкозы. В условиях голодания это способствует поддержанию эугликемии, а при диабете усугубляет гипергликемию. Таким образом, углеводный, белковый и жировой обмен, составляющие общую цепь метаболизма, объединены общими механизмами регуляции: наличием общих лимитирующих реакций и ферментов; аллостерическим характером регуляции ключевых ферментов; наличием общих метаболитов; возможностью быстрого переключения с одного метаболического пути на другой за счет наличия общих метаболитов, а также принципиально одинаковым механизмом гормональной регуляции.

Взаимосвязь различных видов обмена определяется также общими принципами нейро-гуморальной регуляции с оценкой ее эффективности. При этом имеющиеся в данный момент направленность и интенсивность обменных процессов зависят не только от доступности субстратов и энергии, но и от активности ферментов, катализирующих превращения веществ, и от активности транспортных систем. Регуляция активности ферментов является многоуровневым процессом. Коррекция интенсивности и направ-

ленности обменных процессов проводится как на уровне ферментов-исполнителей, так и надстроечными системами регуляции. Обратная связь с контролирующими метаболизм системами осуществляется структурами, воспринимающими уровень метаболитов, сенсорами или рецепторами. Практически во всех клетках организма имеются сенсоры углеводов и липидов, а также уровня энергообеспеченности клетки. Примерами клеток, реагирующими на такие сигналы изменением продукции гормонов, служат  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (глюкагон и инсулин соответственно), а также адипоциты (лептин, адипонектин, резистин). Сигналы, поступающие в ЦНС извне и в форме изменений в концентрации глюкозы, аминокислот, гормонов желудочно-кишечного тракта, преобразуются в изменения активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарной систем, что сопровождается модуляцией уровня периферических гормонов, регулирующих активность разнообразных ферментов метаболизма.

По общей направленности действия гормоны условно делят на две большие группы — анаболические и катаболические. Анаболические гормоны способствуют процессам роста и запасаения, интегральным показателем которых служит положительный азотистый баланс (преобладание задержки азота в организме над его выведением). Катаболические гормоны действуют противоположным образом.

Катаболические гормоны	Анаболические гормоны
Катехоламины	Соматотропный (исключение — липолиз)
Глюкагон	Инсулин
Кортизол	Тироксин (исключение — липолиз)
Глюкокортикоиды (исключение — анаболизм в печени)	Андрогены, эстрогены

Необходимо отметить, что мишени действия разных гормонов одной группы могут совпадать лишь частично, а один и тот же гормон может действовать противоположным образом на клетки разных тканей. Так, например, инсулин влияет на углеводный обмен, активируя транспорт глюкозы через клеточную мембрану, ускоряя окислительный распад глюкозы (активирует ферменты цикла Кребса); ускоряет гликогеногенез в печени и мышцах, тормозит гликогенолиз и глюконеогенез. Одновременно с этим инсулин принимает участие в регуляции жирового обмена, ускоряя липогенез из продуктов распада сахаров и замедляя липолиз. Кроме того, инсулин ускоряет протеиногенез из продуктов распада сахаров. Все эти процессы, в конечном счете, приводят к снижению концентрации глюкозы в плазме крови. В противоположность этому, глюкагон ускоряет распад гликогена и глюконеогенез в печени, ограничивает активность гликогенсинтетазы под действием инсулина. Кроме того, глюкагон тормозит синтез белка, ускоряет протеолиз, уменьшает использование глюкозы в процессе синтеза аминокислот, результатом чего является повышение уровня глюкозы в плазме крови. Помимо указанных, в регуляции обменных процессов принимают участие многие другие сигнальные соединения. Например, ФНО- $\alpha$  служит важнейшим индуктором кахексии (истощения) при воспалительных заболеваниях, индуцируя, в частности, липолиз. При беременности к регуляции обменных процессов подключаются гормоны плаценты, обеспечивающие моби-

лизацию материнских запасов и направление их к растущему плоду. Индуцированное стрессорными факторами поступление вазопрессина в передний гипофиз меняет направленность действия этого гормона на катаболическую (через стимуляцию секреции АКТГ и глюкокортикоидов) (по В. А. Ткачуку и А. Н. Смирнову, 2009).

Таким образом, скорость распада одних питательных веществ и биосинтеза других во взаимосвязанных процессах катаболизма и анаболизма, контролируемая многоуровневой регуляторной системой, определяется прежде всего физиологическим состоянием и потребностями организма в энергии и метаболитах. Благодаря динамичности и координации метаболической активности обеспечиваются постоянство структуры и функции организма. В нормальных условиях существования метаболизм в широком смысле является саморегулируемым и вполне самодостаточным. Нарушения этого динамического статуса организма, не способные к самостоятельной коррекции, сопровождаются развитием патологических процессов, тяжесть и продолжительность которых будут определяться степенью повреждения структуры и функций отдельных молекулярных и надмолекулярных компонентов клеток.

#### 1.4. Водно-электролитный обмен в организме здорового человека

Рассмотрение метаболических путей нормально функционирующего организма невозможно без описания обмена низкомолекулярных соединений — минеральных солей и воды. Как известно, вода у взрослого человека составляет 60% от массы тела, то есть 40–45 литров. Биологическое значение воды, содержащейся в организме человека, трудно переоценить. Вода и растворенные в ней вещества создают внутреннюю среду организма. Вода обеспечивает транспорт веществ и тепловой энергии по организму. Значительная часть химических реакций организма протекает в водной фазе. Вода участвует в реакциях гидролиза, гидратации, дегидратации, определяет пространственное строение и свойства гидрофобных и гидрофильных молекул. Поскольку вода является средой, в которой осуществляются процессы обмена веществ в клетках, органах и тканях, непрерывное поступление воды в организм является одним из основных условий поддержания его жизнедеятельности. Основная масса (около 71%) всей воды в организме входит в состав протоплазмы клеток, составляя так называемую внутриклеточную воду. Внеклеточная вода входит в состав межклеточной, или интерстициальной, жидкости (около 21%) и воды плазмы крови (около 8%). Содержание воды в организме варьирует в зависимости от органов и тканей. В головном мозге содержится 70–84% воды от всей массы органа, в почках — 82%, в сердце и легких — 79%, в мышцах — 76%, в коже — 72%, в печени — 70%, в костной ткани — 10%. Вода, которая поступает алиментарным путем, называется экзогенной, а образовавшаяся в качестве продукта биохимических превращений — эндогенной. Кроме того, различают свободную воду, связанную воду и конституционную воду. Связанная вода удерживается коллоидными системами в виде так называемой воды набухания. Конституционная, или внутримолекулярная вода входит в состав молекул белков, жиров и углеводов и освобождается при их окис-

лении. Разные ткани характеризуются различным соотношением свободной, связанной и конституционной воды. Вся вода организма обновляется примерно через месяц, а внеклеточное водное пространство — за неделю.

Водный баланс организма складывается из потребления и выделения воды. С пищей человек получает в сутки около 1100 мл воды, в виде напитков и чистой воды — около 1200 мл. Около 300 мл воды образуется в процессе метаболизма при окислении белков, углеводов и жиров. При испарении с поверхности кожи и альвеол легких в сутки выделяется около 900 мл воды. 1500 мл воды необходимо для растворения экскретуемых почками осмотически активных веществ при максимальной осмолярности мочи. Секреция воды в пищеварительную трубку составляет 8200 мл, реабсорбция — 8100 мл. 100 мл воды выводится с фекалиями. Простые подсчеты показывают, что средняя суточная потребность человека в воде составляет около 2500 мл (табл. 1.3).

Таблица 1.3  
Водный баланс организма человека

Средние величины параметров водного баланса организма человека, мл/сут			
Потребление и образование воды		Выделение воды	
Питье и жидкая пища	1200	С мочой	1500
Твердая пища	1100	С потом	500
Эндогенная «вода окисления»	300	С выдыхаемым воздухом	400
		С калом	100
<b>Итого. Поступление</b>	<b>2500</b>	<b>Итого. Выделение</b>	<b>2500</b>
Внутренний цикл жидкостей желудочно-кишечного тракта (мл/сут)			
Секреция		Реабсорбция	
Слюна	1500	<b>Всего</b>	<b>8100</b>
Желудочный сок	2500		
Желчь	500		
Сок pancreas	700		
Кишечный сок	3000		
<b>Итого</b>	<b>8200</b>		
<b>8200 – 8100 = вода в кале 100 мл</b>			

Очевидно, что обмен воды неразрывно связан в организме с обменом электролитов. Системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают поддержание общей концентрации ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора в плазме крови, во внутриклеточной и внеклеточной жидкости на одном и том же уровне. В плазме крови человека концентрация ионов поддерживается с высокой степенью постоянства и составляет в ммоль/л: натрия — 130–156, калия — 3,4–5,3, кальция — 2,3–2,75 (в т. ч. ионизированного, не связанного с белками — 1,13), магния — 0,7–1,2, хлора — 97–108, бикарбонатного иона — 27, сульфатного иона — 1,0, неорганического фосфата — 1–2. По сравнению с плазмой крови и межклеточной жидкостью клетки отличаются более высоким содержанием ионов калия, магния, фосфатов и низкой концентрацией ионов натрия, кальция, хлора и ионов бикарбоната. Различия в солевом составе плазмы крови

и тканевой жидкости обусловлены низкой проницаемостью капиллярной стенки для белков. Точная регуляция водно-солевого обмена у здорового человека позволяет поддерживать не только постоянный состав, но и постоянный объем жидкостей тела, сохраняя практически одну и ту же концентрацию осмотически активных веществ и кислотно-щелочное равновесие.

Минеральные вещества поступают в организм в свободном или связанном виде. Ионы всасываются уже в желудке, основная часть минеральных веществ — в кишечнике путем активного транспорта при участии белков-переносчиков. Из желудочно-кишечного тракта минеральные вещества поступают в кровь и лимфу, где связываются со специфическими транспортными белками. Выделяются минеральные вещества главным образом в виде солей и ионов. С мочой выделяются натрий, калий, кальций, магний, хлор, кобальт, йод, бром, фтор. С калом выделяются железо, кальций, медь, цинк, марганец, молибден и тяжелые металлы.

Наиболее важное значение в водно-электролитном гомеостазе имеют ионы натрия, калия, кальция, хлора. Натрий ( $\text{Na}^+$ ) является основным катионом внеклеточных жидкостей. Его содержание во внеклеточной среде в 6–12 раз превышает содержание в клетках. Натрий в количестве 3–6 г в сутки поступает в организм в виде  $\text{NaCl}$  и всасывается преимущественно в тонком отделе кишечника. Натрий участвует в поддержании равновесия кислотно-основного состояния, осмотического давления внеклеточных и внутриклеточных жидкостей, принимает участие в формировании потенциала действия, оказывает влияние на деятельность практически всех систем организма. Баланс натрия в организме в основном поддерживается деятельностью почек.

Калий ( $\text{K}^+$ ) является основным катионом внутриклеточной жидкости. В клетках содержится 98% калия. Суточная потребность человека в калии составляет 2–3 г. Основным источником калия в пище являются продукты растительного происхождения. Особое значение калий имеет благодаря своей потенциалобразующей роли как на уровне поддержания мембранного потенциала, так и в генерации потенциала действия. Мембранный потенциал покоя, т. е. разность потенциалов между клеточным содержимым и внеклеточной средой, создается благодаря способности клетки активно, с затратой энергии, поглощать ионы  $\text{K}^+$  из внешней среды в обмен на ионы  $\text{Na}^+$  (так называемый  $\text{K}^+-\text{Na}^+$  насос) и вследствие более высокой проницаемости клеточной мембраны для ионов  $\text{K}^+$ , чем для ионов  $\text{Na}^+$ . Из-за высокой проницаемости клеточной мембраны для ионов  $\text{K}^+$  небольшие сдвиги в содержании калия в клетках (в норме это величина постоянная) и в плазме крови ведут к изменению величины мембранного потенциала и возбудимости нервной и мышечной ткани. Калий принимает также участие в регуляции кислотно-основного состояния на конкурентных взаимодействиях между ионами  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , а также  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  и является фактором поддержания осмотического давления в клетках. Регуляция его выведения осуществляется преимущественно почками.

Кальций ( $\text{Ca}_2^+$ ) обладает высокой биологической активностью. Он является основным структурным компонентом костей скелета, где содержится около 99% всего  $\text{Ca}_2^+$ . В сутки взрослый человек должен получать с пищей 800–1000 мг кальция. Всасывается кальций преимущественно в двенадцатиперстной кишке в виде одноосновных солей фосфорной кислоты. Примерно  $\frac{3}{4}$  кальция выводится пищеварительным трак-



том, куда эндогенный кальций поступает с секретами пищеварительных желез, остальная часть выводится почками. Кальций принимает участие в генерации потенциала действия, в инициации мышечного сокращения, является необходимым компонентом свертывающей системы крови, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга и обладает симпатикотропным действием.

Магний ( $Mg_2^+$ ) по содержанию в организме занимает четвертое место среди катионов организма и второе место среди внутриклеточных катионов. Количество общего магния, содержащегося в организме взрослого, составляет 20–28 г. Около 1% магния находится во внеклеточной жидкости, приблизительно 60% — в костях, 20% — в мышцах. Остальные 20% приходятся на другие ткани организма, причем большая часть сосредоточена в клетках печени. В плазме крови концентрация магния составляет 0,75–1,25 ммоль/л. Из этого количества 55–60% магния плазмы ионизировано, 15% связано с органическими и неорганическими кислотами. Биологически активным является только ионизированный магний, концентрация которого в плазме составляет 0,45–0,75 ммоль/л. Магний выполняет следующие физиологические функции: входит в состав костей, является антагонистом кальция, влияет на проницаемость биологических мембран, активирует фибринолиз, участвует в функционировании многих ферментов, связанных с обменом АТФ, в качестве кофактора.

Содержание хлора ( $Cl^-$ ) в организме составляет около 100 г. В плазме (сыворотке) крови его концентрация достигает 97–108 ммоль/л. Его физиологическая функция связана с участием в формировании трансмембранного потенциала. Являясь основным анионом внеклеточной жидкости, ион хлора активно участвует в обеспечении электронейтральности. Благодаря наличию в мембранах клеток и митохондриях специальных хлорных каналов, хлорид-ионы регулируют объем жидкости, трансэпителиальный транспорт ионов, что создает и стабилизирует мембранный потенциал. Механизмы регуляции хлора связаны с процессами, стабилизирующими содержание натрия. В связи с тем, что хлорид-ионы способны проникать через мембрану клеток, они вместе с ионами натрия и калия поддерживают осмотическое давление и регулируют водно-солевой обмен. Хлор является составной частью соляной кислоты желудочного сока, денатурирующей белки и активирующей пепсиноген, создает благоприятную среду в желудке для действия протеолитических ферментов желудочного сока. Кроме того, ионы хлора участвуют в создании и поддержании рН в клетках и биологических жидкостях организма.

Фосфор (P) относится к структурным (тканеобразующим) макроэлементам, его содержание в организме взрослого человека составляет около 700 г.

Большая часть фосфора (85–90%) находится в костной ткани и в зубах, остальное — в мягких тканях и жидкостях. Около 70% общего фосфора в плазме крови входит в органические фосфолипиды, около 30% представлено неорганическими соединениями (10% соединения с белком, 5% комплексы с кальцием или магнием, остальное — анионы ортофосфата). Биологическая роль фосфора в организме сводится к следующему: фосфор входит в состав многих веществ организма (фосфолипиды, фосфопротеиды, нуклеотиды, коферменты, ферменты), фосфолипиды являются основным компонентом мембран всех клеток в организме человека. В костях фосфор находится в виде

гидроксилapatита, в зубах в виде фторapatита, выполняя структурную функцию. Остатки фосфорной кислоты входят в состав нуклеиновых кислот и нуклеотидов, а также в состав аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата. Остатки фосфорной кислоты входят в состав буферной системы крови, регулируя ее рН.

Регуляция водно-солевого обмена, как и большинство физиологических регуляций, включает афферентное, центральное и эфферентное звенья. Афферентное звено представлено массой рецепторных аппаратов сосудистого русла, тканей и органов, воспринимающих сдвиги осмотического давления, объема жидкостей и их ионного состава. В результате, в центральной нервной системе создается интегрированная картина состояния водно-солевого баланса в организме. Так, при увеличении концентрации электролитов и уменьшении объема циркулирующей жидкости (гиповолемии) появляется чувство жажды, а при увеличении объема циркулирующей жидкости (гиперволемии) оно уменьшается. Следствием центрального анализа является изменение питьевого и пищевого поведения, перестройка работы желудочно-кишечного тракта и системы выделения (прежде всего функции почек), реализуемая через эфферентные звенья регуляции. Последние представлены нервными и, в большей мере, гормональными влияниями (рис. 1.10). Увеличение объема циркулирующей жидкости за счет повышенного содержания воды в крови (гидремия) может быть компенсаторным, возникающим, например, после массивной кровопотери. Гидремия с аутогемо-

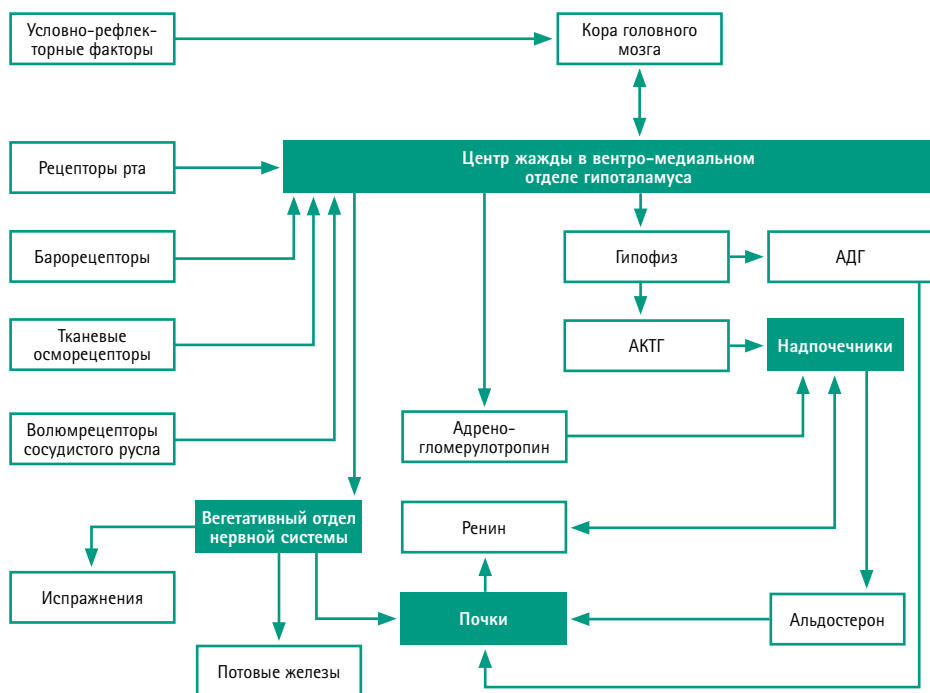


Рис. 1.10. Нейро-гуморальная регуляция водно-солевого обмена

дилюцией представляет собой один из механизмов восстановления соответствия объема циркулирующей жидкости емкости сосудистого русла. Патологическая гидремия является следствием нарушения водно-солевого обмена, например, при почечной недостаточности и др. У здорового человека может развиваться кратковременная физиологическая гидремия после приема больших количеств жидкости.

Помимо перманентного обмена водой между организмом и окружающей средой важное значение имеет обмен водой между внутриклеточным, внеклеточным секторами и плазмой крови. Следует отметить, что механизмы водно-электролитного обмена между секторами не могут быть сведены только к физико-химическим процессам, так как распределение воды и электролитов связано также с особенностями функционирования мембран клеток. Наиболее динамичным является интерстициальный сектор, на котором прежде всего отражаются потеря, накопление и перераспределение воды и сдвиги электролитного баланса. Важными факторами, влияющими на распределение воды между сосудистым и интерстициальным секторами, являются степень проницаемости сосудистой стенки, а также соотношение и взаимодействие гидродинамических давлений секторов. В плазме содержание белков равно 65–80 г/л, а в интерстициальном секторе — только 4 г/л. Это создает постоянную разность коллоидно-осмотического давления между секторами, обеспечивающую удержание воды в сосудистом русле. Роль гидродинамического и онкотического факторов в обмене воды между секторами была показана еще в 1896 г. американским физиологом Э. Старлингом: переход жидкой части крови в межтканевое пространство и обратно обусловлен тем, что в артериальном капиллярном русле эффективное гидростатическое давление выше, чем эффективное онкотическое давление, а в венозном капилляре — наоборот.

Гуморальная регуляция водно-электролитного баланса в организме осуществляется следующими гормонами:

- антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин), воздействует на собирательные трубочки и дистальные канальцы почек, увеличивая реабсорбцию воды;
- натриуретический гормон (предсердный натриуретический фактор, ПНФ, атриопептин), расширяет приносящие артериолы в почках, что увеличивает почечный кровоток, скорость фильтрации и экскрецию  $\text{Na}^+$ ; ингибирует выделение ренина, альдостерона и АДГ;
- ренин-ангиотензин-альдостероновая система стимулирует реабсорбцию в почках, что вызывает задержку  $\text{NaCl}$  в организме и повышает осмотическое давление плазмы, что определяет задержку выведения жидкости;
- паратиреоидный гормон увеличивает абсорбцию калия почками и кишечником а также выведение фосфатов и увеличение реабсорбции кальция.

Содержание натрия в организме регулируется, в основном, почками под контролем ЦНС через специфические натриорецепторы, реагирующие на изменение содержания натрия в жидкостях тела, а также волюморорецепторы и осморорецепторы, реагирующие на изменение объема циркулирующей жидкости и осмотического давления внеклеточной жидкости соответственно. Содержание натрия в организме контролируется

ренин-ангиотензинной системой, альдостероном, натрийуретическими факторами. При уменьшении содержания воды в организме и повышении осмотического давления крови усиливается секреция вазопрессина (антидиуретического гормона), который вызывает увеличение обратного всасывания воды в почечных канальцах. Увеличение задержки натрия почками вызывает альдостерон, а усиление выведения натрия — натрийуретические гормоны, или натрийуретические факторы (атриопептиды, простагландины, убаин-подобное вещество).

Состояние водно-солевого обмена в значительной степени определяет содержание ионов  $\text{Cl}^-$  во внеклеточной жидкости. Из организма ионы хлора выводятся в основном с мочой, желудочным соком, потом. Количество экскретируемого хлорида натрия зависит от режима питания, активной реабсорбции натрия, состояния канальцевого аппарата почек, кислотно-щелочного состояния. Обмен хлора в организме пассивно связан с обменом натрия и регулируется теми же нейрогуморальными факторами. Обмен хлоридов тесно связан с обменом воды: уменьшение отеков, рассасывание транссудата, многократная рвота, повышенное потоотделение и др. сопровождаются увеличением выведения ионов хлора из организма.

Баланс калия в организме поддерживается двумя способами: изменением распределения калия между внутри- и внеклеточным компартментами, регуляцией почечной и внепочечной экскреции ионов калия.

Распределение внутриклеточного калия по отношению к внеклеточному поддерживается прежде всего  $\text{Na-K-ATФазой}$ , являющейся структурным компонентом мембран всех клеток организма. Поглощение калия клетками против градиента концентрации инициируют инсулин, катехоламины, альдостерон. Известно, что ацидоз способствует выходу калия из клеток, алкалоз — перемещению калия внутрь клеток.

Экскретируемая почками фракция калия обычно составляет приблизительно 10–15% от всего фильтруемого калия плазмы. Задержка в организме или выделение калия почкой определяется тем, каково направление транспорта калия в связующем канальце и собирательной трубке коры почек. При высоком содержании калия в пище эти структуры секретируют его, а при низком — секреция калия отсутствует. Помимо почек, калий выводится желудочно-кишечным трактом и с потоотделением. При обычном уровне ежедневного потребления калия (50–100 ммоль/сут) приблизительно 10% удаляются со стулом.

Главные регуляторы обмена кальция и фосфора в организме — витамин D, паратгормон и кальцитонин. Витамин D (в результате преобразований в печени образуется витамин  $\text{D}_3$ , в почках — кальцитриол) увеличивает всасывание кальция в пищеварительном тракте и транспорт кальция и фосфора к костям. Паратгормон выделяется при снижении уровня кальция в сыворотке крови, высокий же уровень кальция тормозит образование паратгормона. Паратгормон способствует повышению содержания кальция и снижению концентрации фосфора в сыворотке крови. Кальций резорбируется из костей, также увеличивается его всасывание в пищеварительном тракте, а фосфор удаляется из организма с мочой. Паратгормон также необходим для образования активной формы витамина D в почках. Увеличение уровня кальция в сыворотке крови способствует выработке кальцитонина. В противоположность паратгормону, он вызыва-

ет накопление кальция в костях и снижает его уровень в сыворотке крови, уменьшая образование активной формы витамина D в почках, увеличивает выделение фосфора с мочой и снижает его уровень в сыворотке крови.

## 1.5. Состав питательных веществ для обеспечения нормального метаболизма

Питание — это процесс поступления в организм и усвоения им веществ, необходимых для роста, жизнедеятельности и воспроизводства. С биологической точки зрения питание обеспечивает организм источниками энергии, субстратами для биосинтеза, витаминами и минеральными веществами, водой. Недостаточность или избыточность питания являются основной причиной нарушения метаболизма. Удовлетворение пластических и энергетических потребностей организма служит критерием для формирования норм питания. В свою очередь, нормы питания, определяющие величины потребления пищевых веществ, основываются на данных научных исследований обмена жиров, белков, углеводов, воды, минеральных веществ, витаминов у различных групп населения. Так называемые физиологические нормы питания являются научно обоснованным в количественном и качественном аспектах пищевым рационом, полностью покрывающим потребности организма человека в энергии и обеспечивающим его всеми необходимыми для метаболизма экзогенными веществами в достаточных количествах и в оптимальных (сбалансированных) соотношениях. Существуют нормы, разработанные Всемирной организацией здравоохранения, и нормы, утвержденные в отдельных странах. В России действуют «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (Методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ 2.3.1.2432-08). Суточная потребность в питательных веществах устанавливается либо в соответствии с «Нормами...», которые рассчитаны на «среднего» мужчину массой тела 70 кг и «среднюю» женщину массой тела 60 кг, либо путем расчета индивидуальной потребности индивидуума в г/кг веса или на 1000 ккал энергозатрат. При определении физиологических норм питания с учетом удовлетворения потребностей организма в пластических веществах исходят из того, что большинство из них может синтезироваться в организме; другие вещества (незаменимые аминокислоты, незаменимые жирные кислоты, все минеральные вещества и микроэлементы, витамины) в организме человека не синтезируются и должны поступать с пищей.

В состав продуктов питания входят пищевые вещества или нутриенты, являющиеся органическими и неорганическими элементами. Их подразделяют на следующие виды:

- пищевые вещества, необходимые в больших количествах организму (десятьки граммов в сутки) — макронутриенты (см. в разделе 1.6); это белки, углеводы, жиры — основные компоненты пищи, представляющие собой пластический материал и энергоносители, вода;
- пищевые вещества, которые требуются организму в малых количествах (миллиграммы, микрограммы) — микронутриенты (см. в разделе 1.6); это витамины,

ряд минеральных веществ, принимающих участие в процессе усвоения энергии, в координации различных функций, в процессах развития и роста организма.

Кроме этого, все нутриенты могут быть разделены на две группы.

- 1. Эссенциальные нутриенты** (незаменимые), являющиеся жизненно необходимыми пищевыми веществами для организма, недостаток либо отсутствие которых в рационе питания становятся причиной выраженных и стойких нарушений метаболизма. К незаменимым нутриентам относят некоторые аминокислоты, минеральные вещества, витамины.
- 2. Заменяемые нутриенты** могут вырабатываться организмом (в необходимом количестве или частично), в том числе, с помощью микроорганизмов кишечника — микрофлоры. Среди них можно назвать ряд витаминов, аминокислот и витаминоподобных веществ. Тем не менее, определенное количество заменимых нутриентов должно поступать с продуктами питания.

Условием для эффективного всасывания и усвоения питательных веществ из желудочно-кишечного тракта является переваривание пищевых веществ до мономеров при полостном и пристеночном пищеварении. Часть веществ пищи не подвергается в желудочно-кишечном тракте гидролизу (растительный полисахарид целлюлоза) или расщепляется не полностью. Степень переваривания пищевых веществ зависит от их предварительной обработки в процессе приготовления пищи или механической обработки при жевании. Таким образом, пищевые продукты не полностью усваиваются организмом, и при питании смешанной пищей животного и растительного происхождения ее усвояемость по калорической ценности составляет около 90–95%.

Потребность конкретного человека в различных компонентах пищи, количестве и соотношениях питательных веществ не только индивидуальна, но и зависит от возраста, выполняемой физической или умственной нагрузки, состояния покоя или психоэмоционального напряжения. Поэтому определение норм и характера питания, хотя и должно учитывать общие физиологические требования и рекомендации, может быть лишь строго индивидуализированным.

Говоря об энергетической ценности пищевых продуктов, следует понимать, что при определении физиологических норм питания в идеале необходимо соблюдать соответствие энергетической ценности (калорийности) пищевого рациона энергозатратам конкретного организма. Они складываются из затрат энергии основного обмена (пол, возраст, антропометрические параметры), энергозатрат, связанных со специфически-динамическим действием пищи и особенностями трудовой деятельности. Однако ввиду того, что индивидуальное определение необходимого калоража пищи для каждого человека по очевидным причинам является трудновыполнимым, в диетологии принят унифицированный подход к определению необходимой питательной ценности пищевых продуктов. При этом взрослый трудоспособный индивид в возрасте 18–60 лет может быть отнесен к одной из пяти групп, дифференцированных в зависимо-

сти от величин энергозатрат — так называемого коэффициента физической активности. Для этих групп рассчитаны средние величины энергозатрат и соответствующего потребления питательных веществ, расположенные в диапазоне от 1700 ккал/сут до 2600 ккал/сут. При расчете оптимального калоража пищевых продуктов рекомендуется, чтобы примерно половина суточного энергообеспечения поступала в виде углеводов, не более трети — с жирами, а остальное — с белками.

Потребность в белке — эволюционно сложившаяся доминанта в питании человека, обусловленная необходимостью обеспечивать оптимальный физиологический уровень поступления незаменимых аминокислот. При положительном азотистом балансе в периоды роста и развития организма, а также при интенсивных репаративных процессах потребность в белке на единицу массы тела естественно выше, чем у среднестатистического здорового человека. Критериями качественной оценки пищевого белка служат усвояемость, биологическая ценность и собственно качество белка. Усвояемость белка характеризует долю абсорбированного в организме азота от общего количества, потребленного с пищей. Биологическая ценность указывает на степень задержки азота и эффективность его утилизации для поддержания азотистого равновесия. Качество белка определяется наличием незаменимых аминокислот в определенном соотношении как между собой, так и с заменимыми аминокислотами.

Необходимое количество поступления в организм белка составляет 0,5–1 г на 1 кг массы тела взрослого человека в сутки. Физиологическая потребность в белке для здорового взрослого мужчины составляет от 65 до 117 г/сутки для мужчин, для взрослой здоровой женщины — от 58 до 87 г/сутки. Физиологические потребности в белке детей до 1 года — 2,2–2,9 г/кг массы тела, детей старше 1 года — от 36 до 87 г/сутки.

Источниками полноценного белка, содержащего полный набор незаменимых аминокислот в количестве, достаточном для биосинтеза белка в организме человека, являются продукты животного происхождения (молоко, молочные продукты, яйца, мясо и мясопродукты, рыба, морепродукты). Белки животного происхождения усваиваются организмом на 93–96%. Для взрослых рекомендуемая в суточном рационе доля белков животного происхождения от общего количества белков составляет не менее 50%.

В белках растительного происхождения закономерно имеется дефицит незаменимых аминокислот. Кроме того, в составе бобовых содержатся ингибиторы протеиназ, что снижает усвоение белка из них. Напротив, в концентратах белков из бобовых аминокислотный состав и его усвоение близки к таковым у белка животного происхождения. Белок из продуктов растительного происхождения усваивается организмом на 62–80%. Белок из высушенных грибов усваивается на уровне 20–40%.

Жиры (липиды), поступающие с пищей, являются наиболее энергоемкой пищевой субстанцией. Физиологическая потребность в жирах составляет для взрослого здорового мужчины от 70 до 154 г/сутки, для взрослой здоровой женщины от 60 до 102 г/сутки. Физиологическая потребность в жирах для детей до года — 5,5–6,5 г/кг массы тела, для детей старше года — от 40 до 97 г/сутки.

Как указывалось выше, жиры растительного и животного происхождения имеют различный состав жирных кислот, определяющий особенности их метаболизма и фи-

зиологические эффекты. Потребность организма в жирах, содержащих насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, значительно различается.

Насыщенные жирные кислоты со средней длиной цепи способны усваиваться в пищеварительном тракте без участия желчных кислот и панкреатической липазы, не депонируются в печени и подвергаются  $\beta$ -окислению. Животные жиры могут содержать насыщенные жирные кислоты с длиной цепи до двадцати и более атомов углерода. К таким животным жирам относятся бараний, говяжий, свиной и ряд других. Потребление насыщенных жирных кислот для взрослых и детей должно составлять не более 10% от калорийности суточного рациона.

К мононенасыщенным жирным кислотам относятся миристоролеиновая и пальмитолеиновая кислоты (жиры рыб и морских млекопитающих), олеиновая (оливковое, кунжутное, рапсовое масла). Мононенасыщенные жирные кислоты, помимо их поступления с пищей, в организме синтезируются из насыщенных жирных кислот и частично из углеводов.

Физиологическая потребность в мононенасыщенных жирных кислотах для взрослых и детей составляет 10% от калорийности суточного рациона.

Из полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) особое значение для организма человека имеют линолевая и линоленовая кислоты, являющиеся структурными элементами клеточных мембран и обеспечивающие нормальное развитие и адаптативные реакции организма человека. ПНЖК являются предшественниками образующихся из них биорегуляторов — эйкозаноидов. Физиологическая потребность в ПНЖК для взрослых и детей — 6–10% от калорийности суточного рациона.

Подклассами ПНЖК являются кислоты семейств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3. Жирные кислоты  $\omega$ -6 содержатся практически во всех растительных маслах и орехах (льняное, из семян крестоцветных, соевое). Основным пищевым источником  $\omega$ -3 жирных кислот являются жирные сорта рыб и некоторые морепродукты. Из ПНЖК  $\omega$ -6 особое место занимает линолевая кислота, которая является предшественником наиболее физиологически активной кислоты этого семейства — арахидоновой. Физиологическая потребность в  $\omega$ -6 жирных кислотах для взрослых составляют 8–10 г/сутки, в  $\omega$ -3 жирных кислотах — 0,8–1,6 г/сутки. Оптимальное соотношение в суточном рационе  $\omega$ -6 к  $\omega$ -3 жирных кислот должно составлять 5–10 к 1. Физиологическая потребность в  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 жирных кислотах — 4–9% и 0,8–1% от калорийности суточного рациона для детей от 1 года до 14 лет и 5–8% и 1–2% для детей от 14 до 18 лет, соответственно.

Помимо жирных кислот в поступающих с пищей липидах должны содержаться холестерин и фосфолипиды. Количество холестерина в суточном рационе взрослых и детей не должно превышать 300 мг. В пищевых продуктах растительного происхождения в основном встречаются фосфолипид лецитин, в состав которого входит витаминоподобное вещество холин, а также кефалин. Оптимальное содержание фосфолипидов в рационе взрослого человека составляет 5–7 г/сутки.

Углеводы пищи представлены преимущественно полисахаридами (крахмал) и в меньшей степени — моно-, ди- и олигосахаридами. Физиологическая потребность в усвояемых углеводах для взрослого человека составляет от 257 до 586 г/сутки, что покрывает 50–60% суточной энергетической потребности. Физиологическая потребность



в углеводах составляет для детей до года 13 г/кг массы тела, для детей старше года — от 170 до 420 г/сутки. Среднесуточная норма углеводов обусловлена родом деятельности и энергетическими затратами. Минимальной дозой считается количество в 50–60 г, дальнейшее снижение которого приводит к критическим нарушениям обменных процессов.

В пищевых продуктах углеводы присутствуют в виде моносахаридов (глюкоза, фруктоза и галактоза) — в меде и фруктах, олигосахаридов (сахароза и лактоза) — в молоке и во всех сладостях, содержащих сахарозу, а также полисахаридов. Полисахариды подразделяются на крахмальные полисахариды (крахмал и гликоген) и неусвояемые полисахариды — пищевые волокна (клетчатка, гемицеллюлоза, пектины). Несмотря на то, что углеводы вносят существенный вклад в энергообеспечение организма, они не считаются незаменимыми питательными веществами.

В группу пищевых волокон входят полисахариды, в основном растительного происхождения. К группе пищевых волокон относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, фитин, хитин, пектин, камеди (гумми), слизи, протопектины, альгинаты. Пищевые волокна выполняют целый ряд важнейших биологических функций, причем не только в отношении системы пищеварения, но и в плане системного метаболизма. Гемицеллюлоза, целлюлоза и лигнин впитывают воду за счет заполнения пустых пространств их волокнистой структуры. У неструктурированных балластных веществ (пектин и др.) связывание воды происходит путем превращения в гели. Благодаря увеличению массы кала и прямому раздражающему действию на толстую кишку нарастает скорость кишечного транзита и перистальтики. Пищевые волокна повышают связывание и выведение из организма желчных кислот, нейтральных стероидов, в том числе холестерина, уменьшают всасывание холестерина и жиров в тонкой кишке. Благодаря абсорбционной способности, пищевые волокна адсорбируют на себе или растворяют токсины, тем самым уменьшая опасность контакта токсинов со слизистой оболочкой кишечника, выраженность интоксикационного синдрома и воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки. Благодаря своим ионообменным свойствам, пищевые волокна выводят ионы тяжелых металлов (свинца, стронция), влияют на электролитный обмен в организме. Часть условно патогенных бактерий усваивает питательные вещества с помощью биохимических процессов гниения и брожения. Пектины подавляют жизнедеятельность этих микроорганизмов, что способствует нормализации состава кишечной микрофлоры. Пищевые волокна стимулируют рост лактобацилл, стрептококков и уменьшают рост колиформ, влияют на метаболическую активность нормальной микрофлоры. Наконец, пищевые волокна увеличивают синтез витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, фолиевой кислоты кишечными бактериями. Физиологическая потребность в пищевых волокнах для взрослого человека составляет 20 г/сутки, для детей старше 3 лет — 10–20 г/сутки.

Жизненно необходимые **микронутриенты** представлены в продуктах питания веществами органической природы и минеральными веществами. К микронутриентам органической природы относят водорастворимые (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолаты, пантотеновая кислота, ниацин) и жирорастворимые (А, D, Е, К) витамины (по В. А. Тутельяну и соавт., 2008).

**Витамин С** (формы и метаболиты аскорбиновой кислоты) участвует в окислительно-восстановительных реакциях, функционировании иммунной системы, способст-

вует усвоению железа. Установленный уровень физиологической потребности — 45–110 мг/сутки.

**Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин) в форме образующегося из него тиаминдифосфата входит в состав важнейших ферментов углеводного и энергетического обмена, обеспечивающих организм энергией и пластическими веществами, а также метаболизм разветвленных аминокислот. Установленный уровень потребности — 0,9–2,0 мг/сутки.

**Витамин В<sub>2</sub>** (рибофлавин) в форме коферментов участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению восприимчивости цвета зрительным анализатором и темновой адаптации. Установленный уровень потребности — 1,1–2,8 мг/сутки.

**Витамин В<sub>6</sub>** (пиридоксин) в форме своих коферментов участвует в превращениях аминокислот, метаболизме триптофана, липидов и нуклеиновых кислот, участвует в поддержании иммунного ответа, участвует в процессах торможения и возбуждения в центральной нервной системе, способствует нормальному формированию эритроцитов, поддержанию нормального уровня гомоцистеина в крови. Установленный уровень потребности — 1,1–2,6 мг/сутки.

**Ниацин** в качестве кофермента участвует в окислительно-восстановительных реакциях энергетического метаболизма. Установленный уровень потребности — 11–25 мг/сутки.

**Витамин В<sub>12</sub>** играет важную роль в метаболизме и превращениях аминокислот. Фолат и витамин В<sub>12</sub> являются взаимосвязанными витаминами, участвуют в кроветворении. Установленный уровень потребности — 1,4–3,0 мкг/сутки.

**Фолаты** в качестве кофермента участвуют в метаболизме нуклеиновых и аминокислот. Установленный уровень потребности — 150–400 мкг/сутки.

**Пантотеновая кислота** участвует в белковом, жировом, углеводном обмене, обмене холестерина, синтезе ряда гормонов, гемоглобина, способствует всасыванию аминокислот и сахаров в кишечнике, поддерживает функцию коры надпочечников. Установленный уровень потребности в разных странах — 4–12 мг/сутки.

**Биотин** участвует в синтезе жиров, гликогена, метаболизме аминокислот. Установленный уровень потребности — 15–100 мкг/сутки.

**Витамин А** играет важную роль в процессах роста и репродукции, дифференцировки эпителиальной и костной ткани, поддержания иммунитета и зрения. Установленный уровень физиологической потребности — 600–1500 мкг рет. экв./сутки. Верхний допустимый уровень потребления — 3000 мкг рет. экв./сутки. Бета-каротин является провитамином А и обладает антиоксидантными свойствами. 6 мкг бета-каротина эквивалентны 1 мкг витамина А. Физиологическая потребность для взрослых — 5 мг/сутки.

**Витамин Е** представлен группой токоферолов и токотриенолов, которые обладают антиоксидантными свойствами. Является универсальным стабилизатором клеточных мембран, необходим для функционирования половых желез, сердечной мышцы. Установленный уровень физиологической потребности — 7–25 мг ток. экв. /сутки.

Основные функции **витамина D** связаны с поддержанием гомеостаза кальция и фосфора, осуществлением процессов минерализации костной ткани. Установленный уровень потребности — 0–11 мкг/сутки.

Метаболическая роль **витамина К** обусловлена его участием в модификации ряда белков свертывающей системы крови и костной ткани. Установленный уровень потребности в разных странах – 55–120 мкг/сутки.

Потребности организма человека в минеральных веществах – макроэлементах и микроэлементах – сообразно их биологической роли представлена в таблице 1.4.

Таблица 1.4

Потребность организма человека в макро- и микроэлементах (по В. А. Тутельяну и соавт., 2008).

Элемент	Биологическая роль	Суточная потребность
<b>Макроэлементы</b>		
<b>Кальций</b>	Необходимый элемент минерального матрикса кости, выступает регулятором нервной системы, участвует в мышечном сокращении	1000 мг/сутки, для лиц старше 60 лет – 1200 мг/сутки
<b>Фосфор</b>	Энергетический обмен (в виде высокоэнергетического АТФ), регуляции кислотно-щелочного баланса, входит в состав фосфолипидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот, участвует в клеточной регуляции путем фосфорилирования ферментов, необходим для минерализации костей и зубов	800 мг/сутки
<b>Магний</b>	Кофактор многих ферментов, в том числе энергетического метаболизма, участвует в синтезе белков, нуклеиновых кислот, обладает стабилизирующим действием на мембраны, необходим для поддержания гомеостаза кальция, калия и натрия	400 мг/сутки
<b>Калий</b>	Основной внутриклеточный ион, принимает участие в регуляции водного, кислотного и электролитного баланса, участвует в процессах проведения нервных импульсов, регуляции давления	1000–4000 мг/сутки
<b>Натрий</b>	Основной внеклеточный ион, принимающий участие в переносе воды, глюкозы крови, генерации и передаче электрических нервных сигналов, мышечном сокращении	1200–1500 мг/сутки
<b>Хлориды</b>	Участие в формировании трансмембранного потенциала, осмотического давления, является составной частью соляной кислоты желудочного сока	2000–2500 мг/сутки
<b>Микроэлементы</b>		
<b>Железо</b>	Участвует в транспорте электронов, кислорода, обеспечивает протекание окислительно-восстановительных реакций и активацию перекисного окисления	10–22 мг/сутки
<b>Цинк</b>	Входит в состав более 300 ферментов, участвует в процессах синтеза и распада углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот	9,5–15,0 мг/сутки
<b>Йод</b>	Участвует в функционировании щитовидной железы, обеспечивая образование гормонов (тироксина и трийодтиронина). Необходим для роста и дифференцировки клеток всех тканей организма человека, митохондриального дыхания, регуляции трансмембранного транспорта натрия и гормонов.	150 мкг/сутки
<b>Медь</b>	Входит в состав ферментов, обладающих окислительно-восстановительной активностью и участвующих в метаболизме железа, стимулирует усвоение белков и углеводов. Участвует в процессах обеспечения тканей организма человека кислородом	1,0 мг/сутки
<b>Марганец</b>	Участвует в образовании костной и соединительной ткани, входит в состав ферментов, включающихся в метаболизм аминокислот, углеводов, катехоламинов; необходим для синтеза холестерина и нуклеотидов	2–5 мг/сутки
<b>Селен</b>	Эссенциальный элемент антиоксидантной системы защиты организма человека, обладает иммуномодулирующим действием, участвует в регуляции действия тиреоидных гормонов	28–110 мкг/сутки
<b>Хром</b>	Участвует в регуляции уровня глюкозы крови, усиливая действие инсулина	50 мкг/сутки
<b>Молибден</b>	Является кофактором многих ферментов, обеспечивающих метаболизм серосодержащих аминокислот, пуринов и пиримидинов.	45–100 мкг/сутки
<b>Фтор</b>	Иницирует минерализацию костей	1,5–4,0 мг/сутки

## 1.6. Нутрициология, нутриенты и нутрицевтики

В течение последних десятилетий изучение проблемы адекватного обеспечения организма человека питательными веществами в норме и при патологии перестал быть прерогативой специалистов-диетологов. На стыке биохимии, физиологии, патофизиологии и фармакологии возникла самостоятельная научная дисциплина, изучающая метаболизм человека в норме и при различных патологических состояниях и способы коррекции нарушений метаболизма пищевыми субстанциями,— нутрициология. Согласно определению Большого медицинского словаря, нутрициология — (лат. *nutricium* *питание* + греч. *λόγος* *учение, наука*) — наука о питании человека, включающая изучение пищевых веществ и компонентов, содержащихся в продуктах питания, правила приема пищи, законы взаимодействия пищи, влияние ее на организм, а также мотивы выбора пищи человеком и механизмы влияния этого выбора на его здоровье. Объектами изучения нутрициологии являются собственно питательные вещества (нутриенты) и их влияние на метаболизм, источники получения организмом питательных веществ, способы их поступления в организм, а также возможности использования биологически активных веществ, среди которых: продовольственное сырье, используемое при производстве пищевых продуктов с натуральным составом нутриентов, натуральные продукты, имеющие измененный химический состав, нутрицевтики, пробиотики, парафармацевтики, которые необходимы для коррекции обмена веществ, а также отдельных функций организма в норме и при патологических состояниях.

Нутриенты представляют собой составные элементы натуральных продуктов питания, используемые организмом для формирования, обновления и полноценного функционирования органов, тканей, клеток, и дифференцируются на макронутриенты — белки, жиры, углеводы и микронутриенты, минорные физиологически активные компоненты — эссенциальные жирные кислоты, витамины и провитамины, различные минеральные вещества, пищевые волокна. Следует обратить внимание на то, что некоторые лекарственные препараты взаимодействуют с витаминами и макро- и микроэлементами, нарушая их всасывание, утилизацию, либо повышая их экскрецию. Взаимодействие микронутриентов и лекарственных препаратов представлено в табл. 1.5.

Помимо нутриентов, одним из объектов изучения нутрициологии являются нутрицевтики — идентичные натуральным химические вещества, имеющие животное, растительное, синтетическое либо биотехнологическое происхождение. Производятся нутрицевтики в промышленных масштабах и предназначены для применения непосредственно с пищей (могут вводиться в состав определенных продуктов питания). Нутрицевтики применяются с целью ликвидации недостатка в организме эссенциальных пищевых веществ; индивидуализации питания конкретного здорового человека в зависимости от потребностей, отличающихся не только в зависимости от пола, возраста, интенсивности физической нагрузки, но и в связи с генетически обусловленными особенностями биохимической конституции отдельного индивидуума, его биоритмами, физиологическими состояниями (беременность, лактация, эмоциональный стресс и т. п.), а также экологическими условиями зоны обитания; удовлетворения измененных физиологических потребностей в пищевых веществах больного человека. Они также

позволяют обойти поврежденное патологией звено метаболического конвейера, повысить неспецифическую резистентность организма к воздействию стрессовых факторов, направленно изменять обмен отдельных веществ путем воздействия на ферментативные системы метаболизма, элиминировать ксенобиотики, целенаправленно осуществлять коррекцию иммунитета. К наиболее востребованным нутрицевтикам относятся витамины групп А и D, В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, ниацин, фолиевая кислота, пантотеновая кислота.

Таблица 1.5

**Взаимодействия лекарственных препаратов и микронутриентов**

Лекарственное средство	Микронутриент	Характер взаимодействия
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Витамин В <sub>9</sub> (фолиевая кислота)	Аспирин нарушает утилизацию фолата
	Витамин С	Прием больших доз аспирина ведет к усиленному выделению витамина С почками и потере его с мочой
	Цинк	Аспирин вымывает цинк из организма
Спиртосодержащие препараты	Витамин В <sub>1</sub>	Спирт препятствует нормальному всасыванию витамина В <sub>1</sub>
	Витамин В <sub>9</sub>	Спирт нарушает всасывание витамина В <sub>9</sub>
Пеницилламин, купримин и другие комплексобразующие соединения	Витамин В <sub>6</sub>	Препараты этой группы связывают и инактивируют витамин В <sub>6</sub>
Кортикостероидные гормоны (гидрокортизон и пр.)	Витамин В <sub>6</sub>	Кортикостероидные гормоны способствуют вымыванию витамина В <sub>6</sub>
Преднизолон (глюкокортикостероид)	Кальций	Преднизолон повышает выведение кальция
Антигиперлипидемические средства, антимиетаболиты	Витамин В <sub>9</sub>	Антигиперлипидемические средства нарушают всасывание витамина В <sub>9</sub>
Метформин	Витамин В <sub>12</sub>	Метформин приводит к нарушению всасывания витамина В <sub>12</sub>
Железо	Кальций, цинк	Кальций и цинк снижают усвоение железа
Ксеникал, холестрамин, гастрал	Витамины А, D, Е, К и бета-каротин	Ксеникал, холестрамин, гастрал снижают и замедляют абсорбцию витаминов
Антациды	Железо	Антациды снижают эффективность связывания железа
	Витамин В <sub>1</sub>	Антациды снижают уровень витамина В <sub>1</sub> в организме
Антибиотики	Витамины В <sub>5</sub> , К и Н	Антибиотики нарушают эндогенный синтез витаминов В <sub>5</sub> , К и Н
	Витамин В <sub>1</sub>	Антибиотики снижают уровень витамина В <sub>1</sub> в организме
Хлорамфеникол	Витамины В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> ; железо	Хлорамфеникол понижает эффективность витаминов В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> и железа
	Витамин В <sub>6</sub>	Хлорамфеникол усиливает выведение витамина В <sub>6</sub>
Эритромицин	Витамины В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> (PP), В <sub>6</sub>	Эритромицин усиливает выведение витаминов В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> (PP), В <sub>6</sub>
	Витамины В <sub>6</sub> , В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> ; кальций, магний	Эритромицин снижает усвоение и активность микронутриентов
Тетрациклин	Витамин В <sub>9</sub>	Тетрациклин понижает эффективность витамина В <sub>9</sub>
	Витамины В <sub>2</sub> , В <sub>9</sub> , С, К, PP; калий, магний, железо, цинк	Тетрациклин усиливает выведение указанных веществ
Неомицин	Витамин А	Неомицин мешает усвоению витамина А
Транквилизаторы триоксазинового ряда	Витамин В <sub>2</sub>	Транквилизаторы подавляют утилизацию витамина В <sub>2</sub> , нарушая синтез его коферментной формы
Сульфаниламидные препараты	Витамины В <sub>5</sub> , К и Н	Сульфаниламидные препараты нарушают эндогенный синтез витаминов В <sub>5</sub> , К и Н
	Витамин В <sub>1</sub>	Сульфаниламидные препараты препятствуют нормальному всасыванию витамина В <sub>1</sub>
	Витамин В <sub>9</sub>	Сульфаниламидные препараты нарушают всасывание витамина В <sub>9</sub>

Еще одним объектом изучения нутрициологии являются парафармацевтики. Последние представляют собой пищевые добавки, которые применяются для регуляции функциональной активности клеток, а также отдельных органов либо систем, причем исключительно в физиологических пределах. При сравнении парафармацевтиков с нутрицевтиками оказывается, что первые обладают более выраженными биологическими эффектами, поэтому их зачастую используют не только для обогащения пищевого рациона, но и в качестве профилактических средств. Действие парафармацевтиков направлено на активацию и стимуляцию функций отдельных органов и систем в пределах физиологических границ (например, стимуляция секреторной или моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, стимуляция умственной и физической работоспособности, активация анаболических процессов). Парафармацевтики приближены к лекарственным препаратам, выполненным на натуральной основе, с меньшим, чем в лекарственных препаратах, содержанием активных веществ. Парафармацевтики зачастую содержат натуральные компоненты пищи, не обладающие питательной ценностью, но относящиеся к незаменимым составляющим питания. Основа парафармацевтиков – это растительные препараты, в состав которых могут вводиться витамины, различные минералы, аминокислоты, а также продукты пчеловодства, ферменты протеолитического или антиоксидантного действия, вытяжки и экстракты из органов крупного рогатого скота и гомеопатические комплексы. К парафармацевтикам относятся антибиотики и антисептики натурального происхождения, регуляторы функциональной активности органов и систем, иммуномодуляторы, регулирующие работу иммунной системы, ферментные препараты; адаптогены – препараты, способные увеличивать неспецифическую стрессорную сопротивляемость организма, регуляторы чувства голода (или аноректики), мобилизаторы жира из депо (или термогеники), детоксикаторы.

С учетом пристального внимания, обращаемого в последние десятилетия на роль нормальной или измененной микрофлоры кишечника в локальных пищеварительных и в системных гомеостатических процессах, закономерным предметом изучения нутрициологии являются эубиотики – представители нормальной кишечной флоры и ее метаболиты. Теория адекватного питания А. М. Уголева (1991) предполагает, что питательные вещества образуются из пищи при ферментативном расщеплении ее макромолекул за счет полостного и мембранного пищеварения, а также формирования в кишечнике при участии симбиотической микрофлоры новых химических компонентов, в том числе незаменимых. При этом необходимым компонентом пищи являются не только полезные, но и балластные вещества (пищевые волокна). Эубиотики – это живые либо лиофилизированные препараты бактерий, представители нормальной кишечной флоры, создающие эволюционно предусмотренный биоценоз и препятствующие процессу пролиферации патогенных микроорганизмов, а также вещества, создающие условия для роста нормальной флоры. Эубиотики принято разделять на пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики.

Пробиотики – препараты, содержащие живые или лиофильно высушенные непатогенные микроорганизмы (бактерии преимущественно рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, дрожжи), относящиеся к нормальным обитателям кишечника здорового человека, а также продукты их жизнедеятельности, которые обладают антагонистиче-

ской активностью по отношению к патогенной микрофлоре макроорганизма. Наиболее важными специфическими функциями пробиотиков являются обеспечение организма питательными веществами (жирными кислотами и аминокислотами), различными микронутриентами (витамины, антиоксиданты, амины) и др. соединениями (гистамин, пиперидин, тирамин, кадаверин, пирролидин, агматин, спермидин, путресцин и др.), имеющими значимость не только для пищеварительного тракта, но и для всего организма. Кроме того, пробиотики в виде «дружественных» для организма-хозяина бактерий препятствуют усиленному росту потенциально патогенных микроорганизмов, предотвращают их транслокацию и стимулируют иммунные механизмы защиты, прежде всего лимфоидную ткань, связанную с пищеварительным трактом, элиминируют и детоксицируют токсины.

Пребиотики — вещества немикробного происхождения, селективно ферментирующиеся микрофлорой толстой кишки и способствующие активному росту нормальной микрофлоры макроорганизма (нормофлора), — фруктозо- и галактоолигосахариды, лактулоза и инулин, лактитол, пищевые волокна. Пребиотики не усваиваются в желудке и тонком кишечнике, а целиком поступают в толстый кишечник — место обитания бифидобактерий и лактобактерий. Именно пребиотики стимулируют быстрое и эффективное восстановление симбиотической микрофлоры ЖКТ, занимая определенную нишу не только в терапии, но и в профилактике дисбиотических нарушений.

Синбиотики, метабиотики — это лечебно-профилактические препараты, которые содержат пробиотики и пребиотики (или микробные метаболиты), то есть пробиотические микроорганизмы одновременно с субстратом для последующего их размножения.

## 1.7. Фармаконутрицевтики

Фармаконутрицевтиками называются питательные вещества, которые обладают специфическими фармакологическими свойствами. Они способствуют регенерации поврежденных клеток (энтероцитов, лимфоцитов, макрофагов), улучшают метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических состояниях, усиливают естественные репаративные процессы. К ним относятся прежде всего  $\omega$ -3 жирные кислоты, глутамин, аргинин, карнитин. Поскольку данные вещества являются эссенциальными (незаменимыми) для организма, их отсутствие или хронический дефицит в пищевых продуктах неизбежно приводит к выраженным нарушениям обмена веществ и гомеостаза. Кроме того, учитывая специфическую роль ряда эссенциальных факторов питания в этиологии и патогенезе многих заболеваний, при уже развившейся патологии, нутрицевтики становятся действенными инструментами терапии и реабилитации, зачастую не менее эффективными, чем ряд фармпрепаратов, сохраняя при этом важнейшее свое достоинство — безопасность — при длительном приеме. Питание с использованием фармаконутрицевтиков, или так называемое фармакологическое питание, назначается, с одной стороны, с целью повышения эффективности клинического питания вообще и, с другой стороны, в качестве средства лечебного воздействия при специфических состояниях и патологических процессах.

Жирные кислоты  $\omega$ -3 (омега-3 жирные кислоты) относятся к семейству полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), имеющих двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции, то есть после третьего атома углерода, считая от метилового конца цепи жирной кислоты. Наиболее важными с точки зрения метаболизма человека  $\omega$ -3 жирными кислотами являются альфа-линоленовая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). Организм человека не способен синтезировать эти жирные кислоты из более простых веществ.

Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) играют важную роль в обеспечении адекватного функционирования организма как на уровне клеточного состава всех тканей и органов, так и на системном уровне, формируя адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних стрессорных факторов, регулируя липидный обмен, контролируя выраженность локальной и системной воспалительной реакции и деятельность системы гемостаза. Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей. ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. ДГК в первую очередь накапливается в мембранных структурах головного мозга и репродуктивной системы.

Тем не менее основная причина высокой биологической активности  $\omega$ -3 жирных кислот (наряду с  $\omega$ -6 жирными кислотами) сводится к обеспечению синтеза универсальных клеточных регуляторов (гистогормонов) эйкозаноидов, к которым относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Эйкозаноиды принимают непосредственное участие в регуляции местных клеточных и тканевых функций и системных процессов, включая воспалительные реакции, функционирование иммунокомпетентных клеток и тромбоцитов, вазомоторные реакции, терморегуляцию. При достаточном поступлении в организм человека  $\omega$ -3 жирные кислоты конкурентно замещают арахидоновую кислоту (продукт трансформации  $\omega$ -6 жирных кислот) в фосфолипидах клеточных мембран, что приводит к появлению противоположных по своим функциональным свойствам продуктов циклооксигеназного и липооксигеназного метаболизма — эйкозаноидов. Так, образующийся из  $\omega$ -3 жирных кислот простациклин 3 оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление. Простациклин 2, синтезируемый из  $\omega$ -6 жирных кислот, напротив, вызывает вазоконстрикцию. Различные функциональные свойства были выявлены и в отношении тромбоксанов. Показано, что из  $\omega$ -3 жирных кислот синтезируется тромбоксан 3, который оказывает выраженный антиагрегационный эффект. Синтезируемый из  $\omega$ -6 жирных кислот тромбоксан 2, наоборот, активирует агрегацию тромбоцитов. Подобные различия выявлены и в синтезе лейкотриенов. Лейкотриен 5 серии, синтезируемый из  $\omega$ -3 жирных кислот, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как лейкотриен 4 серии, синтезируемый из  $\omega$ -6 жирных кислот, потенцирует развитие воспалительных реакций.

Доказано, что эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) оказывает ингибирующее действие на 5-липооксигеназу, что ведет к снижению синтеза лейкотриенов, а также на



весь циклооксигеназный ферментный комплекс, снижая уровень простагландинов, тромбоксана, синтез интерлейкина  $1\beta$  и TNF- $\alpha$ . Все  $\omega$ -3 жирные кислоты подавляют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток (VEGE), снижают склонность лимфоцитов к адгезии на поверхности эндотелия. Повышение содержания  $\omega$ -3 жирных кислот в плазме крови, приводя к частичному замещению в мембране клетки арахидоновой кислоты на ЭПК и ДГК, обуславливает мембраностабилизирующий эффект  $\omega$ -3 жирных кислот.

Таким образом, основные механизмы действия  $\omega$ -3 жирных кислот сводятся к подавлению синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 2 и лейкотриенов 4 серии) из арахидоновой кислоты активизацией синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 3 и лейкотриенов 5 серии) из ЭПК и ДГК и, как следствие этого — к уменьшению выработки фактора агрегации тромбоцитов, TNF- $\alpha$  и интерлейкина  $1\beta$ , к подавлению влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), к уменьшению агрегации эритроцитов и тромбоцитов, а также к стимуляции расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов. Кроме того  $\omega$ -3 жирные кислоты способствуют нормализации липидного обмена снижением уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности в плазме крови при одновременном повышении уровня липопротеидов высокой плотности. Указанные свойства  $\omega$ -3 жирных кислот определяют их применение в клинической практике в качестве фармаконутрицевтиков для снижения интенсивности системной воспалительной реакции, для улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции, для нормализации липидного обмена и предупреждения развития метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

Глутамин является амидом моноаминодикарбоновой глутаминовой кислоты, в растворе медленно гидролизует до глутаминовой кислоты. Глутамин, в соответствии со сложившейся концепцией метаболизма человека, занимает центральное место в азотистом обмене. Он участвует в динамическом межорганном обмене и, будучи освобожденным из скелетной мышцы, главного места синтеза, используется практически всеми органами. Глутамин служит межорганным транспортером азота, примерно  $1/3$  всего азота транспортируется в крови в виде глутамина. Большая часть азота, потребляемого мышцами, используется в миофибриллах для синтеза глутамина, который является нетоксичным переносчиком аммония. Глутамин является главным субстратом для синтеза мочевины в печени и аммиониогенеза в почках. Глутамин участвует в синтезе других аминокислот, в том числе гистидина, в процессе обезвреживания аммиака, в биосинтезе углеводов. Глутамин необходим для синтеза нуклеиновых кислот и фолиевой кислоты. Глутамин определяет эффективность процессов окисления в клетках мозговой ткани с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ. Глутамину присуща и нейромедиаторная функция, связанная с его возможным превращением в аминокислотную кислоту и с участием в синтезе AMP, посредника некоторых гормональных и нейромедиаторных сигналов, и GMP, который также является посредником гормональных и медиаторных сигналов. Помимо этого глутамин используется в синтезе ферментов, осуществляющих окислительно-восстановительные реакции (НАД), в синтезе серотонина. Описана способность глутамина к повышению проницаемости мышечных клеток для ионов калия и оказанию антикатаболического действия подавлением секреции кортизола.

Клиническими исследованиями доказано протекторное действие глутамина на слизистую оболочку желудка и кишечника при риске развития стресс-язв. Поступление его в просвет кишечника предотвращает атрофию слизистой оболочки, снижает интенсивность транслокации бактерий и эндотоксинов, стимулирует моторику. Глутамин используется в клинической практике как энергетический и пластический субстрат для заживления ран, профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности, особенно при наличии дыхательной дисфункции и нарушений экзо-эндокринной функций поджелудочной железы. Глутамин применяют при различных видах истощения (кахексии), дистрофических изменениях в мышцах как следствия заболеваний и перенесенных травм. Глутамин показан при необходимости коррекции метаболических нарушений у пациентов с ожогами, тяжелыми травмами, инфекционными процессами, после оперативных вмешательств (особенно на пищеварительной трубке), а также как иммуномодулятор и предшественник антиоксиданта глутатиона.

Аргинин — условно незаменимая аминокислота. У взрослого здорового человека аргинин вырабатывается организмом в достаточном количестве. В то же время, в раннем и в пожилом возрасте, у больных людей, уровень синтеза аргинина часто недостаточен. В этой связи аргинин в условиях выраженного стрессорного воздействия на организм признается «условно незаменимой» аминокислотой. Биосинтез аргинина осуществляется из цитруллина под действием аргининсукцинатсинтазы и аргининсукцинатлиазы. Аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена. Аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами — от противовоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза. Аргинин входит в состав многих белков и является одним из предшественников в синтезе креатина и промежуточным продуктом синтеза мочевины в печени. Аргинин усиливает детоксикацию ксенобиотиков и способствует детоксикации и выведению аммиака, участвует в процессах образования коллагена. Является донатором многофункциональной сигнальной молекулы оксида азота (NO). Аргинин выполняет важные иммунные функции, участвуя в образовании антител, стимулирует выработку T-лимфоцитов и повышая антибактериальную активность нейтрофилов. Участие аргинина в гормональной регуляции связано с его способностью к повышению содержания соматотропного гормона в крови, синтеза гликогена в печени и мышцах, к повышению уровня глюкагона, пролактина, орнитина, аргининфосфата. Клиническими исследованиями показано, что питание с добавлением аргинина оказывает стимулирующие эффекты на число и функцию иммунных клеток. В дополнение к этим иммуностимулирующим эффектам обогащенные аргинином диеты замедляют процесс атрофии тимуса, способствуют улучшению результатов лечения при септических состояниях и оптимизируют условия заживления ран. Аргинин присутствует в рецептуре гепатопротекторов, иммуномодуляторов, кардиологических препаратов, лекарственных препаратов для ожоговых больных, больных с иммунодефицитами, а также в рецептурах средств для парентерального питания в послеоперационный период.

Карнитин (L-карнитин) формально не является аминокислотой, но его химическая структура сходна со структурой аминокислот, и поэтому их обычно рассматривают

вместе. Основная функция карнитина в организме — транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через внутреннюю мембрану последних с последующим  $\beta$ -окислением до ацетил-КоА и его утилизацией. L-карнитин играет также важную роль в сохранении стабильного уровня кофермента А, который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов. Тем самым L-карнитин включается в промежуточный обмен в целом, регулируя активность  $\beta$ -окисления, катаболизм некоторых аминокислот, функционирование пируватдегидрогеназы и, следовательно, работу цикла трикарбоновых кислот. Карнитин участвует в дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрий, освобождая внутримитохондриальный КоА, что является жизненно важным для оптимизации энергетического метаболизма. Карнитин обладает способностью снижать уровень триглицеридов в крови, способствует снижению массы тела и повышает силу мышц у больных с нервно-мышечными заболеваниями. Считается, что некоторые варианты мышечных дистрофий связаны с дефицитом карнитина. Карнитин усиливает антиоксидантное действие витаминов С и Е. Карнитин поступает в организм с пищей, прежде всего с мясом и другими продуктами животного происхождения. Однако, он может синтезироваться в организме при наличии железа, тиамина, пиридоксина из аминокислот лизина и метионина. Синтез карнитина осуществляется в присутствии достаточного количества витамина С. Недостаточное количество любого из этих питательных веществ в организме приводит к дефициту карнитина.

Анаболический эффект L-карнитина был установлен экспериментально, а также опытом длительного применения в медицинской и спортивно-медицинской практике без объяснения механизма действия. Возможно, анаболические функции L-карнитина осуществляются путем участия в метаболизме фосфолипидов за счет поддержания оптимального соотношения ацил-КоА/КоASH. Анаболическое действие L-карнитина обусловлено как повышением секреции и ферментативной активности желудочного и кишечного соков, в связи с чем повышается усваиваемость пищи, в частности белка, так и увеличением производительности при физических нагрузках. L-карнитин оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов, промоторов клеточного апоптоза и активности каспаз, ключевых медиаторов апоптоза. Нейрозащитный эффект L-карнитина, установленный в серии экспериментов на животных, может быть связан с предотвращением нарушения метаболических процессов, вызванных токсинами и приводящих к дефициту энергии. Очевидно, что основными показаниями к применению карнитина в клинике являются ситуации, требующие увеличения эффективности энергообеспечения организма в условиях физического стресса, а также активизации репаративных процессов.

Пектин — растворимое пищевое волокно, в качестве фармаконутрицевтика он используется для коррекции функциональных расстройств кишечника.

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что пектин уменьшает диарею, улучшает всасывательную функцию кишки, способствует пролиферации слизистой оболочки. Пектин играет значительную протекторную роль в предотвращении окислительных нарушений, индуцированных гидроксильными радикалами в слизистой

оболочке тощей кишки. В целом, пектин способствует адаптации кишечника, уменьшению диареи и улучшению всасывания.

Клинические исследования показали высокую эффективность включения пектина в состав лечебного питания за счет положительного влияния на состав микрофлоры кишечника с возрастанием доли бифидо- и лактобацилл и снижением количества патогенной микрофлоры. Благодаря пребиотическим свойствам пектина у пациентов уменьшается риск развития синдрома раздраженной кишки, восстанавливается перистальтическая активность, улучшаются переваривающая и всасывательная функции. Важное значение для пациентов в тяжелых состояниях имеет образование в результате ферментативного гидролиза пектина в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот, являющихся эссенциальным энергетическим субстратом для слизистой оболочки толстой и тонкой кишки, что имеет принципиальное значение при синдроме энтеральной недостаточности. Сорбционные свойства пектина способствуют снижению интоксикации, нормализации показателей функциональной активности Т-лимфоцитов. Пектин применяют при дисбактериозе, синдроме мальабсорбции, синдроме энтеральной недостаточности, после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, при энтеритах различной этиологии, а также при раннем назначении энтерального питания после операций на органах брюшной полости.

Необходимость дополнительного снабжения фармаконутрицевтиками больных, находящихся в хирургической клинике, по мнению И. Е. Хорошилова (2009), прежде всего объясняется не только невозможностью полного удовлетворения потребностей в витаминах, минеральных веществах, микроэлементах, но и тем, что ослабленный организм требует поступления питательных веществ, регулирующих функции и микроэкологию желудочно-кишечного тракта, а также повышающих иммунные реакции адаптации организма. Эффективность применения фармаконутрицевтиков проявляется в усилении лечебного действия основной консервативной терапии, уменьшении потребности в медикаментозных средствах, улучшении и нормализации основного обмена веществ, нормализации функций важнейших систем и органов, повышении общей резистентности организма. При этом дополнение питания фармаконутрицевтиками позволяет достаточно легко и быстро ликвидировать дефицит эссенциальных питательных веществ, максимально индивидуализировать поступление нутриентов в соответствии со степенью метаболических нарушений, существенно повысить неспецифическую резистентность организма к неблагоприятным факторам окружающей среды (стресс, хирургическое вмешательство, бактериальные и вирусные инфекции).

## Раздел II. ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

О том, насколько важен послеоперационный период, а точнее — его правильное ведение для жизни хирургического пациента, мы узнаём, уже будучи студентами третьего года обучения, из курса общей хирургии. С тех давних пор, когда биохимия была еще совсем недавно сдана, а патофизиология и общая хирургия находились в процессе активного изучения, мы твердо помним и по сей день, что послеоперационный период разделяется на три фазы: катаболическую, обратного развития и анаболическую. Но если клинические признаки той или иной фазы хорошо известны всем практикующим хирургам, поскольку наблюдаются нами практически ежедневно, то патогенетическая их основа с годами становится все более туманной. И дело не только в известных свойствах нашей памяти. На протяжении последних десятилетий представления о молекулярных последствиях операционной травмы во многом принципиально изменились, став, с одной стороны, значительно более сложными, но с другой — весьма логичными и экспериментально доказанными. Очевидно, что лечение пациента в послеоперационном периоде должно носить исключительно патогенетический характер (и не только в отделениях интенсивной терапии), имея при этом своей главной задачей компенсацию закономерно возникающих системных метаболических нарушений. Учитывая данное обстоятельство, необходимость понимания закономерностей развития этих метаболических нарушений на наш взгляд вполне очевидна.

Эпиграфом к данному разделу вполне могла бы стать известная фраза о том, что «наш организм — не полиглот и не может отвечать на то или иное повреждение по-разному». В ходе эволюции была выработана универсальная ответная реакция на различные воздействия внешней среды, отличающаяся в той или иной ситуации в большей степени в количественном, чем в качественном плане, и называемая стрессовой реакцией. Изменения внутренней среды организма в ответ на травму и связанные с ней кровотечения и инфекционный процесс происходят по одному и тому же сценарию, хотя, безусловно, с возможностью целого ряда нюансов. Абсолютно аналогично обстоит дело с реакцией организма на оперативное вмешательство. История хирургии, как утверждают знатоки, насчитывает всего (или целых) пять тысячелетий. Скорее всего — много больше.

Но, в любом случае, этого относительно короткого (по сравнению с процессом эволюции) периода очевидно не хватило для выработки организмом пациентов какой-то особенной ответной реакции на действия хирурга. Поэтому и ответ организма на операцию будет во многом аналогичен ответу на любое другое травматическое повреждение, а мы, в свою очередь, используем термин «операционная травма» или «хирургический стресс».

С формальной точки зрения патофизиологии термином «стрессовая реакция» или «стрессовый ответ» (в англоязычной литературе — *stress response*) принято обозначать изменения гормонального фона и следующие за ними изменения метаболизма, пусковым моментом которых послужили травматическое повреждение или хирургическое вмешательство. Стрессовая реакция является частью выработанной в ходе эволюции системной реакции на повреждение, включающей в себя широкий спектр эндокринологических, иммунологических и гематологических эффектов. Следует отметить, что реакция организма на оперативное вмешательство являлась предметом изучения представителями как хирургических, так и нехирургических специальностей на протяжении многих десятилетий. В 1932 году David Cuthbertson подробно описал метаболические реакции у четырех пациентов после операций на нижних конечностях. Автор задокументировал в динамике количественные изменения исследовавшихся в то время параметров гомеостаза и впервые ввел термины «отлив, ослабление» (*ebb*) и «прилив, усиление» (*flow*) с целью описания первоначального снижения и последующего увеличения метаболической активности в организме пациентов. После ряда работ первой половины XX века, посвященных реакции биологических объектов на травму и носивших скорее экспериментальный характер, приоритетным предметом исследований становится ответ организма именно на хирургическое вмешательство. За несколько десятилетий были выявлены основные корреляции между реакцией организма и большинством видов оперативных вмешательств, а также вариантами анестезии. И, несмотря на то, что в параллельно проводимых экспериментах на животных была показана возможность компенсации гомеостаза включением гиперкатаболизма даже после обширных вмешательств, исследователи пришли к пониманию того, что данная системная реакция является ненужной и даже вредной для хирургических пациентов. В дальнейшем исследования были посвящены по большей части возможностям уменьшения выраженности стрессовой реакции на операционную травму, а также оценке влияния целенаправленного контроля метаболических процессов на результаты хирургического лечения, что на сегодняшний день и составляет патогенетическую основу лечебных мероприятий в послеоперационном периоде.

## 2.1. Реакция эндокринной системы на операционную травму

Стрессовая реакция организма на операционную травму в целом может быть охарактеризована как увеличение эндокринной активности гипофиза и симпатической нервной системы. Изменения гипофизарной секреции в свою очередь определяют возникновение вторичных эффектов как в других отделах эндокринной системы, так и в органах-мишенях. Так, например, секреция АКТГ стимулирует секрецию корти-

зола из коры надпочечников, а вазопрессин действует непосредственно на почки. В поджелудочной железе при увеличении секреции глюкагона реципрочно снижается выработка инсулина. В целом изменение гормонального фона (см. табл. 2.1.) определяет трансформацию обмена веществ на катаболический тип с целью мобилизации энергетических субстратов, включение механизмов задержки в организме солей и воды для поддержания стабильного объема внутрисосудистой жидкости и стабильного функционирования сердечно-сосудистой системы.

Таблица 2.1

## Реакция эндокринной системы на операционную травму

Эндокринная железа	Гормоны	Изменение секреции
Передняя доля гипофиза	АКТГ	Повышается
	Соматотропин	Повышается
	ТТГ	Повышается / снижается
	ФСГ и ЛГ	Повышается / снижается
Задняя доля гипофиза	АДГ (вазопрессин)	Повышается
Кора надпочечников	Кортизол	Повышается
	Альдостерон	Повышается
Острова Ланхгерганса	Инсулин	Часто снижается
	Глюкагон	Незначительно снижается
Щитовидная железа	Т3 и Т4	Снижается

Гипоталамическая активация симпатической нервной системы имеет своим следствием повышение секреции катехоламинов мозговым веществом надпочечников и высвобождение норадреналина из пресинаптических нервных окончаний. Норадреналин является преимущественно нейромедиатором, однако некоторое его количество после высвобождения в нервных окончаниях попадает в системный кровоток. Повышение симпатической активности определяет возникновение хорошо известных функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и артериальной гипертензии. Кроме того, функция некоторых внутренних органов, а именно печени, поджелудочной железы и почек, изменяется под непосредственным влиянием эфферентной симпатической стимуляции и (или) циркулирующих катехоламинов.

Гипоталамус, гипофиз и надпочечники, несмотря на пространственное разделение, являются частью единого функционального комплекса, обозначаемого как гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось (рис. 2.1.). Секреция гормонов

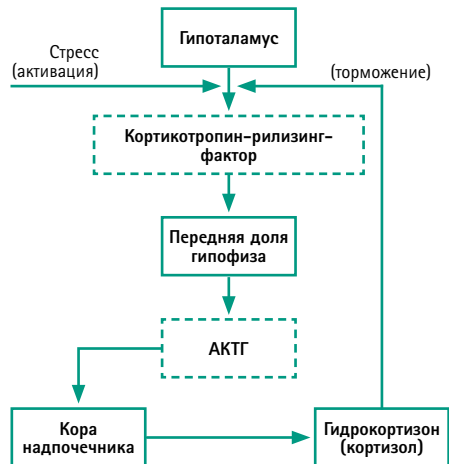


Рис. 2.1. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось

передней доли гипофиза контролируется высвобождением гипоталамических релизинг-факторов. Секретируемый в гипофизе аденокортикотропный гормон (АКТГ) является частью большой молекулы-предшественника проопиомеланокортина. Молекула-предшественник метаболизируется в гипофизе до АКТГ,  $\beta$ -эндорфина и N-концевого предшественника. Соматотропин и пролактин также секретируются в повышенном количестве гипофизом в ответ на хирургическую травму. Уровень продукции других гормонов гипофиза, а именно тиреостимулирующего гормона (ТСГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в интра- и послеоперационном периоде не изменяется.

Основной гормон задней доли гипофиза — вазопрессин или антидиуретический гормон (АДГ) — играет одну из важнейших ролей в регуляции процесса мочеотделения. Он также выполняет и эндокринную функцию, стимулируя совместно с АКТГ релизинг-фактором продукцию проопиомеланокортина передней долей гипофиза.

АКТГ представляет собой полипептид, состоящий из 39 аминокислот, секретируется передней долей гипофиза после трансформации молекулы предшественника проопиомеланокортина. АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов корковым слоем надпочечников, что проявляется повышением уровня циркулирующего кортизола. Хирургическая операция является одним из самых мощных активаторов секреции АКТГ и кортизола и повышает уровень данных гормонов в плазме в течение нескольких минут после начала вмешательства.

Соматотропин (гормон роста) является полипептидом, состоящим из 191 аминокислотного остатка, и продуцируется передней долей гипофиза. Секреция соматотропина контролируется высвобождением соответствующего гипоталамического релизинг-фактора. Как известно, соматотропин играет ведущую роль в регуляции роста, в частности, в перинатальный период и в детском возрасте. Эффекты соматотропина опосредованы через небольшие белковые молекулы, так называемые инсулиноподобные факторы роста (IGF), в частности IGF-1, который продуцируется в печени, мышцах и некоторых других тканях в ответ на стимуляцию соматотропином. Помимо влияния на процессы роста, соматотропин оказывает выраженное влияние на системный метаболизм. Он стимулирует синтез белка и ингибирует реакции протеолиза, способствует процессу липолиза (с расщеплением триглицеридов до жирных кислот и глицерола) и обладает контраинсулярным действием. Это означает, что соматотропин препятствует поглощению и утилизации клеткой глюкозы, что делает возможным сохранение глюкозы для целенаправленного использования нейронами в случае возникновения ее дефицита. К эффектам соматотропина также относят способность индуцировать гликогенолиз в печени. Секреция соматотропина гипофизом повышается в ответ на любую травму, уровень секреции коррелирует с тяжестью повреждений.

$\beta$ -эндорфин представляет собой опиоидный пептид, состоящий из 31 аминокислотного остатка и являющийся продуктом трансформации проопиомеланокортина. Повышение концентрации  $\beta$ -эндорфина в плазме крови после оперативных вмешательств отражает общее повышение секреторной активности гипофиза. Данный гормон не имеет значимой метаболической активности. Пролактин является протеино-



вым гормоном, состоящим из 199 аминокислотных остатков, и сходным по структуре с соматотропином. Как известно, продукция гормона резко увеличивается в течение беременности, что после родов контролирует процесс лактации. Отмечено увеличение продукции пролактина при развитии стрессовой реакции во время операции, а также при любой физической активности. Тем не менее, значимой метаболической активности гормона на сегодняшний день не установлено.

Секреция кортизола корковым слоем надпочечников повышается сразу же после начала оперативного вмешательства как результат стимулирующего влияния АКТГ. Концентрация кортизола в плазме с исходных значений 400 нмоль/л повышается до максимума через 4–6 часов после начала операции и может достигать более 1500 нмоль/л в зависимости от травматичности вмешательства. Обычно по механизму обратной связи повышение концентрации циркулирующего кортизола ингибирует дальнейшую секрецию АКТГ. Однако, данный механизм оказывается неэффективным после операции, поскольку уровень обоих гормонов остается высоким. Увеличение секреции кортизола прямо коррелирует с тяжестью операционной травмы и не купируется введением экзогенных глюкокортикоидов.

Кортизол обладает комплексом метаболических эффектов в отношении углеводов, белков и жиров. Он индуцирует протеолиз и глюконеогенез в печени. При этом ингибируется потребление глюкозы клетками, что приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови, в связи с чем кортизол принято относить к группе контринсулярных гормонов. Кортизол индуцирует процесс липолиза с увеличением субстратов глюконеогенеза при распаде триглицеридов на глицерол и свободные жирные кислоты. Кортизол обладает и другими эффектами, характерными для глюкокортикоидов, особенно теми, которые ассоциируются с противовоспалительной активностью. Кортикостероиды ингибируют синтез лейкотриенов, цитокинов и простагландинов, чем препятствуют накоплению макрофагов и нейтрофилов в области воспаления.

Инсулин принято считать ключевым анаболическим гормоном. Как известно, инсулин является по своей структуре полипептидом, состоящим из двух цепочек по 21 и 30 аминокислотных остатков, связанных двумя дисульфидными мостиками. Инсулин синтезируется и секретируется  $\beta$ -клетками островков Ланхгерганса, поступая в кровоток при повышении в плазме уровня глюкозы и аминокислот. Инсулин способствует потреблению глюкозы мышечной и жировой тканью с трансформацией глюкозы в гликоген и триглицериды соответственно. Помимо этого, инсулин способствует образованию гликогена из глюкозы в печени. Инсулин ингибирует протеолиз и липолиз. Несмотря на возможное повышение уровня инсулина в плазме в самом начале операции, в процессе вмешательства отмечается недостаточная продукция гормона, что определяется по наличию стойкой гипергликемии. Это в некоторой степени может быть связано с адренергическим ингибированием секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Кроме того, в условиях операционной травмы нарушается обычная чувствительность клеток к инсулину, обозначаемая как инсулинорезистентность. Глюкагон продуцируется  $\alpha$ -клетками островков Ланхгерганса и обеспечивает процесс гликогенолиза в печени. Помимо этого, он увеличивает процесс глюконеогенеза из аминокислот в печени и обладает липолитической активностью. Хотя концентрация глюкагона транзиторно

увеличивается после обширных операций, принято считать, что этот гормон не вносит существенный вклад в возникновение гипергликемического состояния.

Тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) секретируются щитовидной железой под влиянием тиреотропного гормона (ТТГ) передней доли гипофиза. Кроме указанных гормонов, щитовидная железа в небольшом количестве продуцирует метаболически неактивный реверсивный Т3 (rТ3). Т3 является продуктом реакции монодейодинации Т4, протекающей в периферических тканях. Метаболическая активность Т3 превышает таковую у Т4 в 3–5 раз. В системном кровотоке Т3 и Т4 находятся преимущественно в связанном с протеинами, альбумином и тироксинсвязывающим преальбумином состоянии. Свободные Т3 и Т4 являются метаболически активными, однако их появление в плазме в минимальных количествах является лишь следствием перемещения от связывающих белков к периферическим тканям. Т3 и Т4 увеличивают потребление кислорода большинством метаболически активных тканей, за исключением головного мозга, селезенки и передней доли гипофиза. Как результат стимулирующего действия Т3 и Т4, в тканях возрастает уровень метаболизма и теплопродукция. Другими важными эффектами тиреоидных гормонов являются увеличение абсорбции углеводов в тонкой кишке, стимуляция функциональной активности центральной и периферической нервной системы и влияние на процессы роста и развития организма.

Существует тесная взаимосвязь между активностью тиреоидных гормонов и катехоламинов. Общим свойством этих гормонов является увеличение скорости метаболических процессов и стимулирующее влияние на центральную нервную систему. Тиреоидные гормоны увеличивают число и аффинность  $\beta$ -адренорецепторов миокарда, что в итоге повышает его чувствительность к действию катехоламинов.

Плазменная концентрация общего и свободного Т3 снижается после оперативного вмешательства и возвращается к нормальным значениям через несколько дней. Уровень ТТГ в плазме уменьшается через 2 часа после начала операции и затем постепенно возвращается к исходному значению. Причина периоперационных изменений уровня данных гормонов остается не совсем ясной, возможно, она связана с тесными функциональными взаимоотношениями тиреоидных гормонов с катехоламинами и кортизолом. Известно, что введение экзогенных глюкокортикоидов уменьшает уровень Т3, поэтому можно предположить, что именно повышение уровня кортизола после операции определяет уменьшение плазменной концентрации Т3 в данный период.

Гонадотропины, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) секретируются передней долей гипофиза. ФСГ у женщин отвечает за развитие фолликулов в яичнике, у мужчин — за пролиферацию сперматогенного эпителия в яичке. ЛГ в свою очередь у мужчин стимулирует функцию клеток Лейдига и продукцию тестостерона, а у женщин — созревание фолликулов, образование желтого тела после овуляции и выработку эстрогенов.

Тестостерон, как следует из названия, по своей химической природе является стероидом и связан отрицательной обратной связью с продукцией ЛГ передней долей гипофиза. Тестостерон играет важную роль в анаболизме протеинов и процессах роста тканей в дополнение к известной роли развития и поддержания вторичных половых признаков.

Динамика и значение изменения уровня половых гормонов в ответ на оперативное вмешательство требует дальнейшего изучения. Однако известно, что уровень тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин достоверно снижается на несколько дней после операции, в то время как концентрация ЛГ и ФСГ является весьма вариабельной.

Несколько десятилетий назад было принято считать, что в рамках реакции на операционную травму эндокринный ответ активируется преимущественно афферентными нервными импульсами из очага повреждения. Нервные импульсы проходят по сенсорным нервным волокнам к задним рогам спинного мозга, по спино-таламическому тракту достигают головного мозга и активируют гипоталамус. В 50-е годы прошлого века весьма популярной была теория о наличии так называемых «раневых гормонов», выделяемых поврежденными тканями и активирующих гипофизарно-адреналовую систему. Однако уже в 1962 году отчетом о своих классических экспериментах G. Egdahl продемонстрировал роль нервной системы в активации стрессового ответа на повреждение тканей. Автор исследовал адренокортикотропную реакцию на повреждение мышц бедра животных анализом плазменной концентрации кортикостероидов в оттекающей из надпочечников крови в условиях нормальной иннервации и после денервации конечности. Концентрация гормонов в плазме после повреждения в условиях сохраненной иннервации конечности незамедлительно повышалась и оставалась повышенной длительное время. В случае денервации конечности после повреждения отмечался быстрый спад плазменной концентрации гормонов. При денервации конечности перед повреждением достоверного увеличения гормонов коры надпочечников в оттекающей от них крови выявлено не было. Автором был сделан вывод об отсутствии выделения поврежденными тканями неких субстанций, активирующих гипофизарно-адреналовую систему. Однако, спустя десятилетия идея о том, что некие вещества, выделяемые поврежденными тканями, могут оказывать существенное влияние на системные процессы в организме, наблюдаемые, в частности, в послеоперационном периоде, нашла свое подтверждение при открытии цитокинов.

Цитокины представляют собой группу низкомолекулярных гликопротеинов и включают в свой состав интерлейкины, интерфероны (IL 1–17) и фактор некроза опухолей. Цитокины продуцируются активированными лейкоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками в ответ на тканевое повреждение и играют огромную роль в качестве медиатора иммунной системы. Для цитокинов присуща как паракринная, так и эндокринная регуляторная функция. Цитокины реализуют свое действие посредством активации рецепторов на мембранах клеток-мишеней, индуцируя таким образом синтез этими клетками специфических белков. В литературе с завидной регулярностью появляются все новые и новые сведения о механизмах действия цитокинов, их эффектах и роли в формировании ответа организма на хирургическую травму, инфекционный процесс и сепсис. Так, установлена ведущая роль цитокинов в возникновении локальной и системной воспалительной реакции в ответ на оперативное вмешательство или травму. Обширные травматичные оперативные вмешательства имеют своим следствием высвобождение в системный кровоток в первую очередь интерлейкинов 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10) и фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ). Иницирует этот процесс выделение IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  активированными макрофагами и моноцитами

в поврежденной ткани. Впоследствии происходит каскадное высвобождение значительно большего количества цитокинов, прежде всего IL-6 — основного цитокина, ответственного за развитие системного воспалительного ответа в острую фазу повреждения.

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой протеин молекулярной массой 26 кДа. Концентрация IL-6 в плазме, в норме крайне низкая, начинает повышаться уже через 30–60 минут после начала операции и достигает достоверных отличий от исходного уровня через 2–4 часа. Уровень продукции цитокинов отражает степень операционной травмы. Так, она является минимальной после малоинвазивных пункционных или эндоскопических вмешательств. Максимальное повышение уровня IL-6 отмечено после обширных вмешательств, таких как протезирование суставов и крупных сосудистых стволов, операций на толстой и прямой кишке. После таких вмешательств концентрация цитокинов достигает максимальных значений в течение первых суток послеоперационного периода и сохраняется как минимум 48–72 часа.

После травматического повреждения тканей цитокинами, прежде всего — IL-6, индуцируется ряд изменений системного характера, известных под названием острой фазы повреждения (табл. 2.2.). Одной из особенностей данной фазы является индукция синтеза в печени белков острой фазы — С-реактивного белка (CRP), фибриногена,  $\alpha 2$ -макроглобулина. Эти белки действуют в качестве медиаторов воспаления, анти-протеиназ и индукторов репарации тканей. Повышение в плазме концентрации CRP следует непосредственно за увеличением концентрации IL-6. При этом продукция в печени других белков, например альбумина и трансферрина, в течение острой фазы повреждения резко снижается. Концентрация в плазме железа и цинка также снижается вследствие возникающего дефицита транспортных белков.

Экспериментально и клинически доказано стимулирующее влияние цитокинов IL-1 и IL-6 на продукцию гипофизом АКТГ и последующее увеличение высвобождения кортизола. В системе цитокины — АКТГ — кортизол существует отрицательная обратная связь: глюкокортикоиды ингибируют продукцию цитокинов. Считается, что при неосложненном течении послеоперационного периода продукция глюкокортикоидов организмом достаточна для подавления синтеза IL-6.

Как известно, повреждение тканей при минимально инвазивных вмешательствах (например, лапароскопических) выражено в значительно меньшей степени, чем при традиционном формировании открытого доступа, при этом периоперационное повышение уровня IL-6 и CRP не так велико.

Таблица 2.2

### Некоторые системные эффекты провоспалительных интерлейкинов

Системные эффекты
Активация гипоталамо-гипофизарной системы
Гипертермия
Мышечный протеолиз
Гранулоцитоз
Дифференцировка лимфоцитов
Продукция печенью белков острой фазы: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ С-реактивного белка,</li> <li>■ фибриногена,</li> <li>■ <math>\alpha 2</math>-макроглобулина</li> </ul>
Изменения плазменной концентрации транспортных белков: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ увеличение уровня церулоплазмينا,</li> <li>■ снижение уровня трансферрина, альбумина</li> </ul>
Изменение плазменной концентрации двухвалентных катионов: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ увеличение уровня меди,</li> <li>■ снижение уровня цинка и железа за счет секвестрации в печени</li> </ul>

Интересно, что различия в продукции классических гормонов стресса (катехоламины, кортизол) и увеличение уровня глюкозы после лапароскопических и открытых вмешательств с аналогичным оперативным приемом (например, холецистэктомия) различаются принципиально. Это позволяет предположить, что афферентные стимулы для развития ответа на повреждение возникают в висцеральных и перитонеальных нервных окончаниях, дополненные, безусловно, афферентацией из тканей брюшной стенки. Анестезия оказывает незначительный эффект на продукцию цитокинов, поскольку не может влиять на процессы в травмированных тканях. Тем не менее, известно, что регионарная анестезия уменьшает выраженность системного ответа на операционную травму, хотя и не влияет на продукцию цитокинов.

Таким образом, хирургическая операция, вне зависимости от ее объема и качества анестезии, является закономерной причиной стандартного, эволюционно выработанного ответа организма на физический стресс и повреждение тканей. Этот ответ стратегически реализуется нейро-гуморальными реакциями, определяющими последующие изменения системного метаболизма.

- Активация симпатической нервной системы.
- Активация комплекса гипоталамус-гипофиз-надпочечники:
  - увеличение секреции гормонов передней доли гипофиза;
  - возникновение инсулинорезистентности.
- Иммунологические и гематологические изменения:
  - продукция цитокинов;
  - продукция белков острой фазы;
  - нейтрофильный лейкоцитоз;
  - пролиферация лимфоцитов.

## 2.2. Стратегия метаболического ответа на оперативное вмешательство

Конечным эффектом эндокринного ответа на оперативное вмешательство является повышение секреции катаболических гормонов, обеспечивающих появление большого количества продуктов диссимиляции углеводов, жиров и белков. В контексте эволюционного учения данный процесс можно рассматривать как типичную приспособительную реакцию высших животных, направленную на поддержание жизнедеятельности организма после полученных повреждений. Использование резервных питательных субстанций организма при сохранении воды и солей позволяют животному выжить без использования дополнительных источников энергообеспечения. Тем не менее, вопрос об облигатной необходимости для организма развития классического ответа на стресс (в плане послеоперационного ведения больных) остается до сих пор открытым.

Согласно концепции Ф. Moore (1968), ставшей к настоящему времени классической, принято различать четыре фазы развития метаболического ответа организма на оперативное вмешательство. Безусловно, точные границы между фазами и их про-

должительность определить достаточно проблематично. Метаболические процессы в смежных фазах протекают не столько последовательно, сколько параллельно. Кроме того, выраженность метаболических изменений той или иной фазы определяется исходным состоянием организма, тяжестью патологического процесса и характером и травматичностью операции и, что наиболее важно, развитием послеоперационных осложнений.

Первая фаза (фаза повреждения, или адренкортикоидная фаза) продолжается после обширных вмешательств от 2 до 4 суток. Эндокринные и метаболические изменения в эту фазу связаны в основном с влиянием адренергических и адренкортикоидных гормонов и характеризуются явлениями выраженного системного катаболизма. Наиболее ярким лабораторным показателем данной фазы является отрицательный азотистый баланс, наблюдаемый даже при достаточном экзогенном введении энергетических и белковых субстратов.

Вторая фаза (фаза гормонального разрешения) продолжается в течение 3–7 суток послеоперационного периода и сопровождается снижением активности симпато-адреналовой системы и секреции адренкортикоидных гормонов. Клинически данная фаза проявляется очевидным улучшением общесоматического статуса больного. Тем не менее, при лабораторных исследованиях по-прежнему отмечается отрицательный азотистый баланс, хотя и значительно менее выраженный по сравнению с первой фазой.

Третья фаза, обозначаемая как фаза восстановления мышечной массы, характеризуется трансформацией эндокринного статуса и системного метаболизма на анаболический тип, появлением положительного азотистого баланса в сочетании с клиническими признаками восстановления объема и силы скелетных мышц. Продолжительность третьей фазы составляет от 2 до 5 недель после оперативных вмешательств большого объема.

Наконец, заключительная, четвертая фаза (фаза накопления жира), может продолжаться несколько месяцев после операции и, как следует из названия, характеризуется восстановлением запасов жира в организме до исходного предоперационного уровня.

Закономерные для послеоперационного периода изменения метаболизма в случае осложненного течения и (или) при наличии исходных нарушений, связанных с основным патологическим процессом и сопутствующей патологией, могут приобретать характер тяжелых метаболических нарушений с критическими расстройствами клеточных и межклеточных взаимоотношений. Общим трендом метаболических изменений в послеоперационном периоде является активация системного катаболизма с повышением основного обмена, внутриклеточным и внеклеточным протеолизом, липолизом, гликогенолизом при активации глюконеогенеза, нарушением электролитного баланса с замещением внутриклеточных ионов калия ионами натрия и водорода, задержкой свободной жидкости. Очевидно, что системный катаболизм проявляется во всех звеньях обмена веществ, прежде всего — в трансформации углеводов, жиров и белка.

**Изменения метаболизма углеводов.** Общеизвестно, что одним из важнейших условий сохранения жизнеспособности любого организма является его адекватное обеспечение энергией, основным источником которой для высших организмов являются углеводы. За счет углеводов обеспечивается 50–60% энергопотребности человека,

а образующиеся в ходе окисления углеводов промежуточные продукты распада используются для синтеза липидов, заменимых аминокислот и ферментов. Главным углеводным субстратом метаболизма является глюкоза. Транспорт глюкозы в клетку из крови осуществляется по механизму обратной диффузии с участием инсулина, который увеличивает проницаемость мембраны клетки для глюкозы. В процессе энергообразования глюкоза метаболизируется путем гликолиза и аэробного окисления. Анаэробный путь окисления глюкозы (анаэробный гликолиз) и гликогенолиз приводят к повышенной выработке лактата, они менее энергоемки, чем аэробное окисление. Тем не менее, анаэробное окисление глюкозы и гликогена позволяет обеспечить клетки достаточным количеством энергии в экстремальных условиях гипоксии. Вместе с тем общеизвестно, что, с точки зрения образования энергии, метаболизм углеводов наиболее полноценно происходит при достаточной оксигенации тканей. Относительная гипоксия, практически постоянно встречающаяся в раннем постагрессивном периоде, служит плохим фоном для обмена углеводов и подлежит обязательной коррекции.

Под влиянием катехоламинов в печени и мышцах происходит интенсивный лизис гликогена с образованием глюкозы, концентрация которой в крови увеличивается. Мобилизации запасов гликогена способствует также повышение в крови уровня глюкагона. Одновременно снижаются синтез и секреция инсулина. Угнетение функции инсулярного аппарата непосредственно связано с воздействием адреналина. Запасы углеводов в стрессовых ситуациях истощаются в первые 10–14 часов, при этом печень способна практически одномоментно мобилизовать до 36% от всего депонированного гликогена. Для поддержания гомеостаза глюкозы в условиях дефицита гликогена запускается механизм глюконеогенеза, когда углеводы могут синтезироваться в клетках из лактата, глицерола, аминокислот. Глюкоза в данном случае является продуктом реакций дезаминирования аминокислот, трансформации глицерола липидов, а также может образовываться из молочной и пировиноградной кислот. Кортизол и катехоламины способствуют увеличению количества глюкозы в результате активизации печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза. Помимо этого, интенсивность использования глюкозы периферическими тканями снижается вследствие возникновения инсулинорезистентности. При этом именно инсулинорезистентность представляется многим исследователям одним из ключевых моментов нарушения углеводного обмена в послеоперационном периоде.

По современным представлениям инсулинорезистентность развивается под влиянием контринсулярных гормонов (катехоламины, кортизол, глюкагон) и медиаторов системной воспалительной реакции (в основном — IL-6, TNF- $\alpha$ ). Основной механизм реализации провоспалительными цитокинами инсулинорезистентности включает в себя посттрансляционную модификацию. При этом главным участником данного процесса принято считать фермент c-Jun-N-терминалкаиназу (JNK). Поскольку эндоплазматический ретикулум играет основную роль в интегрировании множества пусковых сигналов для изменения клеточного гомеостаза, гипергликемия, возникающая при активации провоспалительных медиаторов, вызывает стрессорные повреждения эндоплазматического ретикулума и увеличивает фосфорилирование серина в молекулах-предшественниках инсулиновых рецепторов в ходе инозитол-зависимых и JNK-зависимых

реакций, что, в конечном счете, приводит к формированию дефектных инсулиновых рецепторов и блокированию действия инсулина (S. Vallerie et al., 2008; G. Hotamisligil et al., 2005). Инсулинорезистентность затрагивает все компоненты метаболизма и регулирующие их звенья эндокринной системы. Признаками инсулинорезистентности тканей являются гипергликемия, повышение уровня свободных жирных кислот, активизация протеолиза с возникновением отрицательного азотистого баланса.

Часть тканей человеческого организма утилизирует глюкозу и без участия инсулина. Например, в мышцах существует инсулин-независимый механизм мембранного транспорта глюкозы. Однако, это касается весьма малой части глюкозы. Несмотря на то, что метаболизм клеток мозга, эритроцитов, а также лейкоцитов целиком зависит от глюкозы, эти клетки не имеют рецепторов к инсулину, и их мембраны свободно проницаемы для глюкозы. Концентрация глюкозы в нейронах, эритроцитах и лейкоцитах находится в соответствии с концентрацией ее в плазме, а утилизация глюкозы в этих клетках осуществляется без участия инсулина.

Описанные выше процессы катаболизма углеводов, включающие гликогенолиз, глюконеогенез, инсулинорезистентность, находят свое отражение в повышении плазменной концентрации глюкозы, отмечаемой непосредственно после начала оперативного вмешательства. Концентрация глюкозы крови коррелирует со степенью хирургической травмы и тесно связана с повышением уровня катехоламинов. В случае операций большого объема уровень глюкозы в ходе вмешательства может повышаться до 10–12 ммоль/л. Максимальная выраженность стрессогенной гипергликемии и гиперлактатемии наблюдается через 1–2 часа после окончания операции. К нормальным величинам уровень глюкозы и лактата возвращается в среднем через сутки. Минимальные изменения уровня глюкозы отмечены при операциях малого объема.

Принципиально важно то, что механизмы, поддерживающие гомеостаз глюкозы у здорового человека, оказываются неэффективными в периоперационный период. Гипергликемия сохраняется, поскольку катаболические гормоны продолжают способствовать продукции глюкозы при одновременно возникающей относительной инсулиновой недостаточности и инсулинорезистентности периферических тканей. Указанная дисрегуляция наиболее выражена у пациентов, страдающих сахарным диабетом, и создает реальные предпосылки для возникновения тяжелых системных осложнений данного заболевания. На сегодняшний день доказана причинно-следственная связь между длительной периоперационной гипергликемией и повышением рисков развития гнойно-септических осложнений и нарушения тканевой репарации. Тем не менее, высокий уровень глюкозы в крови, симулирующий диабетический синдром, является приспособительным механизмом, направленным на покрытие высоких энергетических потребностей. Острые критические состояния, вызванные комбинированной травмой, тяжелым ожогом или инфекционным процессом, сопровождаются гипергликемией (до 4–7 г/л, т. е. приблизительно до 22–39 ммоль/л) и нередко кратковременной (7–10 ч) глюкозурией.

Одной из важнейших функций углеводов в организме является подавление кетоза. В определенном смысле можно считать, что углеводы находятся в конкуренции с наличными («складированными») липидами в организме за участие в метаболических реакциях. Однако с биологических позиций полное подавление кетоза не является необхо-



димым. Было показано (Shenkin A., 1983), что больные, которые в ответ на недостаточное питание реагировали повышением продукции кетоновых тел и увеличением их уровня в крови и моче, имели более благоприятный прогноз течения заболевания после хирургических операций, чем те, у которых подобная реакция не проявлялась. Это объясняется тем, что у так называемых кетоадаптированных больных лучше и быстрее включается механизм мобилизации жиров из депо, чем у больных, организм которых вынужден использовать механизм белкового катаболического глюконеогенеза.

**Изменения метаболизма белков.** Физиологический смысл трансформации белкового обмена в ходе ответа на хирургическую травму, как на частный случай стрессорной реакции, заключается в обеспечении организма еще одним источником энергии, образующейся в ходе деполимеризации полипептидов (протеолиза) с последующим участием аминокислот в процессе глюконеогенеза. Особенно выражен катаболизм белков в случае истощения запасов углеводов и включения в метаболизм жиров. При этом расход белков достаточно быстро начинает преобладать над их поступлением. Источником белка для организма становятся собственные мышцы. Именно в отношении катаболизма собственного белка организмом в патофизиологии критических состояний нередко используется очень образный термин «аутоканнибализм».

Катаболизм белков стимулируется повышением продукции кортизола корой надпочечников. Белки составляют около 14% массы тела взрослого человека, то есть примерно 10 кг при массе тела 70 кг. При этом 7 кг белка приходится на клеточную массу, а 3 кг распределены вне клеток и не используются в собственно метаболических процессах. В процессе катаболизма протеолизу подвергаются преимущественно белки поперечно-полосатой мышечной ткани, поскольку наибольшее количество белка в организме приходится на скелетные мышцы — около 6 кг. Именно протеолиз в скелетных мышцах (и в значительно меньшей степени липолиз в подкожной клетчатке) приводит к прогрессирующему уменьшению массы тела при послеоперационном катаболизме (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Сравнение энергодефицита и потерь азота при катаболизме и при голодании.

	Состояние гиперкатаболизма	Полный голод	Частичное голодание
Потери азота, г/сут	20–25	14	3
Энергодефицит, ккал/сут	2200–2500	1800	1500

Известно, что при распаде 125 г белка образуется 20 г азота, что эквивалентно распаду 500 г мышечной ткани. Протеолизу также подвержена мышечная ткань внутренних органов (около 1 кг белка), в основном для избирательного обеспечения организма определенными аминокислотами. Интересно, что в процессах упомянутого аутоканнибализма практически не участвуют белки внутренних органов. Сердце, легкие, печень, железы внутренней секреции и кишечник не становятся источником белка даже в случаях выраженного энергетического дефицита и поэтому способны длительное время сохранять свою функциональную активность. Белки плазмы в обменных процессах участвуют лишь постольку, поскольку происходит их естественная утилизация с последующим синтезом нового белка взамен разрушенного.

Существует и несколько иная точка зрения, согласно которой для нарушения системных функций имеет значение не столько потеря мышечных белков, сколько потеря ферментных белков. Белки печени, плазмы и желудочно-кишечного тракта распадаются очень быстро, в отличие от белков поперечнополосатой мускулатуры. Особенно лабильны ферменты желудочно-кишечного тракта. После 24-часового периода воздержания от пищи большинство ферментов печени уменьшается более чем на 50%.

Аминокислоты, полученные в результате протеолиза, в дальнейшем могут быть либо утилизированы для получения энергии, либо использованы для синтеза новых белков в печени, например, белков острой фазы воспаления. Помимо этого печень трансформирует аминокислоты в жирные кислоты и кетоновые тела. Следует заметить, что, несмотря на формальную сопоставимость энергетической ценности белка и углеводов, фактический калораж при белковом катаболизме ниже, чем при утилизации углеводов. Это связано с тем, что на выведение каждого грамма азота в составе мочевины затрачивается около 20 ккал энергии. Становится очевидным, что обеспечение организма энергией за счет белка отнюдь не является проявлением нормальных физиологических процессов. Напротив, это абсолютно вынужденная мера, направленная на сохранение «самого себя» организма.

Трансформация аминокислот сопровождается образованием большого количества неутилизованного азота, экскреция которого достигает 15–30 г/сутки, при этом большая часть азота выделяется в виде мочевины с мочой. Параллельно в моче повышается концентрация креатинина, появляется креатин, что свидетельствует об усиленном распаде мышечного белка. Известно, что выраженный отрицательный азотный баланс в течение 2–3 недель может привести к гибели организма. В клинике интенсивность протеолиза может быть оценена косвенно по повышению экскреции азота с мочой.

При изменении метаболического профиля с катаболизма на анаболизм белок используется как пластический материал для заживления ран, для синтеза белков иммунной системы, адекватного функционирования ферментных систем печени.

**Изменение метаболизма жиров.** Известно, что, вследствие своей максимальной, по сравнению с углеводами и белками, калорийности, жир обеспечивает до 80–90% энергетических потребностей находящегося в критическом состоянии организма. Катаболизм в жировых депо начинается уже в первые сутки послеоперационного периода. При средней массе тела 70 кг резервные липиды, составляющие 10–12% массы тела, способны обеспечить организм энергией в 65 000 кКал. Потери организмом эндогенных жиров на фоне операционной травмы могут составлять 1,5–2 кг в течение 5 дней.

В результате обусловленных операционной травмой гормональных нарушений жиры, находящиеся в тканях в виде триглицеридов, трансформируются в процессе липолиза в триглицерол и жирные кислоты. При этом липолитическая активность стимулируется кортизолом, катехоламинами и соматотропином и ингибируется инсулином.

Большинство клинических и экспериментальных исследований показывает, что в условиях послеоперационного катаболизма 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. Полученный в ходе липолиза глицерол становится субстратом для глюконеогенеза в печени, а жирные кислоты — субстратом для окисления в печени и в мышцах, они трансформируются в кетоновые тела или реэтерифицируются. Скорость захвата свободных жирных кислот периферическими тканями прямо пропорционально зависит от 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 глюкозы. Энергия, получаемая в результате окисления липидов, расходуется преимущественно на внутрипеченочный синтез глюкозы из трехатомных предшественников, таких как лактат (получаемый в результате распада мышечного гликогена и гликолиза) и аланин (продукт мышечного протеолиза).

Поскольку метаболизм жиров тесно связан с метаболизмом углеводов, запасы которых в постагрессивных условиях истощаются всего за несколько часов, катаболизм липидов в безуглеводных условиях быстро приводит к образованию кетоновых тел и кетоацидозу. При этом накапливается значительное количество эндогенной воды, лишенной электролитов, и снижается уровень натрия во внеклеточном пространстве. Таким образом, рациональное использование запасов липидов в организме возможно лишь в первые часы после действия альтерирующего фактора, дальнейший их метаболизм требует обязательного и массивного добавления углеводов.

**Вода и электролиты.** Ряд гормональных сдвигов, возникающих в ответ на хирургическое вмешательство, оказывают выраженное влияние на изменения в обмене воды и электролитов (рис. 2.2). Эти изменения, как и при любой стрессорной

#### ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА

Выделяет АКТГ

Функции АКТГ: стимуляция секреции альдостерона корой надпочечников

#### КОРА НАДПОЧЕЧНИКА

Выделяет альдостерон

Действие альдостерона:

- задержка натрия и воды в дистальных канальцах почек,
- отрицательная обратная связь с передней долей гипофиза

#### ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ АППАРАТ ПОЧКИ (ЮГА)

Выделяет ренин

#### Ренин-ангиотензиновая система

Ангиотензиноген

↓ Ренин (ЮГА)

Ангиотензиноген I

↓ Ангиотензин-превращающий фермент

Ангиотензиноген II

Действие ангиотензиногена II:

- стимулирует секрецию альдостерона
- стимулирует центры жажды в головном мозге
- сильное сужение сосудов

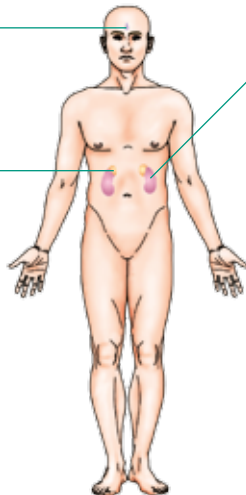


Рис. 2.2. Изменения водно-солевого обмена под действием факторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в условиях операционного стресса (по S. McKechnie Et T. Walsh, адаптировано М. Н. Мудриченко)

реакции, направлены прежде всего на сохранение жидкости и поддержание нормоволемического состояния. Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ), гормон задней доли гипофиза, вызывает задержку воды и выделение высококонцентрированной мочи, действуя непосредственно на почки. Пусковым моментом повышения секреции АДГ является раздражение гипоталамических осморорецепторов при повышении осмоляльности плазмы, обычно возникающей при травме и операции. Основным механизмом действия АДГ заключается в задержке выведения водной фракции мочи, называемой свободной водой. Концентрация АДГ, равная в норме 0,05–6 мкг/мл, под влиянием травмы повышается в 10–100 раз. Повышение секреции вазопрессина может продолжаться на протяжении 3–5 дней послеоперационного периода в зависимости от травматичности операции и развития послеоперационных осложнений.

Ренин выделяется из юкстагломерулярных клеток почек частично как результат эфферентной симпатической стимуляции и в свою очередь влияет на синтез ангиотензина II. Ренин-ангиотензиновый комплекс обладает целым рядом значимых эффектов, в первую очередь, высвобождением альдостерона из коры надпочечников, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды дистальными канальцами почек. Имеются данные об увеличении концентрации альдостерона в крови в периоды катаболизма в 8–10 раз.

В настоящее время известно, что альдостерон является одним из главных факторов задержки натрия после стрессовых ситуаций, в том числе после операций и травмы. В фазе восстановления возобновляется осморорецепторный контроль секреции АДГ, что проявляется адекватным водной нагрузке диурезом. Тем не менее, катаболическая фаза послеоперационного периода совершенно справедливо ассоциируется с дефицитом жидкости. Количественные и качественные факторы данного состояния представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

## Причины дефицита жидкости у пациентов в послеоперационном периоде

	Потеря жидкости в 1 сутки послеоперационного периода, мл	Факторы возникновения дефицита жидкости
Невидимые потери	700–2000	Гипертермия, гипергидроз, ингаляции неувлаженного кислорода
Моча	1000–2500	Снижение диуреза под действием альдостерона и АДГ. Повышение диуреза при терапии диуретиками
Кишечник	300–1000	Кишечная непроходимость, парез, свищи, диарея
Третье пространство	0–4000	Обширные травматичные операции, политравма с массивным повреждением мягких тканей

Системные изменения метаболизма и основные особенности функционирования органов и систем в ответ на операционную травму (а также повреждения иного генеза) иллюстрирует рисунок 2.3.

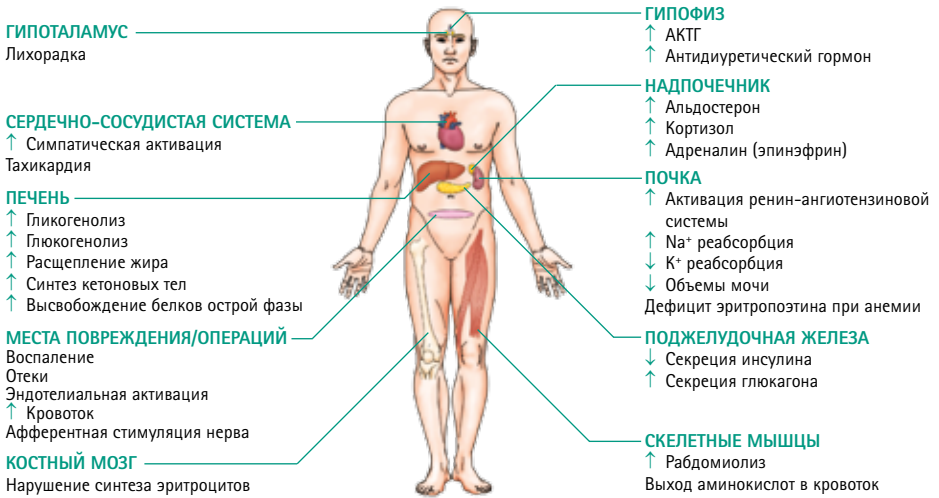


Рис. 2.3. Системные изменения метаболизма в ответ на травматическое повреждение и операционную травму (по S. McKechnie Et T. Walsh, адаптировано М. Н. Мудриченко)

### 2.3. Послеоперационные нарушения функции пищеварительного тракта

Одной из причин и принципиально важной составной частью дисметаболических изменений у пациентов после хирургических вмешательств является нарушение функций пищеварительного тракта, известное как синдром энтеральной недостаточности (син. — синдром кишечной недостаточности, послеоперационная мальдигестия). Большинство авторов под послеоперационной дисфункцией пищеварительного тракта (при любом ее терминологическом обозначении) понимает невозможность энтерального питания с ограничением или полным исключением абсорбции адекватного количества питательных веществ, возникающую в период 72 часов с момента окончания операции и охватывающую большое число нежелательных явлений от тошноты и рвоты до стойкого пареза, выраженной нутритивной и, в конечном счете, полиорганной недостаточности. При этом принято считать, что послеоперационное нарушение функции пищеварительного тракта, как таковое, является стандартной реакцией на хирургическое вмешательство и в крайних негативных своих проявлениях существенно увеличивает летальность и стоимость лечения.

Нарушение перистальтики в ближайшем послеоперационном периоде является стандартной ситуацией для абдоминальной хирургии и возникает не менее чем у 90% больных. Несмотря на это, ряд авторов сообщает о том, что на фоне мультимодального подхода к ведению больных в послеоперационном периоде собственно илеус (динамическая кишечная непроходимость) возникает не более чем у 5% пациентов.

Дисфункция пищеварительного тракта является более широким понятием, чем послеоперационный парез, и включает в себя широкий диапазон изменений, зависящих от степени хирургической агрессии. Относительно небольшое число исследований включает пациентов с нарушениями функции пищеварительной трубки после экстраабдоминальных оперативных вмешательств. Тем не менее, в ряде рандомизированных исследований было продемонстрировано, что экстраабдоминальные оперативные вмешательства сопровождаются нарушениями функции пищеварительного тракта с невозможностью полноценного энтерального питания на протяжении 7 суток у 40–50% пациентов. При этом именно нарушение функции пищеварительного тракта является основным статистически значимым фактором развития послеоперационных осложнений, пролонгирования и значительного увеличения стоимости госпитализации. Стоимость лечения пациентов с послеоперационными осложнениями, связанными с дисфункцией пищеварительного тракта, может составлять примерно 50% от суммарных затрат на лечение данного пациента (J. Kalff et al., 2008).

Патогенез послеоперационной дисфункции пищеварительного тракта представляет собой целый комплекс различных факторов. Синдром энтеральной недостаточности объединяет несколько взаимосвязанных и протекающих последовательно или параллельно патологических процессов в пищеварительном тракте, а именно: нарушение моторики пищеварительной трубки, нарушение внутрипросветного и пристеночного пищеварения, нарушение абсорбции питательных веществ, возникновение феномена бактериальной транслокации. Указанные патологические процессы являются, с одной стороны, очевидным и закономерным следствием изменений нейрогуморальной регуляции, системной дисциркуляции и воспаления, развивающихся в ходе ответной реакции на операционную травму. С другой стороны, продолжающаяся и в настоящее время дискуссия о патогенезе послеоперационной дисфункции пищеварительного тракта косвенно дает повод к сомнению в целесообразности некоторых активно пропагандируемых лечебных мероприятий в отношении пищеварительной трубки.

Традиционно в качестве ведущей составляющей синдрома энтеральной недостаточности у оперированных пациентов рассматривается нарушение моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Исследования, посвященные изучению механизмов возникновения послеоперационного пареза пищеварительной трубки, имеют длительную историю. Впервые угнетающее влияние спинальных рефлексов на деятельность кишечника в эксперименте установил еще в 1872 году F. Goltz. В 1899 году в своем классическом труде «The movements and innervation of the small intestine» W. Bayliss и E. Starling показали, что абляция nn. splanchnici может повышать моторную активность кишечника, угнетенную после лапаротомии. Авторы установили данную связь, используя так называемый энтерограф, позволивший им исследовать моторику интактной и поврежденной тонкой кишки в эксперименте. В последующие десятилетия ряд работ подтвердил влияние симпатической нервной системы на возникновение послеоперационного пареза пищеварительной трубки.

С точки зрения современной физиологии нормальная перистальтика является результатом комплекса взаимодействий нервных сплетений пищеварительной трубки,

центральной нервной системы, гормональных влияний, локальных факторов, влияющих на гладкомышечную активность. Известно, что перистальтика желудка и тонкой кишки зависит от фазы пищеварения. По сравнению с периодом голодания перистальтика после приема пищи представляет собой набор низкочастотных, с переменной амплитудой, несгруппированных сокращений, чье число, интенсивность и продолжительность зависят от физического состояния и химического состава пищи. Тем не менее, и в межпищеварительный период (время голода) так называемый мигрирующий моторный комплекс, впервые описанный J. Szurszewski в 1969 году, определяет возникновение периодических сокращений кишечной трубки и тем самым обеспечивает продвижение содержимого просвета кишечника длительное время после приема пищи. У человека подобные сокращения возникают примерно один раз каждые 1–2 часа. Мигрирующий моторный комплекс в межпищеварительный период включает в себя четыре фазы. Первая фаза заключается в изменении мембранного потенциала гладкомышечных клеток без мышечного сокращения. Появление перемежающихся мышечных сокращений знаменует переход ко второй фазе. В течение третьей фазы отмечаются максимальные по своей частоте сокращения, следующие за медленными волнами перистальтики (примерно 3 сокращения в минуту для желудка, 11 сокращений в минуту для двенадцатиперстной кишки). Четвертая фаза характеризуется снижением частоты перистальтических волн и возникновением относительного покоя кишечной трубки. Прием пищи нарушает функционирование мигрирующего моторного комплекса с возникновением нерегулярных, различных по частоте и силе сокращений гладкой мускулатуры (рис. 2.4).

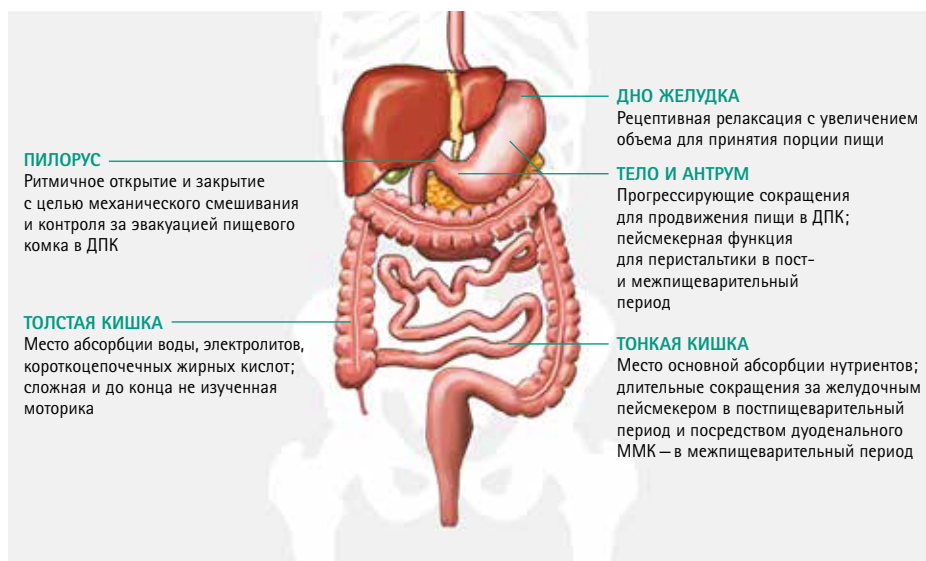


Рис. 2.4. Общая схема моторной функции пищеварительной трубки (ДПК – двенадцатиперстная кишка, ММК – мигрирующий моторный комплекс); по J. Warren (2011), с изменениями

Как известно, мышечная оболочка желудка и тонкой кишки представлена тесно ассоциированным клеточным массивом, предполагающим возможность реализации электрофизиологических отпращиваний. Различают три разновидности электропотенциала мышечной оболочки: потенциал покоя, медленноволновой потенциал и пиковый потенциал, вызывающий гладкомышечные сокращения. При этом пиковый потенциал может возникнуть только при фоновом наличии медленноволнового потенциала, обусловленного активностью кишечного пейсмекера. Мнение об основополагающем и определяющем влиянии гастроинтестинальных гормонов на моторную активность пищеварительной трубки в последние годы подверглось серьезному пересмотру. В настоящее время принято считать, что моторная активность желудка и тонкой кишки определяется комплексом взаимодействий локальных электрофизиологических процессов, нисходящих нервных влияний и действия гастроинтестинальных гормонов (A. Luckey et al., 2003).

Толстая кишка, чья основная роль заключается в абсорбции воды и формировании кала, по своей структуре и функционированию отличается от других отделов кишечника. Измерение электрической активности толстой кишки показало наличие нерегулярных импульсов с различной амплитудой. Гладкая мускулатура толстой кишки не содержит достаточного числа специфических межклеточных контактов и поэтому не функционирует как единое целое. В толстой кишке также различают три вида электрической активности: собственно мембранный потенциал, дискретную электрическую активность, представляющую собой периодически возникающие пиковые потенциалы, накладывающиеся на осцилляции мембранного потенциала, и продолжительную электрическую активность, не относящуюся к осцилляциям мембранного потенциала, но определяющую возникновение мышечных сокращений и пассаж пищевых масс.

Хирургические манипуляции на пищеварительной трубке, а также экстраабдоминальные оперативные вмешательства большого объема сопровождаются нарушением нормальной базальной электрической активности гладкомышечных клеток желудка и тонкой кишки с соответственным изменением (рис. 2.5., 2.6.). В частности, в желудке отмечается нерегулярность возникновения пиковой активности и медленноволновой активности. Единственным стимулом перистальтических сокращений кишечника в послеоперационном периоде у пациентов, не получающих энтерально пищевые субстанции, остается мигрирующий моторный комплекс. Поэтому голодание в послеоперационном периоде уже само по себе закономерно влечет минимальную перистальтическую активность кишечника.

Установлено, что многие фармакологические агенты, например, средства для наркоза, могут оказывать весьма вариабельное воздействие на активность мигрирующего моторного комплекса. Так, галотан ингибирует активность мигрирующего моторного комплекса, в то время как энфлюран, напротив, возбуждает. Рассечение париетальной брюшины также уменьшает активность мигрирующего моторного комплекса, а длительное угнетение его активности наблюдается при любых механических воздействиях на кишечник в ходе операции. Вследствие операционной травмы также нарушаются и все три вида электрической активности толстой кишки. При этом восстановление продолжительной электрической активности, определяющей возникновение мышечных сокращений, занимает значительный период времени (около 72 часов после



Продукция гормонов, ослабляющих перистальтику: CCK, VIP, CGRP

Анальгезия опиоидами: ослабление перистальтики посредством активации мю-рецептором

Гиперактивация симпатической нервной системы с относительным угнетением активности парасимпатической нервной системы: ослабление активности ММК и снижение секреции соляной кислоты

Локальная и системная воспалительная реакция, прямое механическое раздражение во время операции; выделение NO, IL-1, TNF- $\alpha$ ; повышение парацеллюлярной проницаемости; морфологические изменения слизистой; нарушения транспорта/абсорбции нутриентов

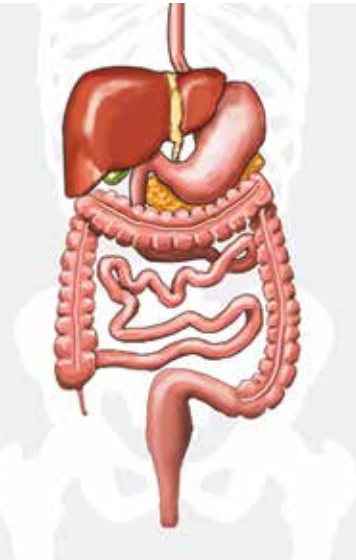


Рис. 2.5. Послеоперационные нарушения моторной активности пищеварительной трубки — причины и следствия (CCK — холецистокинин, VIP — вазоактивный пептид, CGRP — ген-кальцитониновый пептид); по J. Warren (2011), с изменениями

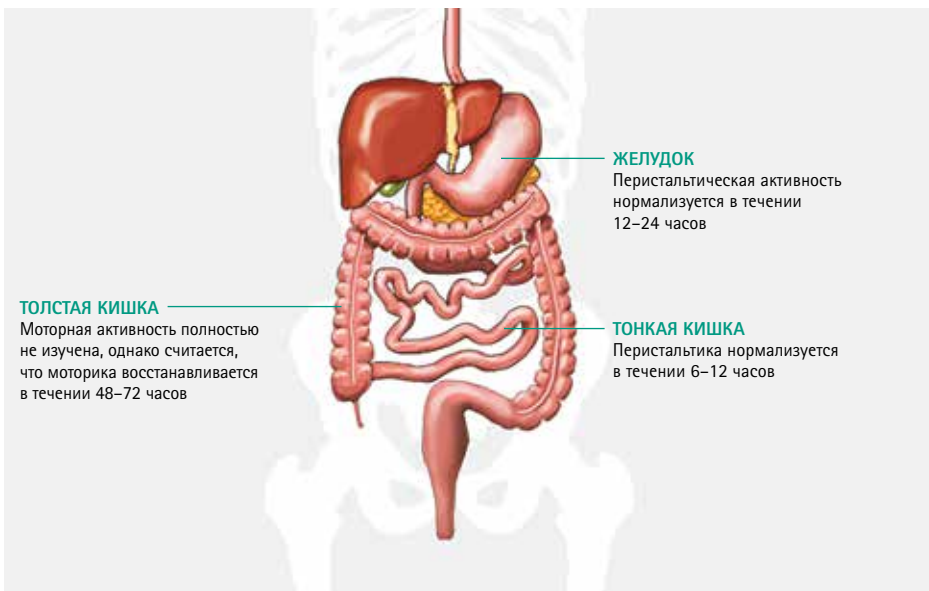


Рис. 2.6. Типичное время восстановления моторной активности пищеварительной трубки (при неосложненном течении послеоперационного периода); по J. Warren (2011), с изменениями

операции) и знаменуется началом отхождения газов и появлением стула. Несмотря на то, что очевидной причиной послеоперационного пареза является сниженная электрическая активность пищеварительной трубки, восстановление электрической активности гладкомышечных клеток не всегда совпадает с разрешением пареза.

Моторика пищеварительной трубки во многом определяется балансом стимулирующих влияний парасимпатического отдела и тормозящих влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы. Влияние симпатической нервной системы, являясь эфферентной составляющей многих патологических рефлексов, является определяющим в ингибировании моторной активности кишечника. Механизм симпатического ингибирования заключается в препятствовании освобождению ацетилхолина в синапсах и проведению стимулирующего моторную активность нервного импульса волокнами парасимпатического мезентериального сплетения. Подтверждением этого является возможность нивелирования послеоперационного пареза кишечника и угнетения моторики желудка медикаментозной симпатэктомией с помощью 6-гидроксидопамина. Подтверждением роли симпатической нервной системы в развитии послеоперационного пареза может служить и экспериментально выявленный факт быстрого выхода из кишечного депо катехоламинов в ответ на операционную травму. Тем не менее, клинические наблюдения показывают, что блокады симпатических нервных сплетений не всегда успешны в разрешении послеоперационного пареза. Очевидно в этой связи, что в развитии послеоперационного угнетения моторной активности пищеварительной трубки, помимо адренергических и холинергических влияний, играют роль и другие патогенетические механизмы. К настоящему времени доказано влияние на возникновение послеоперационного пареза активации калликреин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровотоки гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ; снижения биологической активности клеток APUD-системы (продуцентов серотонина — субстанции P и мотилина), участвующих в работе мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки и определяющих локальную гемоперфузию кишечной стенки; дисрегуляторного поступления секретина, холецистокинина и энтерогликогена. Так, в качестве факторов, влияющих на развитие послеоперационного пареза, рассматривалось большое число нейротрансмиттеров, локальных регуляторных полипептидов и гормонов, однако ни один из них не был признан определяющим. Тем не менее, механизмы влияния тех или иных факторов достаточно хорошо изучены и подтверждены экспериментально. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) потенцирует влияние холинэргических нейронов в желудке, что проявляется снижением активности мышечного слоя антрального отдела и пилоруса. Субстанция P, являющаяся нейротрансмиттером и участвующая в эфферентной ноцицептивной передаче, напротив, оказывает стимулирующее влияние на перистальтику в послеоперационном периоде. Серотонин также усиливает двигательную активность гладкой мускулатуры благодаря усилению секреции субстанции P в окончаниях сенсорных нейронов и путем воздействия на ионотропные и метаболитные рецепторы.

В настоящее время известно, что серотонин играет важную роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Наибольший запас серотонина в организме находится в желудочно-кишечном тракте, составляя более чем 95% от его содержания во всем

организме. Основная часть серотонина содержится в энтерохроматофинных клетках кишечного эпителия, в пределах которого серотонин синтезируется из L-триптофана и хранится в секреторных гранулах. Серотонин действует как медиатор межнейронных связей в мышечной оболочке тонкой кишки. Серотонин, выделяемый из энтерохроматофинных клеток в ответ на химическую или механическую стимуляцию, воздействует на желудочно-кишечную моторику и кишечный транспорт электролитов. Перистальтика различных отделов кишечника координируется нейронами тонкокишечной нервной системы, которые после активации серотониновых механизмов продуцируют другие медиаторы. Помимо этого серотонин, находящийся в энтерохроматофинных клетках, регулирует рост соседних эпителиоцитов и может замедлять кишечное поглощение сахара и L-альфа-аминоизокапроновой кислоты (И. А. Соловьев, 2013).

В 2003 году А. П. Симоненков и соавторы представили патогенетическую концепцию серотониновой недостаточности как ключевого фактора развития синдрома энтеральной недостаточности, в том числе и в послеоперационном периоде. Согласно данной концепции, дисфункция гладкой мускулатуры, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. На основании экспериментальных и клинических исследований установлено, что при патологических состояниях в организме увеличивается количество лигандов серотониновых рецепторов. Антагонисты серотонина при взаимодействии с серотониновыми рецепторами вызывают паралич гладкой мускулатуры. Агонисты, напротив, вызывают спазм гладкой мускулатуры. Согласно данной концепции, дисфункция гладкой мускулатуры, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. В дальнейшем миоциты оказываются неспособными к восприятию нервных импульсов ввиду выраженных метаболических сдвигов и внутриклеточных электролитных нарушений. Все это ведет к растяжению кишечных петель и повышению внутриполостного давления, приводя к повреждению как всей пищеварительной системы, так и других функциональных систем гомеостаза.

Оксид азота (NO) в настоящее время рассматривается как наиболее значимый нехолинергический и неадренергический ингибитор мышечной активности пищеварительной трубки. Считается, что свое ингибирующее действие NO оказывает внутри кишечных нейронов вследствие активизации NO-синтетазы. В экспериментах показано, что антагонист вазоактивного интестинального пептида, субстанция P, и ингибиторы NO-синтетазы достоверно усиливают кишечную перистальтику. Кальцитонин ген-связанный пептид присутствует в афферентных нейронах пищеварительного тракта, а также в интерстициальных рецепторах. Показана роль кальцитонин ген-связанного пептида в замедлении перистальтики и, в частности, в задержке эвакуации из желудка. Предполагается, что высвобождение кальцитонин ген-связанного пептида стимулируется операционной травмой и реализуется в замедлении перистальтики, что подтверждается влиянием антагонистов рецепторов данного медиатора или специфических моноклональных тел к нему на активизацию моторной активности пищеварительной трубки.

Эндогенные опиоиды, в большом количестве высвобождаемые в ответ на операционную травму, также рассматриваются как фактор возникновения послеоперационного пареза. Их тормозящий эффект на моторную активность желудка и кишечника реализуется посредством активации мю-опиоидных рецепторов. Так, энкефалин вызывает угнетение желудочной и кишечной перистальтики и считается одним из факторов возникновения послеоперационного пареза.

Кортикотропин-релизинг фактор (КРФ), являясь одним из ключевых медиаторов любой стрессовой реакции организма, совместно с КРФ-связанным пептидом индуцирует задержку эвакуации из желудка и ингибирует кишечную перистальтику, создавая картину, аналогичную послеоперационному парезу. При этом замедление перистальтики не зависит от приема питательных субстанций как энтерально, так и парентерально. В эксперименте было показано, что введение антагонистов КРФ-рецепторов перед оперативным вмешательством исключает возникновение пареза даже в случае механического воздействия на кишечник как минимум в течение 3 часов после операции. Отмечено повышение плазменного уровня КРФ в ответ на операционную травму, однако место синтеза данного медиатора до настоящего времени не установлено. Известно лишь, что данный пептид имеется в мозговом слое надпочечников, а активность чревных нервов и гормональная стимуляция катехоламинами является триггером к его высвобождению в кровоток. Отмечено также, что вазопрессин, выделяемый в ответ на физический стресс, может способствовать высвобождению КРФ.

В 2001 году N. Schwarz в эксперименте установил факт увеличения экспрессии циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) в тканевых макрофагах и нейронах кишечной стенки после механических манипуляций на кишечной трубке, что сопровождается увеличением концентрации простагландинов в перитонеальной жидкости и в плазме. При этом повышение концентрации простагландинов коррелировало со степенью снижения моторной активности кишечника, а ингибиторы ЦОГ-2 восстанавливали моторику кишечной трубки.

Выше обсуждалось, что целый ряд средств анестезиологического пособия оказывает выраженное влияние на послеоперационные изменения моторики пищеварительного тракта. Известно, что средства для наркоза оказывают наибольшее ингибирующее влияние на моторику толстой кишки, что связано с особенностями ее автономной иннервации, а именно — с отсутствием плотных интрацеллюлярных контактов в гладкомышечном слое. Задержка эвакуации из желудка наиболее часто наблюдается при длительном воздействии препаратов, используемых при проведении наркоза, таких как атропин, галотан, энфлюран.

Эпидуральная анестезия способна блокировать афферентные и эфферентные рефлексы, ингибирующие перистальтику, увеличивать спланхничный кровоток и оказывать противовоспалительное действие. Помимо этого, еще одним положительным фактором проведения эпидуральной анестезии является способность к блокаде афферентных стимулов, служащих триггерами для развития эндокринной и метаболической реакции на стресс, что опосредованно снижает интенсивность послеоперационного катаболизма. Многочисленными исследованиями показано, что эпидуральная анестезия бупивакаином (за исключением ниже-грудного и поясничного уровней) достоверно снижает выраженность послеоперационного пареза пищеварительного

тракта по сравнению с системным или эпидуральным введением опиоидов. Сами по себе опиоиды оказывают выраженный ингибирующий эффект на моторную активность желудка, вызывая при этом гипертонус его антрального отдела и проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Влияние опиоидов на тонкую кишку более сложно. Морфин имеет двухфазное действие: 1) инициальная стимуляция моторики кишечника при активации третьей фазы мигрирующего моторного комплекса, 2) возникновение атонии мышечного слоя кишечной трубки. Морфин повышает тонус и амплитуду непропульсивных сокращений и снижает выраженность пропульсивных волн в толстой кишке, что в целом сопровождается снижением ее моторной активности. Вместе с тем, использование антагониста опиоидных рецепторов налоксона оказывается неэффективным в лечении послеоперационного пареза. С другой стороны, новые антагонисты опиоидных рецепторов, не оказывающие центрального действия (метилналтрексон), в клинических исследованиях зарекомендовали себя как средства, способствующие разрешению пареза на фоне системной анальгезии морфином. Новые агонисты опиоидных рецепторов к (ADL-8-2698), обладая анальгетическими свойствами опиоидов, при этом не оказывают влияния на перистальтику кишечника и даже способствуют раннему разрешению послеоперационного пареза.

Нарушение моторики пищеварительной трубки, а именно, возникновение ее пареза, определяет нарушение пассажа химуса, возникновение внутрипросветного дисбаланса его жидкой и газовой фаз, влекущего за собой, помимо нарушения всасывания, изменение микробной флоры кишки и проницаемости кишечной стенки (рис 2.7.).

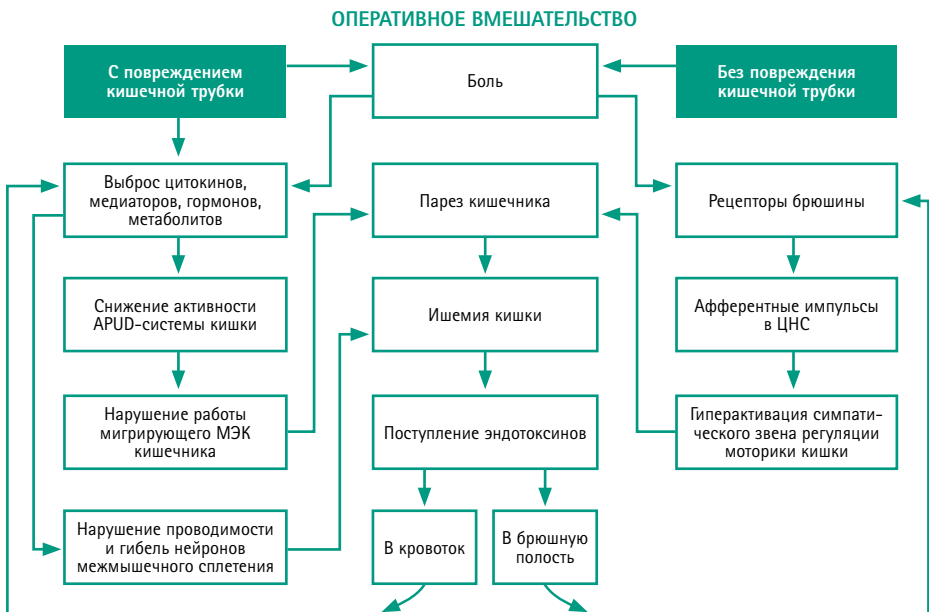


Рис. 2.7. Следствия послеоперационного нарушения моторной функции пищеварительной трубки (по В. А. Петухову и соавт., 2005; с изменениями)

Согласно патогенетической концепции, изложенной И. П. Колесник (2007), непосредственно после возникновения пареза пищеварительной трубки, несмотря на глубокое угнетение ее моторной функции, вследствие сохранности гемоциркуляции в кишечной стенке скопления газов и жидкости в просвете кишки не происходит. При этом процессы всасывания, морфологическая структура эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки и микроциркуляции в кишечной стенке не нарушены. При сохранении пареза нарушение абсорбции начинается с угнетения всасывания сначала газов, а затем воды, электролитов и мономеров основных питательных веществ. Происходит растяжение кишечных петель и скопление в просвете кишки больших объемов газа и жидкости. Морфологические исследования выявляют выраженные изменения со стороны эпителия ворсинок и сосудов микроциркуляции, проявляющиеся нарушением оттока из ворсин по венам и лимфатическим сосудам, что при сохранности артериального притока ведет к увеличению фильтрационной секреции в просвет кишечной трубки и нарушению всасывания. Данный процесс принято обозначать термином «внутрипросветная секвестрация жидкости». В дальнейшем прогрессирование нарушения моторной и эвакуаторной функции приводит к нарушению всасывания газов и дальнейшему повышению внутрикишечного давления. Когда величина последнего достигает уровня диастолического давления, прекращается всасывание жидкости, что в свою очередь обуславливает дальнейшее растяжение кишечных петель и нарушение артериальной перфузии кишечной стенки.

Возникновение ишемии пищеварительной трубки в послеоперационном периоде (рис. 2.8.) является закономерным следствием системной дисциркуляции и по мнению целого ряда авторов играет решающую роль в развитии синдрома энтеральной недостаточности. К основным причинам ишемизации стенки кишечника (вообще и в послеоперационном периоде — в частности) относят системное токсическое влияние медиаторов воспаления (цитокины, активированные нейтрофилы, свободные кислородные радикалы), нарушение микроциркуляции и периферическое шунтирование крови (нарушение реологии, чрезмерный выброс цитокинов и вазоактивных веществ, активация эластазы), системные нарушения кровоснабжения кишечника (централизация кровообращения, артериальная гипотония, снижение сердечного выброса), анатомические особенности кровоснабжения слизистой кишечника («феномен шпилькообразной петли и сепарации плазмы»), открытие артериоло-венулярных шунтов и выключение из кровообращения части микрососудистой сети, перивазальные изменения в виде отека тканей, лейкоцитарной инфильтрации и микрогеморрагий.

Очевидно, что перфузия кишечной стенки ухудшается по мере повышения внутриполостного кишечного давления. А. А. Курыгин и соавт. (2007) указывают на то, что критическое давление в просвете кишки составляет 30 мм рт. ст. При повышении давления до 40–60 мм рт. ст. почти вся кровь минует интрамуральную капиллярную сеть и шунтируется в венозное русло. При этом нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции ведут к недостаточной доставке кислорода и энергетических субстратов к тканям стенки кишки, в результате чего развиваются вторичная тканевая гипоксия и глубокие нарушения метаболических процессов. Ишемия приводит к анаэробному

метаболизму, ацидозу, истощению энергетических запасов клетки и необратимым ее изменениям. Снижается активность дыхательных ферментов клетки, уменьшается образование макроэргов. Активируются распад тканевых липидов, катаболизм белков, дезаминирование и переаминирование аминокислот. Нарушение процесса окислительного фосфорилирования, который происходит в митохондриях, может приводить к переходу клетки на анаэробный метаболизм даже в присутствии кислорода. На сегодняшний день общепризнанной является точка зрения, согласно которой максимальное повреждающее действие на ткани оказывает не столько ишемия, сколько феномен реперфузии. В условиях восстановленного кровотока в присутствии кислорода фермент ксантиноксидаза преобразует гипоксантин в ураты и кислородные радикалы ( $O_2^-$ ,  $OH^+$ ), запускающие процесс перекисного окисления тканей. Причем это явление происходит не только при абсолютной, но и на фоне относительной гипероксии. Происходит активация перекисного окисления липидов, приводящая, в первую очередь, к повреждению клеточных мембран, состоящих из фосфолипидов. Перекисное окисление белков вызывает инактивацию ферментов, а углеводов — деполимеризацию полисахаридов, составляющих основу межклеточного вещества. Кроме того, при реперфузии повреждающим механизмом является перемещение ионов кальция внутрь клетки. При этом разрушаются рибосомы с последующим нарушением синтеза белка и АТФ, развивается вазоспазм, активируется метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит в результате к усилению расстройств микроциркуляции и нарушению проницаемости мембран. По А. П. Зильберу (1995), возросшая в условиях ишемии осмолярность тканей (на 40–50 мосм) после восстановления кровотока способствует привлечению воды в чрезмерно большом количестве, что неизбежно приводит к развитию отека тканей.

Морфологическими проявлениями нарушения гемоперфузии кишечной стенки является разрушение микроворсинок щеточной каймы, гликокаликса и самой цитоплазматической мембраны с выходом в просвет кишки цитоплазматических органелл и включений, а также к расширению межклеточных контактов и разрыхлению самой плазмолеммы. При длительной гипоксии кишечной стенки выявляются некроз и слущивание энтероцитов в просвет кишки, глубокие дистрофические изменения структуры миоцитов и клеток серозной оболочки. При этом возникает утрата эпителиальной целостности слизистой оболочки с формированием эрозий и язв.

Следствием гипоксии кишечной стенки и дистрофических изменений в ее мышечном слое является нарушение проводимости в интрамуральных нервных сплетениях и резкое снижение сократительной способности гладкомышечных клеток. Данная ситуация в еще большей степени усугубляет парез пищеварительной трубки и тем самым усиливает нарушение ее гемоперфузии, замыкая *circulus vitiosus*.

Нарушение пассажа кишечного содержимого практически сразу же влечет за собой нарушение микробного пейзажа кишечника. При этом имеет место восходящая миграция толстокишечной микрофлоры и чрезмерное (от  $10^4$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл) бактериальное обсеменение тонкой кишки, обозначаемые в литературе как синдром избыточной бактериальной колонизации. Гиперпролиферация условно-патогенных бактерий сопровождается усилением бродильных процессов и повышением газообразования, что определяет дальнейшее повышение внутрипросветного давления

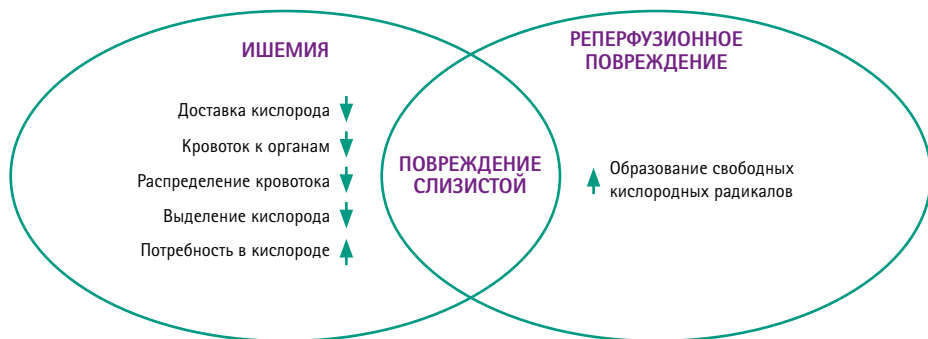


Рис. 2.8. Гиперфузионное повреждение слизистой пищеварительной трубки (критические состояния, послеоперационный период); по А. В. Лебедеву, 2012

с растяжением кишечной стенки. Происходит избыточное образование высокотоксичных веществ: индола, скатола, кадаверина. Дополнительное повреждающее действие на кишечную стенку оказывают и образующиеся в процессе микробного метаболизма аммиак и сероводород. Вследствие гипоксии и нарушения кровообращения подавляется биосинтез муцина, и эпителий слизистой повреждается ферментами. Прогрессирующие деструктивные процессы слизистой оболочки, а именно — разрушение слоя слизи и гликокаликса, щеточной каймы и самих энтероцитов, деструкция базальной мембраны и собственной пластинки слизистой — приводят к утрате кишечной трубкой барьерной функции и возникновению феномена бактериальной транслокации. Лимфоидная ткань пищеварительной трубки в норме предотвращает внедрение инфекционных агентов во внутреннюю среду организма. В экспериментах установлено, что при стимуляции моторики усиливается синтез IL-4 и IL-10 собственной оболочкой тонкого кишечника, что увеличивает продукцию IgA на поверхности слизистой и ингибирует внутриклеточную молекулу адгезии — 1 (ICAM-1) сосудистого эндотелия и последующие нейтрофил-ассоциированное воспаление и повреждение. При возникновении пареза кишечной трубки утрачивается антагонистическая активность эпителия по отношению к патогенным микроорганизмам. Усиленное их размножение и активное функционирование нарушают транспорт электролитов и усиливают секрецию в просвет кишки. Происходит адгезия микробов к кишечному эпителию с последующим внедрением в энтероциты, под базальную мембрану и собственную пластинку. При этом экзо- и эндотоксины микробных клеток, сами бактерии и токсичные продукты их метаболизма проникают в лимфатическое русло и кровоток, определяя резкое усугубление системной воспалительной реакции. Нарушение барьерной функции кишечника принято рассматривать как принципиально важное звено в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, индуцированных воспалительными цитокинами. В настоящее время именно бактериальной транслокации придается ведущая роль в насыщении организма эндотоксином (с включением липополисахаридного комплекса), являющимся основным индуктором развития синдрома системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной



недостаточности. Считается, что с интенсивностью бактериальной транслокации связаны характер и выраженность эндогенной интоксикации, развитие и прогрессирующее состояние синдрома полиорганной дисфункции.

В результате сочетанного действия вышеуказанных факторов энтеральной недостаточности развиваются имеющие принципиальное значение в нарушении системного метаболизма нарушения полостного и пристеночного пищеварения и нарушение всасывания питательных веществ. Динамическое исследование амилолитической активности слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки в ранние сроки после операций большого объема позволило выявить функциональные нарушения процессов полостного, пристеночного и внутриклеточного пищеварения и структурные изменения в стенке органа, обусловленные тяжелыми послеоперационными расстройствами микроциркуляции. При этом первоначально отмечается повышение ферментативной активности слизистой, что многие авторы склонны расценивать как компенсаторно-приспособительный механизм, обеспечивающий усиление переваривания поступающих в пищеварительный тракт нутриентов и всасывания мономеров в критических состояниях. А. М. Уголевым и соавт. (1995) в эксперименте было доказано, что имеет место отрицательная корреляция между повышением активности полостной фракции фермента и одновременным снижением активности фракций фермента щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки, и наоборот. У больных после резекции желудка увеличивается содержание энтерокиназы и щелочной фосфатазы в кишечном содержимом, а после гастрэктомии активность этих ферментов в тощей кишке в 6–8 раз превышает показатели у здоровых людей. Данные компенсаторные возможности ферментовыведительной функции тонкой кишки зависят от состояния питания организма. У истощенных субъектов с исходными нарушениями деятельности пищеварительной системы значительного увеличения активности ферментов не наступает. Согласно данным, полученным Л. О. Барской и соавт. (2013), уже через 6 часов после операции большого объема выявляется значительное повышение активности полостной фракции амилазы во всех отделах тонкой кишки на фоне явного снижения активности десорбируемых фракций щеточной каймы дистальных отделов органа. По мнению исследователей, это следует расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на чрезмерное поступление панкреатического сока в полость двенадцатиперстной кишки, тем более что на данном сроке послеоперационного периода структурных изменений в стенке тонкой кишки выявлено не было. Однако, к 12 часам послеоперационного периода в двенадцатиперстной кишке на фоне повышенной активности полостной амилазы выявляется значительное повышение внутриклеточной фракции фермента, что свидетельствует о нарушении прочности связей фермента с мембраной энтероцитов и поступлении его в полость кишки, суммируя эффект нарастания активности поджелудочной фракции амилазы. Кроме этого, нарушаются процессы адсорбции в щеточной кайме, обусловленные ее гипоксическим, ишемическим и реперфузионным повреждением. Однако, уже спустя сутки после операции на фоне высокой активности полостной амилазы возрастает активность всех фракций фермента тонкой и подвздошной кишок, а морфологические проявления нарушений микроциркуляции носят неравномерный

характер и приходится на зоны максимального скопления сосудов. Они выражаются деструктивными изменениями слизистой оболочки в местах максимальной плотности микрососудов и нарастанием отека периваскулярных образований собственной пластинки и подслизистого слоя тонкой кишки. Все эти структурные изменения отражаются и на функциональном состоянии щеточной каймы: вследствие резкого уменьшения площади пищеварения снижается адсорбционная способность и угнетаются процессы пристеночного гидролиза полисахаридов. В последующие сутки послеоперационного периода на фоне достаточно высокой активности панкреатической фракции амилазы прогрессирует повышение активности всех фракций щеточной каймы тонкой кишки, что свидетельствует о снижении адсорбционной способности и угнетении процессов пристеночного пищеварения. Данные функциональные изменения имеют структурную основу: в эти сроки наблюдаются деструктивные изменения всех отделов тонкой кишки, а именно — поверхностные эрозии слизистой оболочки с отсутствием в них ворсин. К 7-м суткам отчетливо выражены процессы репаративной регенерации кишечных ворсин. Однако данный эпителий морфологически незрел, а, значит, и не способен выполнять свою специфическую пищеварительную функцию в условиях послеоперационного периода. А. А. Курыгин и соавт. (2003) считают, что благодаря компенсаторным процессам максимальный уровень снижения амилалитической активности в первые дни после операций на проксимальном отделе пищеварительной трубки не превышает 50%. В течение 10 суток после операции полного восстановления функций энтероцитов проксимального отдела тощей кишки не происходит, однако уровень амилалитической активности позволяет проводить энтеральное зондовое питание не только моно- и олигосахаридами, но и полисахаридами.

В раннем послеоперационном периоде происходят выраженные изменения условий функционирования гидролитического механизма тонкой кишки во всех его основных звеньях — синтез кишечных ферментов, транслокация, встраивание в апикальную мембрану энтероцитов, а также адсорбция ферментов (преимущественно панкреатических) из полости кишечной трубки. Недостаточное образование ферментов, расщепляющих белки, транспортных переносчиков конечных продуктов пищеварения через кишечную стенку, приводит к дефициту аминокислот и белковому голоданию организма. Дефекты процесса гидролиза, расстройство всасывания и утилизации углеводов обуславливают дефицит моно- и дисахаридов. Нарушение процессов расщепления и всасывания липидов усиливает стеаторею. Патология слизистой оболочки, наряду с дисбактериозом кишечника, пониженной секрецией панкреатической липазы и нарушением эмульгирования жиров желчными кислотами, ведут к недостаточному всасыванию жиров. Расстройство всасывания жира возникает и при избыточном поступлении солей кальция и магния. На дефицит водо- и жирорастворимых витаминов, железа, микроэлементов, связанный с изменением всасывания этих веществ, обращают внимание многие исследователи.

Большинство современных исследователей, рассматривая проблему послеоперационной мальдигестии, акцентирует внимание на высокой чувствительности самой тонкой кишки к белково-энергетической недостаточности питания, связанной с ежедневными специфическими потерями питательных веществ из-за необходимости пер-

манентного обновления кишечного эпителия (период полного обновления составляет в среднем 2–3 дня). Известно, что тонкая кишка получает питание не только из системы кровообращения, но и непосредственно из собственного просвета не менее чем на 50%, а толстая — не менее чем на 70%. Энтероциты страдают без поступления важнейших веществ, содержащихся обычно в химусе при сбалансированной диете, включающей основные нутриенты, а также витамины, витаминоподобные вещества, микроэлементы и антиоксиданты. При отсутствии поступления и расщепления пищевых субстанций в просвете кишечной трубки формируется еще один порочный круг. Патологический процесс в тонкой кишке при недостаточном поступлении нутриентов в энтероциты характеризуется истончением слизистой оболочки, потерей дисахаридаз щеточной каймы, нарушением всасывания моно- и дисахаридов, уменьшением переваривания и всасывания белков, увеличением времени транспорта содержимого по кишке, заселением верхних отделов тонкой кишки бактериями, что приводит к еще более выраженным трофическим нарушениям в самой слизистой. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при длительном парентеральном питании возникает выраженная атрофия секреторных желез слизистой, появляется прогрессирующая ферментная недостаточность, нарушается экскреция желчи. При этом помимо слизистой оболочки страдает ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, нарушается биоценоз и усиливается бактериальная транслокация.

В настоящее время не подвергается сомнению тезис о том, что кишечник играет центральную роль в патогенезе развития полиорганной недостаточности при критических состояниях. Впервые в 1986 году J. Meakins и J. Marshall выдвинули гипотезу развития СПОН в результате изменения проницаемости слизистой кишечника, что приводило к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции. Также этими авторами были введены два очень образных и распространенных выражения: «Кишечник — двигатель СПОН» (1986) и «Кишечник — недренированный абсцесс при полиорганной недостаточности» (1993). Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой к ишемии, гипоксии и атрофии — все это служит основой гипотезы о бактериальной транслокации при критических состояниях.

Было доказано, что гипоксическое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем — в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина может грубо повреждать физиологические процессы, что проявляется развитием септического состояния. В наиболее тяжелой форме это проявляется в виде синдрома СПОН. В дополнение к бактериям и эндотоксинам, повреждение кишечника может привести к активации нейтрофилов и выбросу мощных медиаторов системного воспаления — цитокинов, эйкозаноидов и др. Это обстоятельство усугубляет расстройства органной перфузии и дисфункцию.

Параллельно в патогенез синдрома энтеральной недостаточности включается угнетение резорбции жидкости из просвета кишки, полностью прекращающееся при повышении внутрикишечного давления примерно до уровня диастолического давления крови. В просвет кишки поступают значительные объемы жидкости. Помимо трансудации, большую роль играет усиленная, так называемая «паралитическая»,

секреция кишечных желез. В гастродуоденальной зоне она возрастает до 120 мл/час (норма 30–35 мл/час), в тонкой кишке — до 65 мл/час (норма 1,5 мл/час). Вместе с жидкостью в просвет кишки поступает значительное количество электролитов и белка, прежде всего калия и альбуминов из-за относительно небольшого размера их молекул. Принято считать, что снижение абсорбционной способности кишечной трубки связано с цитоплазматической перегрузкой кальцием и истощением запасов АТФ в эпителиоцитах, со сниженной активностью ферментов щеточной каймы, с уменьшением всасывательной поверхности эпителия, а также с гипоальбуминемией. Введение в просвет кишки легкоусваиваемых питательных веществ (олиго- и мономеров) сохраняет запасы АТФ в энтероцитах, защищает от повреждения слизистую и улучшает ее абсорбирующую способность. С другой стороны, вследствие повреждения структуры слизистой оболочки тонкой кишки изменяется ее пассивная проницаемость, благодаря чему крупные макромолекулы могут проникать в субэпителиальные ткани, повышается вероятность функционального повреждения межклеточных связей.

Во многом нарушение пищеварения при синдроме энтеральной недостаточности связано с избыточной бактериальной колонизацией тонкой кишки. При этом бактериальная флора действует как конкурент макроорганизма в метаболизации пищевых субстратов и секрета кишки, нарушая таким образом процессы полостного пищеварения и переваривания пищевых веществ. Кроме того, имеются данные о поражении микробами щеточной каймы и гликокаликса энтероцитов, в результате чего нарушаются процессы мембранного пищеварения и всасывания. При участии гидролитических ферментов кишечных бактерий происходит замена собственного пищеварения симбионтным и интенсивное образование биологически активных среднемолекулярных пептидов. В свою очередь, низкомолекулярные фракции этих соединений, поступающая через нарушенный кишечный барьер в кровь и лимфу, оказывают системный провоспалительный эффект и локальное воздействие, провоцируя вазодилатацию и повышение проницаемости капиллярной стенки. Таким образом, избыточная бактериальная колонизация значительно усугубляет и без того имеющиеся нарушения полостного пищеварения, переваривания в слоях слизи, мембранного пищеварения и всасывания, которые, в свою очередь, способствуют прогрессированию гиперпролиферации бактериальной флоры. Следует отметить, что, помимо нарушения пищеварительной функции, избыточная бактериальная колонизация имеет отношение и к нарушению процесса абсорбции питательных веществ. Нарушение всасывания белков при гиперколонизации возникает вследствие собственно утилизации пищевых белков бактериями, вызванными микробной инвазией функциональными расстройствами слизистой оболочки со значительным уменьшением всасывания аминокислот, а также вследствие потери белков при усиленной транссудации. Мальабсорбция углеводов при этом также относится к многофакторным процессам, включающим внутриполостной бактериальный катаболизм и нарушение всасывания. Доказано, что некоторые виды бактерий, особенно *B. fragilis*, *C. perfringens* и *S. faecalis*, содержат протеазы, способные удалять мальтазу из щеточной каймы, а некоторые виды бактериоидов образуют протеазы, разрушающие дисахаридазы щеточной каймы энтероцитов человека. Наиболее частым проявлением избыточной бактериальной колонизации тонкой

кишки является мальабсорбция жиров, которая клинически проявляется стеатореей, когда с фекалиями выделяется больше жиров, чем поступает с пищей. При наличии способных к деконъюгации бактерий концентрация связанных желчных солей снижается, что, собственно, и приводит к недостаточному образованию мицелл, мальабсорбции жиров и стеаторее. Нарушение метаболизма жирных кислот, в свою очередь, определяет нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К.

Очевидно, что в наибольшей степени выраженные нарушения пищеварения отмечаются у пациентов после операций на структурах пищеварительного тракта. Из курса нормальной физиологии нам известно, что кишечное переваривание и всасывание белков, углеводов, жиров и других нутриентов начинается в двенадцатиперстной кишке и почти заканчивается в пределах первых 120–150 см тощей кишки. Тонкая кишка получает дополнительно 6–8 л жидкости ежедневно, 80% которой всасывается в дистальной части подвздошной кишки. Подвздошная кишка является единственным местом всасывания витамина В<sub>12</sub> и солей желчных кислот. Только от 1,5 до 2 л жидкости входит в толстую кишку, где все, за исключением 150 мл, реабсорбируется. Данные факты объясняют возникновение умеренной диареи после обширной резекции тощей кишки. И, напротив, полная резекция подвздошной кишки приводит к большим расстройствам всасывания. Диарея зависит не от повышенного объема жидкости, поступающей в толстую кишку, а от солей желчных кислот и невсосавшихся жирных кислот, достигающих толстой кишки и вызывающих диарею и стеаторею со значительной потерей жирорастворимых витаминов. Сохранение толстой кишки способствует ферментации растворимых пищевых волокон до короткоцепочечных жирных кислот, таким образом повышая всасывание энергетических субстратов на 5%.

После обширной резекции тонкой кишки возникает значительный дефицит всасывающей поверхности, снижается стимуляция функций поджелудочной железы секретинном и холецистокинином, синтез которых в оставшейся после резекции кишке снижается. При резекции дистальных отделов подвздошной кишки с удалением или исключением илеоцекальной области бактериальная флора из толстой кишки легко проникает в тонкую, в результате чего может развиваться синдром избыточной бактериальной колонизации тонкой кишки со свойственным ему синдромом мальабсорбции и мальдигестии. Развитию энтеральной недостаточности после резекции тонкой кишки способствует ускорение транзита химуса по укороченной кишке, как было сказано выше, наиболее выраженное после резекции подвздошной кишки.

По данным А.А. Курыгина и соавт. (2003), абсолютной зависимости между тяжестью синдрома мальабсорбции и объемом резекции тонкой кишки нет, если удаляется менее половины ее длины. Состояние пищеварения после операции зависит от многих факторов. Основными из них являются: протяженность и локализация резекции, сохранение илеоцекального отдела кишечника, вариант межкишечного анастомоза (тонко-тонкокишечный или тонко-толстокишечный), морфологическое и функциональное состояния слизистой оболочки тонкой кишки до операции, состояние желудка, печени и поджелудочной железы. Резекция 40% тонкой кишки хорошо переносится больными при условии сохранения двенадцатиперстной кишки, дистальной половины подвздошной кишки и илеоцекального сфинктера. Резекция дистальных

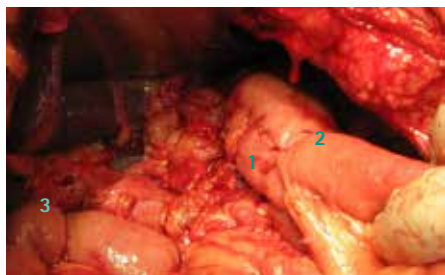


Рис. 2.9. Состояние после реконструктивного этапа гастропанкреатодуоденальной резекции: 1 — панкреатико-гастроанастомоз, 2 — гастро-энтероанастомоз, 3 — гепатико-энтероанастомоз на отключенной по Ру петле

ния пищеварительного тракта после гастропанкреатодуоденальной резекции (рис. 2.9), отметил, что дуоденэктомия не только разрушает согласованную работу мигрирующего моторного комплекса желудка и кишечника, но и нарушает взаимосвязь пищеварительной моторики и панкреатической секреции, циклические колебания уровня гастроинтестинальных гормонов в плазме крови в межпищеварительном периоде. С другой стороны, А.А. Курыгин и соавт. (2003) на основании анализа функциональных результатов операций на гастродуоденальной зоне пришли к выводу о том, что, действительно, как в ранние, так и в отдаленные сроки после резекции желудка всегда имеются те или иные функциональные расстройства тонкой кишки. Эти изменения у разных больных могут касаться различных функций (в первую очередь тех, нарушения которых уже имелись до операции), могут быть выражены в различной степени (нередко на субклиническом уровне), но в большинстве случаев не вызывают значительных диспепсических расстройств благодаря компенсаторным механизмам органов пищеварительной системы.

Таким образом, послеоперационные нарушения функции пищеварительного тракта, являясь закономерным следствием нейро-гуморальных составляющих системного ответа на операционную травму, с одной стороны, определяют возникновение дефицита экзогенных питательных субстанций, что, в свою очередь, усугубляет процессы катаболизма с расходом эндогенных источников энергии и пластического материала, а, с другой стороны, возникновением бактериальной транслокации, дополнительной продукцией цитокинов и эйкозаноидов способствуют прогрессированию системной воспалительной реакции.

## 2.4. Послеоперационный метаболизм и иммунный статус

На сегодняшний день доказанным и неоспоримым фактом является практически облигатное возникновение у пациентов в послеоперационном периоде иммунодефицитного состояния, выраженного в большей или меньшей степени и являющегося следствием воздействия целого ряда факторов (Б.С. Брискин с соавт., 1989). Также общеиз-

отделов подвздошной кишки с илеоцекальной областью может вызвать выраженную диарею и мальабсорбцию, если удалено даже менее 25% тонкой кишки. Резекция более 50% тонкой кишки приводит к выраженной энтеральной недостаточности, а 70% и более — к катастрофическим последствиям.

Безусловно, на функционирование пищеварительного тракта влияют резекция его анатомических образований и те или иные варианты реконструкции пищеварительной трубки. Так, М. Chang et al. (2013), анализируя изменения функционирования

вестно, что именно функционирование иммунной системы в значительной степени определяет течение послеоперационного периода, сроки реабилитации и даже исход заболевания. Типичным примером могут являться возникающие на фоне иммунодефицита послеоперационные инфекционные осложнения. Фактом, во многом определяющим и однозначно усугубляющим послеоперационные девиации иммунной системы, является исходный предоперационный иммунодефицит, связанный с гипотрофией пациентов, с основным заболеванием и его осложнениями (в особенности инфекционного характера), с сопутствующей патологией. Прогрессирующие иммунодефицитные состояния нередко сопровождаются злокачественной трансформацией тканей и генерализацией уже имеющегося опухолевого процесса с интенсивным метастазированием. Закономерно в этой связи, что операционный стресс, подавляя иммунитет, создает условия для локального и системного прогрессирования онкопроцессов.

Механизмы иммунологических изменений многообразны, однако, бесспорно, что они являются неотъемлемой частью всего комплекса патофизиологических реакций послеоперационного периода, инициируемых одними и теми же триггерами альтерации и физиологического стресса и имеющих тесную связь с процессами катаболизма. Основными инициаторами иммунных реакций в послеоперационном периоде являются вышеописанные эндокринные изменения, которые воздействуют на составляющие иммунитета через активацию симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, освобождение антидиуретического гормона и нарушение утилизации глюкозы. Как в норме, так и на фоне развития различных патологических процессов, на функционирование иммунной системы влияют адренкортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон, кортикостероиды, инсулин.

Одним из триггерных механизмов, реализующих иммуносупрессию у хирургических больных, является гиперфункция коры надпочечников при активации всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Большинство исследователей иммуносупрессию при хирургическом стрессе связывают именно с усилением секреции АКТГ гипофизом, что приводит к увеличению концентрации глюкокортикоидов в плазме при усилении их выработки в коре надпочечников. При этом высокие концентрации глюкокортикоидов ингибируют развитие воспалительной реакции, вызывают деградацию и гибель лимфоцитов и плазматических клеток, особенно снижая количество Т-лимфоцитов, главным образом, за счет уменьшения доли Т-хелперов, а также уменьшают число эозинофилов. Кроме этого, показано, что АКТГ способствует снижению миграционной способности лимфоцитов периферических лимфатических узлов, селезенки, тимуса, а также тормозит миграцию стволовых клеток и В-лимфоцитов из костного мозга.

Кортизол реализует свое противовоспалительное и иммуносупрессивное действие посредством снижения синтеза цитокинов, простагландинов и гистамина, затруднения адгезии макрофагов и моноцитов в очаге повреждения, а также уменьшения эффективности фагоцитоза. Тем не менее, традиционной мишенью для стероидных гормонов коры надпочечников является именно лимфоидная ткань. Экспериментально показано, что экзогенные кортикостероиды могут снижать количество лимфоцитов (главным образом за счет снижения доли Т-хелперов) в периферической крови до 50–70% от нормы, с чем, собственно, во многом и связывают иммуносупрессивные

свойства этих гормонов. При этом на первых этапах развития лимфопении эффект кортикостероидов обусловлен не столько гибелью лимфоцитов, сколько их выходом из циркуляции. Т-лимфоциты рециркулируют в костный мозг, подавляется выход Т-лимфоцитов в кровотоки из тимуса, а В-лимфоцитов — из костного мозга. Доказано, что в наибольшей степени к действию глюкокортикоидов чувствительны клетки центрального органа иммунитета — тимуса: в нем происходит массовая гибель кортикальных незрелых тимоцитов, несущих двойной антигенный маркер — CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-киллеры). В периферических лимфоидных органах апоптозу подвергаются как Т-, так и В-лимфоциты, причем первые более чувствительны к этому виду гибели по сравнению со вторыми. Кроме того, кортизол изменяет баланс Т-хелперов в сторону преобладания Th2-клеток, ответственных за контроль гуморального иммунитета. Повышение количества Th2 пропорционально выраженности операционной травмы и влечет за собой, в конечном итоге, возникновение дефицита NK-клеток и предрасположенность к микробной инвазии.

Повышение содержания эндогенных катехоламинов обуславливает увеличение содержания в периферической крови нейтрофилов и лимфоцитов, а также изменения их мобилизации и разрушения. Большую часть лимфоцитов, включающихся в циркуляцию при гиперкатехоламинемии, многие авторы именуют «стрессовыми лимфоцитами», так как функционально и морфологически они отличаются от нормальных популяций. При этом снижается процент Т-хелперов при сохраняющемся проценте Т-супрессоров. Одним из следствий повышенной секреции катехоламинов является активация перекисного окисления липидов с накоплением продуктов свободно-радикального окисления, повреждающих биологические мембраны клетки. В результате происходит повреждение важнейших регуляторных механизмов клеток, в том числе и лейкоцитов: нарушаются рецепторная и транспортная функции мембран, контактные свойства клеточных поверхностей и, что самое важное — межклеточные взаимодействия.

К гормонам, оказывающим противоположное, иммуностимулирующее действие, относят соматотропный гормон и инсулин. Соматотропный гормон оказывает активное влияние на лимфоидную ткань за счет специфической активации тимуса. Экспериментально показано, что введение в организм экзогенного соматотропного гормона вызывает стимуляцию как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций. Известно, что лимфоциты имеют два вида рецепторов для инсулина: гормональный рецептор для метаболических функций, находящийся на всех активированных лимфоцитах, и иммунологический рецептор, расположенный на Т- и В-лимфоцитах. При этом инсулин усиливает цитолитический эффект у сенсibilизированных Т-киллеров. С другой стороны, некоторые авторы иммуностимулирующий эффект инсулина связывают не столько с прямым действием на лимфоциты, сколько с предотвращением иммуносупрессивного влияния гипергликемии.

Таким образом, в условиях стрессорных влияний операционной травмы отчетливое иммуносупрессивное действие оказывают АКГГ и кортикостероиды. Несмотря на то, что прямое влияние катехоламинов на различные механизмы функционирования иммунной системы требует дальнейших исследований, большинство авторов сходятся на наличии опосредованного влияния катехоламинов на иммунитет, такого, напри-



мер, как стимуляция секреции кортикостероидов. Анаболические агенты (инсулин и соматотропный гормон), напротив, оказывают иммуностимулирующий эффект.

Катаболический тренд обмена веществ в послеоперационном периоде и связанная с ним белково-энергетическая недостаточность являются причиной дисфункции всех компонентов иммунной системы — фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета. Взаимосвязь иммунитета и послеоперационной нутритивной недостаточности, по мнению подавляющего большинства исследователей, настолько очевидна, что отдельные показатели состояния иммунной системы используются для оценки динамики нутритивного статуса у оперированных пациентов (см. ниже).

Изменения фагоцитарного звена иммунитета в катаболической фазе послеоперационного периода имеют как количественный, так и качественный характер. Количественные изменения наиболее просты и заключаются в понижении числа основных фагоцитирующих клеток — нейтрофилов и моноцитов. Значительно более сложными являются качественные изменения фагоцитоза, а именно хемотаксис, адгезия, активация мембраны, образование фагосомы, киллинг и расщепление микроорганизмов. Механизм подавления кислородзависимого киллинга связан с недостаточным энергообеспечением фагоцитов. При этом в результате дефицита свободных кислородных радикалов в активированных фагоцитах объекты фагоцитоза не уничтожаются. Известно, что многие патогенные микроорганизмы содержат каталазу, инактивирующую перекись водорода. После фагоцитоза таких бактерий нейтрофилами с недостаточной активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в фагосомах вообще не образуются активные соединения кислорода, из действия которых во многом состоит бактерицидный эффект фагоцитов. В результате фагоцитоз оказывается незавершенным, уничтожения патогенных микроорганизмов и элиминации продуктов деструкции не происходит. Многие авторы отмечают, что в послеоперационном периоде в наибольшей степени страдает та популяция фагоцитарных клеток, которая ближе всего расположена к месту вмешательства — альвеолярных макрофагов при операциях на легких, клеток Купфера при операциях на печени. При этом наступает существенное уменьшение экспрессии HLA-DR и HLA-DQ антигенов на этих клетках, отвечающих за презентацию антигенных детерминант, следствием чего является пониженная способность организма развивать последующий специфический иммунный ответ (И. П. Назаров и соавт., 2006).

Белково-энергетическая недостаточность, присущая послеоперационному периоду, сопровождается снижением количества лимфоцитов в периферической крови. Наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3+ Т-лимфоцитов при относительно стабильном содержании В-лимфоцитов и увеличении доли нулевых клеток. Считается, что среди Т-лимфоцитов белковому голоданию наиболее подвержены CD4+ лимфоциты. На фоне снижения общего уровня Т-лимфоцитов в периферической крови отмечается снижение Th0 лимфоцитов в результате увеличения числа Th2 лимфоцитов.

В ходе клинических исследований была установлена корреляция между уровнем альбумина плазмы и числом лимфоцитов периферической крови, при снижении уровня альбумина наблюдалось уменьшение как относительного, так и абсолютного содержания CD25+ клеток. Помимо этого, снижение уровня альбумина приводило к уменьшению пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на Т-клеточные ми-

тогены и синтез ряда цитокинов (IL-1, IL-2, IFN , MIF). Так, происходит существенное понижение способности Т-клеток продуцировать один из центральных цитокинов иммунной системы — IL-2, наблюдаемое, как правило, на 3-и сутки послеоперационного периода. Выраженность и продолжительность этого процесса зависит от длительности операции, ее травматичности и факта гемотрансфузий (Ю.С. Винник и соавт., 2004).

Послеоперационные изменения со стороны гуморального иммунитета в целом характеризуются снижением антителообразования и угнетением пролиферативной активности лимфоцитов. При исследовании связи нутритивного и иммунного статуса отмечено, что уровень IgA в сыворотке и количество циркулирующих в крови CD4+ лимфоцитов прямо коррелирует с основными антропометрическими показателями, характеризующими нутритивный статус пациента. Изменения гуморального иммунитета заключаются в понижении уровня иммуноглобулинов IgA и IgM и, что особенно важно, главного компонента гуморального иммунитета — IgG.

Как правило, максимум иммунодепрессии практически по всем параметрам иммунной системы наблюдается на 2-й день после операции и, в зависимости от характера и объема этой операции, а также исходного состояния больного, его длительность может составлять от одной до четырех недель.

Возникающие в послеоперационном периоде девиации иммунной системы от гипертоспаления до иммуносупрессии большинство современных исследователей объясняют с точки зрения нарушения баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Как известно, продукция провоспалительных медиаторов, являясь изначально типичной защитной реакцией, при чрезмерной активации может привести к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с последующими критическими нарушениями гемоперфузии и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). С другой стороны, призванный компенсировать гипертоспаление противовоспалительный медиаторный ответ также может играть крайне неблагоприятную роль, открывая возможности для развития назокомиальных инфекций и опухолевой прогрессии на фоне развивающейся иммуносупрессии. Очевидно, что именно деликатная регуляция продукции медиаторов с противоположными биологическими эффектами позволяет организму поддерживать иммунный гомеостаз на тонкой грани, разделяющей гипертоспаление и иммуносупрессию (см. табл. 2.5).

Таблица 2.5

**Медиаторы воспалительного ответа**

Провоспалительные цитокины	Противовоспалительные цитокины	Белки острой фазы
Фактор некроза опухолей TNF-α	Интерлейкин IL-10	α-химотрипсин
Интерлейкин IL-1	Простагландин PgE2	Комплемент С3
Интерлейкин IL-2	Трансформирующий фактор роста	Церулоплазмин
Интерлейкин IL-6	TGF-бета	Фибриноген
Интерлейкин IL-8	Интерлейкин IL-4	Гаптоглобин
Интерферон INF-γ		С-реактивный белок CRP
		Прокальцитонин

Непосредственно в момент повреждения тканей развивается типичная локальная воспалительная реакция на повреждение (рис. 2.10.) с высвобождением из тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF-α.

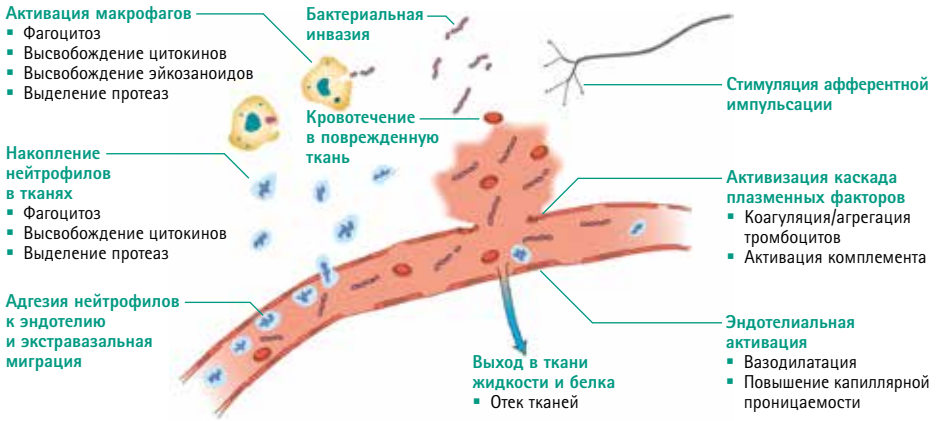


Рис. 2.10. Локальная воспалительная реакция на повреждение ткани (по S. McKechnie & T. Walsh, адаптировано М. Н. Мудриченко)

Далее указанные цитокины активируют местный и системный воспалительный каскад, призванный контролировать прогрессию тканевого повреждения, элиминировать патогены и в целом направленный на поддержание гомеостаза (см. табл. 2.6).

Таблица 2.6  
Влияние IL-1 и TNF-α на воспалительный процесс

Местное действие	Системное действие
Стимуляция синтеза молекул адгезии	Гипертермия
Миграция нейтрофилов в очаг повреждения	Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы
Повышение сосудистой проницаемости	Гиперкоагуляция

IL-1 и TNF-α оказывают триггерный эффект на вторичное высвобождение IL-6, коррелирующее со степенью хирургической травмы и оказывающее влияние как на про-, так и на противовоспалительные реакции (см. табл. 2.7.)

Таблица 2.7  
Про- и противовоспалительные эффекты IL-6

Провоспалительное действие	Противовоспалительное действие
Синтез белков острой фазы в печени: <ul style="list-style-type: none"> <li>С-реактивный белок,</li> <li>иммуносупрессивный кислый протеин (IAP)</li> </ul>	Увеличение синтеза глюкокортикоидов
Увеличение пролиферации полиморфноядерных лейкоцитов и эффективности оксидативных реакций	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF-α
Гиперпродукция IL-6 определяет прогрессирование хронических воспалительных заболеваний: <ul style="list-style-type: none"> <li>ревматоидный артрит,</li> <li>болезнь Крона,</li> <li>ювенильный идиопатический артрит</li> </ul>	Индукция синтеза макрофагами простагландина E (PGE2) — эйкозаноида с потенциально иммуносупрессивным действием

Ранний воспалительный ответ, возникающий непосредственно после действия альтерирующего фактора, является результатом доминирования цитокинов, продуцируемых Th1-клетками – IL-2, IL-12, INF- $\gamma$ . Другие цитокины, продуцируемые Th1-клетками, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а также IL-12, продуцируемый макрофагами, являются мощными активаторами T-лимфоцитов и клеток фагоцитарной системы (как нейтрофилов, так и моноцитов/макрофагов). Тем не менее, операционная травма также приводит и к повышению секреции глюкокортикоидов, катехоламинов, белков острой фазы воспаления. Эти медиаторы, в свою очередь, приводят к смещению акцентов доминирования с Th1-клеток на Th2-клетки и продукцией последними цитокинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Эффекты данных цитокинов реализуются возникновением депрессии клеточного звена иммунитета и, следовательно, функциональной активности фагоцитарных клеток в послеоперационном периоде (см. табл. 2.8).

Таблица 2.8

**Роль цитокинов в иммунных реакциях послеоперационного периода**

Цитокины	Действие
Провоспалительные IL-1, IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Стимуляция синтеза белков острой фазы</li> <li>■ Эффекты модулируется кортизолом</li> </ul>
Провоспалительные IL-2, INF- $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингибируют синтез P<math>\alpha</math>E2</li> </ul>
Противовоспалительный P $\alpha$ E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингибирует Th1-клетки, продуцирующие IL-2, INF-<math>\gamma\gamma</math></li> <li>■ Стимулирует Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-10</li> </ul>
Противовоспалительный TGF-бета	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингибирует Th1-клетки, продуцирующие IL-2, INF-<math>\gamma</math></li> <li>■ Стимулирует Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-10</li> </ul>
Противовоспалительные IL-4, IL-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Снижают экспрессию антигенов MHC II моноцитами и лимфоцитами</li> </ul>

Таким образом, первопричиной послеоперационной иммуносупрессии и развития инфекционных осложнений следует считать дисбаланс в популяции T-хелперов с повышением функциональной активности Th2-клеток и реципрокным понижением функциональной активности Th1-клеток. С другой стороны, существенное интра- и послеоперационное повышение активности субпопуляции Th1-клеток ведет к развитию других, не менее серьезных осложнений. Как только что отмечалось, эти клетки синтезируют ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Напомним, что эти цитокины являются провоспалительными и главными факторами в развитии ССВР, СПОН и сепсиса.

Одним из последствий гиперпродукции провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- $\gamma$  является усугубление нарушений углеводного обмена вследствие инсулинорезистентности, что иллюстрирует связь послеоперационного иммунного ответа и метаболических изменений. Как было показано в предыдущих разделах, инсулинорезистентность является ключевым звеном в возникновении послеоперационных нарушений углеводного обмена и связанных с этим осложнений. Первичное возникновение послеоперационной инсулинорезистентности принято считать следствием комплекса нейро-эндокринных изменений, характеризующих ответ на операционную травму. При этом гипергликемия приводит к избыточному поступлению глюкозы в митохондрии, что, в свою очередь, блокирует гликолитические реакции и реакции цикла Кребса. Возникающий при избытке глюкозы парадоксальный энергодефицит

приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, имеющей своей целью усиление катаболизма и мобилизацию энергетических субстратов. Это приводит к усугублению гипергликемии при сохраняющейся инсулинорезистентности, порочный круг оказывается замкнутым (A. Thorell, 2006; W. Souba, 1994).

На возникновение нарушений со стороны иммунной системы, помимо собственной операционной травмы, оказывают существенное влияние и целый ряд периоперационных факторов: кровопотеря и гемотрансфузии, анестезиологическое пособие. Так, установлено, что под влиянием кровопотери достоверно уменьшается активность фагоцитирующих клеток при снижении экспрессии на мембране перитонеальных и селезеночных макрофагов HLA-DR. Эта функциональная недостаточность макрофагов может быть связана с их неспособностью аккумулировать ионы кальция, играющие ключевую роль в активации клеток. Не исключено, что следствием данного дефекта в функционировании макрофагов под влиянием кровопотери является и нарушение секреции этими клетками цитокинов IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  с последующими нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Периоперационная гемотрансфузия по данным подавляющего большинства исследователей оказывает выраженный иммуносупрессивный эффект. Механизмы посттрансфузионной иммуносупрессии весьма вариабельны. В ряде работ показано, что переливание аллогенной крови усиливает активность Th2-клеток с последующей стимуляцией гуморального и ингибированием клеточного иммунитета. Имеются данные о том, что в первые несколько суток после гемотрансфузии у пациентов наблюдается снижение общей популяции Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и В-лимфоцитов, а также уменьшение интенсивности пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию Т-митогенами. При этом указанные явления сохранялись у пациентов спустя два и даже три месяца после операции.

Ряд ингаляционных и внутривенных средств для наркоза также могут оказывать существенное влияние на функционирование иммунной системы после операции (см. табл. 2.9.).

Таблица 2.9  
Влияние средств для анестезии на иммунную систему

Препарат	Влияние на иммунитет
Ингаляционные анестетики (оксид азота, изофлюран, севофлюран)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Уменьшение нейтрофильного фагоцитоза и продукции нейтрофилами активных форм кислорода</li> <li>■ Уменьшение макрофагального фагоцитоза</li> <li>■ Снижение продукции иммуноглобулинов</li> <li>■ Индукция апоптоза лимфоцитов</li> <li>■ Снижение цитотоксической активности NK-клеток</li> </ul>
Пропофол	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Уменьшение нейтрофильного фагоцитоза и продукции нейтрофилами активных форм кислорода</li> <li>■ Уменьшение хемотаксиса и макрофагального фагоцитоза</li> <li>■ Ингибирование провоспалительных цитокинов макрофагами</li> <li>■ Минимальное влияние на лимфоциты</li> <li>■ Не оказывает супрессивного влияния на NK-клетки</li> </ul>
Морфин и другие природные опиоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингибирование нейтрофильного фагоцитоза</li> <li>■ Ингибирование пролиферации и созревания макрофагов</li> <li>■ Снижение секреции макрофагами IL-10 и IL-12</li> <li>■ Снижение продукции иммуноглобулинов</li> <li>■ Снижение секреции Th1-клетками IL-2, INF-<math>\gamma</math></li> <li>■ Ингибирование лимфоцитарной пролиферации</li> <li>■ Снижение активности NK-клеток</li> </ul>

Обращает на себя внимание выраженный иммуносупрессивный эффект морфина и других природных опиоидов. Этот эффект морфина связан с его воздействием на  $\mu$ -3 рецепторы иммунокомпетентных клеток, приводящим к дезактивации последних. В отличие от морфина, синтетические опиоиды не действуют на  $\mu$ -3 рецепторы и потому не оказывают значимого влияния на иммунную систему. Хорошо известный иммунопротективный эффект регионарной анестезии обусловлен закономерным снижением активации нейро-эндокринной системы вследствие снижения афферентных влияний при достижении регионарного блока. При этом закономерно снижается стресс-индуцированная продукция кортизола и, как результат, сохраняется в нормальных пределах лимфоцитарная пролиферация, баланс Th1/Th2-хелперов и функциональная активность NK-клеток.

Выраженный воспалительный ответ и последующая иммунодепрессия после операции являются очевидным и объективным предрасполагающим фактором возникновения инфекционных осложнений. При этом, поскольку выраженность иммунологических изменений четко коррелирует со степенью операционной травмы, применение минимально инвазивных технологий оперирования является вполне обоснованным и с точки зрения теоретически обоснованного снижения риска инфекционных осложнений. Как было указано выше, послеоперационный иммунный ответ имеет многофакторную подоплеку и пролонгированное течение. Практически немедленно после начала операции одновременно резко повышается продукция провоспалительных цитокинов Th1-клеток (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и секреция кортикостероидов. Однако, уже через один—два часа после окончания операции уровень продуцируемых Th1-клетками цитокинов падает с одновременным ростом уровня цитокинов Th2-клеток—IL-10 и TGF- $\beta$ . Как было указано выше, именно этот дисбаланс Th1/Th2 цитокинов определяет дальнейший диссонанс в функционировании иммунной системы и развитие инфекционных осложнений, а послеоперационное повышение уровня IL-10 является предиктором возникновения СПОН и сепсиса. Помимо этого, в течение всей операции отмечается постепенное снижение числа T-лимфоцитов, коррелирующее с травматичностью вмешательства и кровопотерей. При этом отмечается снижение митотической и пролиферативной активности T-лимфоцитов, а также уменьшение продукции этими клетками цитокинов. Неоднократно отмечено, что именно пациенты с выраженной депрессией T-клеточного звена иммунитета являются наиболее восприимчивыми к инвазии микробных агентов. Депрессия антигенпрезентирующей функции макрофагов в послеоперационном периоде является еще одним независимым фактором развития инфекционно-септических осложнений. В свою очередь к факторам, индуцирующим эту депрессию, относят повышение продукции простагландинов, оксида азота и противовоспалительных цитокинов.

Еще одним важным моментом, характеризующим состояние иммунной системы в послеоперационном периоде, является противоопухолевый иммунитет. Одним из поводов акцентирования внимания на данной проблеме явился хорошо известный хирургам и онкологам и ранее считавшийся феноменом факт индукции оперативным вмешательством, даже имеющим признаки радикальности, локального прогрессирования опухоли и ее метастазирования. В основе данного факта лежит доказанное сочетанное действие операционной травмы, нейро-эндокринной реакции и анестезии (в особенности с применением опиоидов) на основу противоопухолевого иммунитета—NK-клетки,

а именно ингибирование их функции. В ходе клинико-экспериментальных исследований было показано крайне негативное влияние целого ряда средств для наркоза на популяцию NK-клеток. К таким препаратам в первую очередь относятся кетамин, тиопентал, галотан, чья способность индуцировать локальные рецидивы и генерализацию опухолевого процесса на сегодняшний день доказана. Помимо этого, в качестве факторов, также негативно влияющих на функцию NK-клеток, рассматривают различные виды стресса и гипотермию. Для поддержания противоопухолевого иммунитета, так же как и для контроля над инфекционным процессом, принципиально важно поддержание баланса между Th1- и Th2-клетками. Доминирование Th2-клеточной активности в послеоперационном периоде связано с высоким риском опухолевой прогрессии. При этом некоторые авторы обращают внимание, что именно этот вариант активности наблюдается у пациентов, оперированных по поводу новообразований пищеварительного тракта. Маркерами депрессии противоопухолевого, так же как и противомикробного иммунитета служат повышение уровня IL-6 и иммуносупрессивного кислотного протеина (IAP). Последний, будучи впервые выделен из асцитической жидкости при карциноматозе брюшины, обладает способностью индуцировать рост опухоли при супрессии противоопухолевого иммунного ответа. В этой связи следует признать, что хирургическое вмешательство, являющееся на сегодняшний день основой лечения для большинства пациентов с солидными новообразованиями, имеет и свою иммунологическую «The dark side of the Moon» вследствие обусловленного нейро-гуморальной реакцией на операционную травму диссонанса в продукции цитокинов и супрессии NK-клеток.

Резюмируя сказанное, следует подчеркнуть, что послеоперационные изменения иммунного статуса являются неотъемлемой частью всего комплекса патофизиологических реакций послеоперационного периода. Наличие общих триггерных механизмов, инициирующих изменения и в иммунной системе, и в обмене веществ, наличие общих медиаторов, потребность иммунной системы в энергии и пластических субстанциях делают иммунитет и метаболизм звеньями одной цепи гомеостатических изменений послеоперационного периода. При этом критические изменения метаболических процессов, находящихся в тренде катаболизма, закономерно сопровождаются крайними в своей выраженности изменениями иммунитета от глубокой иммуносупрессии, сопровождаемой развитием инфекционных осложнений, до гиперактивации иммунной системы с развитием ССВР.

## 2.5. Гиперкатаболизм при синдроме системного воспаления, сепсисе, полиорганной недостаточности (при участии И. Н. Лейдермана)

По классическому на сегодняшний день определению R. Bone (1997) под термином «сепсис» понимается «системный воспалительный ответ, который возник во время инфекционного процесса». При этом понятие «синдром системной воспалительной реакции» (ССВР) отражает неконтролируемый воспалительный ответ с генерализованным повреждением тканевых структур, обусловленный чрезмерной продукцией провоспалительных медиаторов, прежде всего — фактора некроза опухолей TNF- $\alpha$ , интерлей-

кинов IL-1 $\beta$ , 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 степени, если не полностью, ответственны за клинические проявления и симптомы септического состояния в ответ на бактериальную инфекцию» (рис. 2.11.). Действительно, исследованиями последнего десятилетия ушедшего века было показано, что у пациентов с сепсисом были достоверно увеличены концентрации циркулирующих TNF- $\alpha$ , TNF-рецепторов 1, IL-1 $\beta$ , антагонистов к рецепторам IL-1, IL-6, NF $\kappa$ B. Причем высокие концентрации провоспалительных цитокинов четко коррелировали с высокой вероятностью летальных исходов.

Экспериментальные исследования на животных также подтвердили факт чрезмерного повышения уровня провоспалительных цитокинов в ответ на введение в системный кровоток бактериальных эндотоксинов. Ранними исследованиями R. Beutler et al. (1985), H. Alexander et al. (1991) и A. Marchant et al. (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 et al. (1992), S. Opal et al. (1996) и C. Fisher et al. (1996) показали, что далеко не у всех септических пациентов отмечалось увеличение концентрации TNF- $\alpha$  или IL-1 $\beta$ . Более того, выявлено, что блокирование TNF- $\alpha$  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- $\gamma$ , экспрессия моноцитами 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 выражается состоянием иммуносупрессии. В то же время, существует аргументированное мнение о том, что про- и противовоспалительная активность развиваются синхронно. В этой связи очевидно, что как неконтролируемая гиперактивация продукции провоспалительных цитокинов, так и их полная инактивация в равной степени определяют критические на-



Рис. 2.11. Метаболические следствия синтеза провоспалительных цитокинов



рушение гомеостаза и гибель организма. В первом случае чрезмерно выраженный ССВР обуславливает генерализованное повреждение эндотелия, системную гипоперфузию и полиорганную недостаточность. Во втором случае дополнительная внешняя стимуляция компенсаторной противовоспалительной системы приводит к иммуносупрессии и закономерному развитию экзо- и эндогенной инфекции. Баланс 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.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является закономерным завершением системных нарушений, развившихся в процессе ССВР. Под СПОН в настоящее время понимают тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т. д. Основной особенностью СПОН является неуклонность развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой глубины, после достижения которой приходится констатировать неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа.

Этиологически ССВР и СПОН могут являться посттравматическими, постгеморрагическими, септическими, панкреатогенными или постренимационными. Вполне очевидно, что наличие синдрома системной воспалительной реакции у хирургических больных констатируется не только при развитии септического состояния. ССВР является неизбежным спутником и неотъемлемой составной частью патогенеза любого обширного травматического повреждения, в том числе, и операционной травмы (см. рис. 2.12.). Однако, почти в 90% случаев СПОН имеет инфекционную природу с колебанием уровня летальности от 35 до 75% и более.

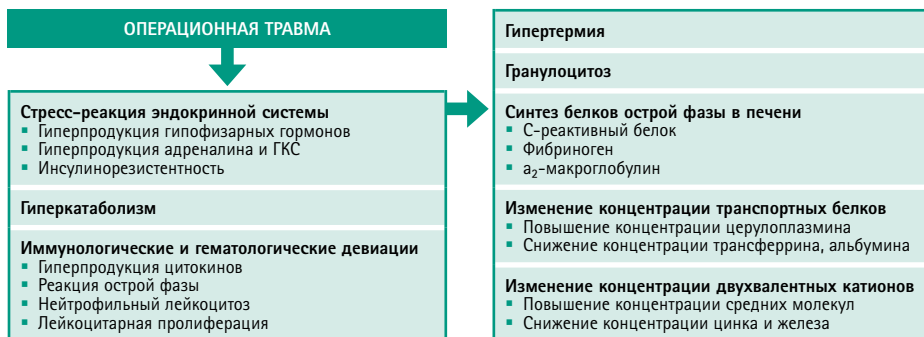


Рис. 2.12. Синдром системной воспалительной реакции после оперативных вмешательств

В развитии СПОН выделяют три основных фазы:

- индукционную фазу, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа;
- каскадную фазу, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других;
- фазу вторичной аутоагрессии, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма, в которую организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть самым разным по происхождению — это инфекция, травма, ишемия, кровопотеря, ожоги. Перечисленные воздействия переводят полиморфноядерные нуклеары (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва», результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровоток огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися медиаторами СПОН (см. табл. 2.10).

Таблица 2.10

#### Медиаторы СПОН

<p><b>Цитокины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Интерлейкин 1</li> <li>▪ Интерлейкин 2</li> <li>▪ Интерлейкин 6</li> <li>▪ Фактор, активирующий тромбоциты</li> <li>▪ Тромбоксаны</li> <li>▪ Фактор некроза опухоли</li> </ul> <p><b>Эйкозаноиды</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Простогландины (E1, E2)</li> <li>▪ Лейкотриены</li> </ul> <p><b>Медиаторные амины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гистамин / серотонин</li> <li>▪ Октопамин</li> </ul> <p><b>Опиоиды / нейротрансмиттеры</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Энкефалины</li> <li>▪ Бета-эндорфины</li> </ul>	<p><b>Гормональные амины / пептиды</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тироксин</li> <li>▪ Гормон роста</li> <li>▪ Инсулин</li> <li>▪ Глюкагон</li> </ul> <p><b>Комплемент</b></p> <p><b>Кинины</b></p> <p><b>Фибронектин</b></p> <p><b>Факторы роста</b></p> <p><b>Энзимы</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Протеазы</li> <li>▪ Лизосомальные ферменты</li> </ul> <p><b>Оксид азота (NO)</b></p> <p><b>Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Супероксидные радикалы</li> <li>▪ Гидроксирадикалы</li> <li>▪ Перекиси</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Основными факторами, усугубляющими «медиаторно-цитокиновую бурю», являются гипоксия и дизоксия, глубокие нарушения микроциркуляции, аномально высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления. Ряд исследований подтвердил, что основу патогенеза СПОН составляет именно диссеминированная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией и выбросом большого количества биологически активных соединений. СПОН следует рассматривать как наиболее тяжелую степень ССВР — это генерализованное воспаление, вызывающее повреждение органной функции.

В свете современных представлений о системной воспалительной реакции выделяют два основных пути развития СПОН. Первичная СПОН (ранняя полиорганная недостаточность) является прямым результатом воздействия определенного повреждающего фактора любой этиологии. При этом признаки органной дисфункции проявляются рано. Примером такого вида СПОН может явиться полиорганная дисфункция при политравме, тяжелых ожогах.

Вторичный СПОН (поздняя полиорганная недостаточность) развивается после латентной фазы и является результатом генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Септический вариант СПОН можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию (рис. 2.13).

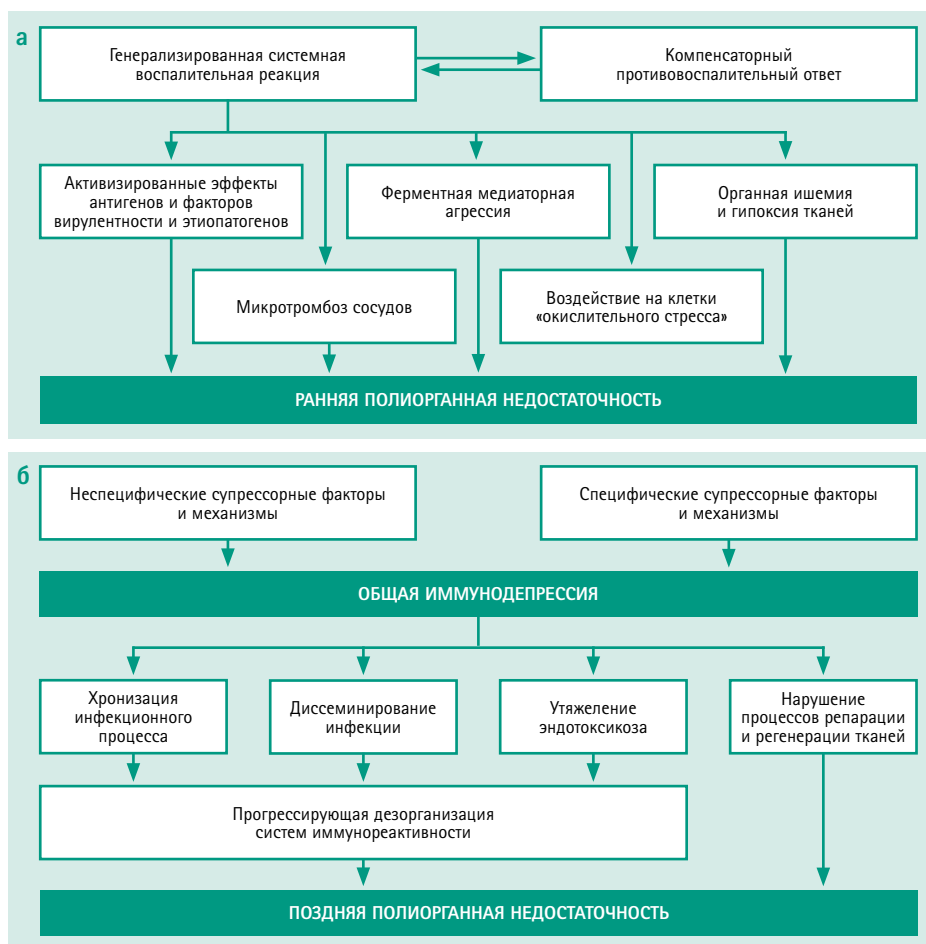


Рис. 2.13. Патогенез ранней (а) и поздней (б) полиорганной недостаточности (В. К. Козлов, 2002)

Проведенные исследования позволили выявить общую закономерность формирования СПОН. В большинстве случаев в самом общем виде последовательность вовлечения систем при СПОН выглядит следующим образом:

- синдром дыхательных расстройств;
- энцефалопатия;
- синдром почечной дисфункции;
- синдром печеночной дисфункции;
- стресс-язвы желудочно-кишечного тракта.

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, что имеет своим следствием развитие инсулинорезистентной гипергликемии и отрицательного азотистого баланса (рис. 2.14).

Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам.

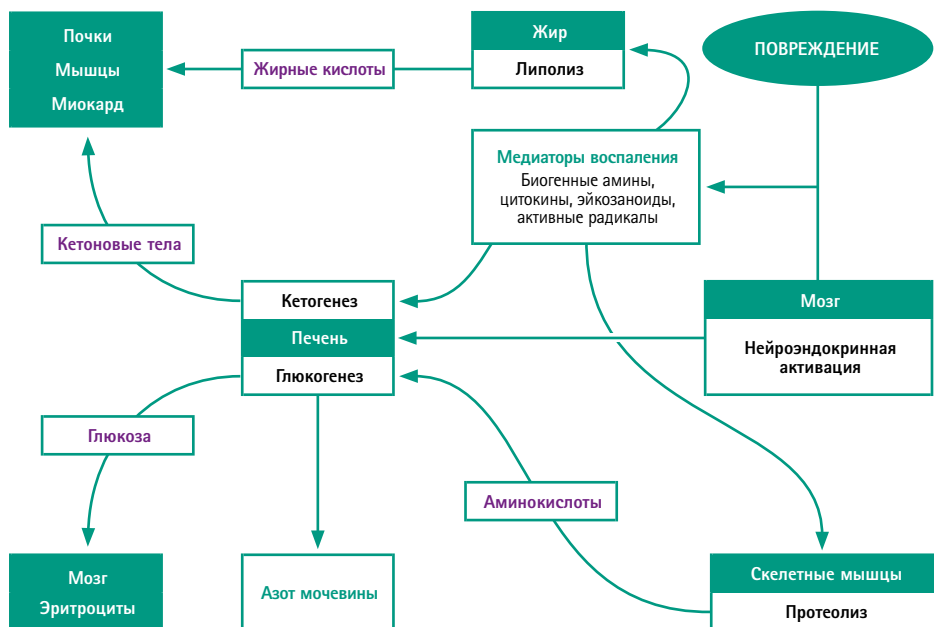


Рис. 2.14. Принципиальная схема развития гиперкатаболического состояния при сепсисе (по A. Borzetta, 2006; с изменениями)

Важнейшую роль в развитии системных расстройств метаболизма играют в первую очередь цитокины. Наиболее выражены метаболические эффекты у интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, получившего ранее название «кахектина» (вызывающий истощение). Воздействие TNF- $\alpha$  на органы и ткани при развитии ССВР приведено в таблице 2.11.

Таблица 2.11

**Эффекты фактора некроза опухоли на ткани и клетки (по Vincent J.L, 1994)**

Ткань	Эффекты
Эндотелий	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Стимуляция синтеза IL-6, PAF (фактора активации тромбоцитов)</li> <li>▪ Повышение прокоагулянтной активности</li> <li>▪ Подавление активности протеина С</li> <li>▪ Изменение электрического потенциала мембраны эндотелиоцита</li> </ul>
Мышечная ткань	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Снижение трансмембранного потенциала клетки</li> <li>▪ Активация процессов гликогенолиза</li> <li>▪ Активация гексового транспорта</li> <li>▪ Усиленный выброс лактата и аминокислот из периферических тканей</li> <li>▪ Активный распад протеинов</li> </ul>
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Усиление синтеза острофазовых протеинов</li> <li>▪ Снижение синтеза альбумина</li> <li>▪ Стимуляция липогенеза</li> <li>▪ Активация глюкагон-зависимого захвата аминокислот</li> </ul>
Мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гиперпродукция простагландинов <math>\rightarrow</math> лихорадка</li> <li>▪ Снижение активности глюкозозависимых нейронов гипоталамуса <math>\rightarrow</math> анорексия</li> <li>▪ Усиление выброса АКГТ</li> </ul>
Соединительная ткань	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Стимуляция синтеза IL-6</li> <li>▪ Синтез простагландинов и коллагеназ</li> <li>▪ Резорбция костной ткани и выброс кальция</li> <li>▪ Выброс фактора роста фибробластов</li> </ul>

Большинство авторов объединяют изложенные характеристики в единый синдром гиперметаболизма (гиперкатаболизма, «аутоканнибализма»). Именно синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в патогенезе полиорганной недостаточности. Современная трехфазная модель патогенеза СПОН рассматривает синдром гиперметаболизма, с одной стороны, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции. С другой стороны — именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при СПОН.

По своей сути синдром гиперметаболизма при ССВР, сепсисе и СПОН представляет собой интегративный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора — острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительно-некротического процесса (типичный пример — острый панкреатит тяжелого течения, распространенный перитонит) (см. рис. 2.15). Все перечисленные пусковые элементы приводят к развитию системной гипоперфузии с клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией.

Проявления гиперметаболизма включают большое количество клинико-лабораторных показателей: лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия, тахипноэ, увеличение сердечного

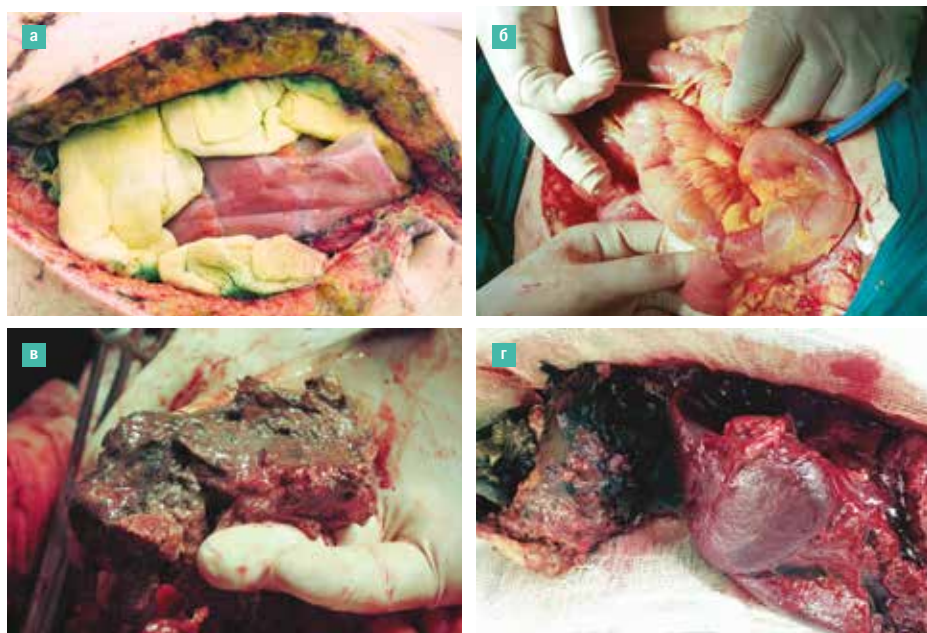


Рис. 2.15. Клинические иллюстрации синдрома гиперметаболизма при сепсисе: а, б—распространенный послеоперационный перитонит с тотальным нагноением раны (*Ps. aeruginosae*); в, г—тотальный панкреонекроз, фаза гнойных осложнений

выброса и, соответственно, сердечного индекса, снижение общего сосудистого сопротивления, гипергликемия, гиперлактатемия, увеличение потребления кислорода, экскреция с мочой азота более 15 г/сутки. Помимо этого отмечается увеличение уровней креатинина и билирубина сыворотки крови, развивается преренальная азотемия.

Основные изменения обмена белков, жиров и углеводов при ССВР могут быть представлены следующим образом.

#### Метаболизм протеинов:

- перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазовых белков, цитокинов;
- несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций с отрицательным азотистым балансом.

#### Метаболизм углеводов:

- толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе повышена;
- скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4–5,1 мг/кг/мин;
- мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез;
- сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза.

**Метаболизм липидов:**

- активация липолиза;
- снижение утилизации жирных кислот и триглицеридов тканями;
- снижение активности липопротеинлипазы.

Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два и более раза по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO<sub>2</sub>.

Очевидно, что следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является возникновение не только органной и полиорганной дисфункции, но и белково-энергетической недостаточности с последующим истощением (кахексией). Тем не менее, следует понимать, что гиперметаболизм и простое голодание – процессы, приводящие к нутритивной недостаточности – имеют принципиально различные функционально-биохимические характеристики (см. табл. 2.12.).

Таблица 2.12

**Основные характеристики гиперметаболизма и простого голодания**

Характеристики	Простое голодание	Гиперметаболизм
Сердечный выброс	–*	++*
ОПСС	Без изменений	----
Потребление O <sub>2</sub>	–	++
Энергопотребность	–	+++
Активность медиаторов	Без изменений	++
Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
Респираторный коэф.	0,75	0,85
Первичный субстрат	Липиды	Липиды + углеводы + протеины
Протеолиз	+	+++
Окисление протеинов	+	+++
Синтез острофазовых белков в печени	+	+++
Уреогенез	+	+++
Гликогенолиз	+	+++
Глюконеогенез	+	+++
Липолиз	++	+++
Кетонемия	++++	+
Скорость развития нутритивной недостаточности	+	++++

\* «–» снижение, «+» увеличение

Простое голодание представляет собой клиническую ситуацию, при которой организм получает нутриенты (в первую очередь, протеины и калории) в количестве, неадекватном имеющейся потребности. Метаболический ответ на простое голодание является специфической адаптационной реакцией, цель которой – снизить потерю массы тела, что характеризуется снижением энергопотребности покоя, утилизацией альтернативных источников энергии, снижением распада протеинов. Основными источниками

нутриентов во время голодания являются гликоген, жирные кислоты, кетоновые тела, глицерол. Белковый обмен характеризуется снижением синтеза и распада протеинов, что замедляет процессы глюконеогенеза. Респираторный коэффициент при простом голодании колеблется в пределах 0,6–0,7, что отражает использование организмом липидов как основных источников энергии.

В отличие от голодания, гиперметаболизм представляет собой генерализованную реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакции 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. Снижение потребления пирувата вызывает стехиометрическое увеличение выброса аланина и лактата, совместно с окислением углеводных фрагментов жирных кислот и аминокислот в цикле Кребса. Данные характеристики отражают активизацию процессов анаэробного гликолиза как альтернативного способа получения организмом энергии.

Процесс анаэробного гликолиза имеет специфические отличия от метаболизма в нормально функционирующем организме — наличие гипераланинемии и гиперглутаминемии в течение первых трех–четырёх суток заболевания за счет утилизации аминокислот скелетной мускулатуры для активного глюконеогенеза; гиперлактатемия, гиперпируватемия и увеличение соотношения лактат/пируват из-за подавления активности пируватдегидрогеназы и сохранения нормального редокс-потенциала клеточного цитозоля; гипергликемия у недиабетиков, обусловленная феноменом толерантности периферических тканей к глюкозе. Все эти признаки говорят о гиперметаболической перестройке процессов аэробного гликолиза.

Обмен углеводов, липидов и протеинов имеет принципиальные отличия от метаболизма в условиях нормы и простого голодания. Имеет место 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, глутамин, аланин, глицин, серин и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы, синтез инсулина не увеличивается, что 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/сут) приводит к гиперосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени, увеличению продукции углекислоты.

Гомеостаз глюкозы регулируется несколькими физиологическими контрольными механизмами для уравнивания потребления и выработки глюкозы. Тем не менее, гипергликемия — это характерная особенность септического состояния. Провоспалительные цитокины потенцируют выброс других цитокинов, медиаторов и катаболиче-



ских гормонов. Эти катаболические гормоны — глюкагон, катехоламины и кортизол — стимулируют гликогенолиз и мобилизацию глюкозы. Стимулированный глюкагоном гликогенолиз решает проблему мобилизации глюкозы лишь на некоторое время. Запасы гликогена быстро заканчиваются, и эндогенные липиды, в особенности, триглицериды, становятся главным источником энергии. Уровни циркулирующего инсулина могут оказаться нормальными или даже низкими, но в большинстве случаев этот показатель повышен. Максимальная эффективность инсулина снижается примерно на 50% от нормальной (феномен инсулинорезистентности). Глюконеогенез с прогрессированием органной недостаточности нарастает, как и скорость образования лактата и пирувата. С другой стороны, гипогликемия и уменьшение синтеза глюкозы тоже могут наблюдаться при тяжелом сепсисе, поскольку у этих больных всегда имеется нарушение функции печени и/или снижение висцерального кровотока.

Для обмена липидов при ССВР, сепсисе и СПОН характерно усиление липолиза и торможение липогенеза. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Изменяется плазменный профиль жирных кислот: концентрация олеиновой кислоты увеличивается, а линоленовой и арахидоновой — снижается. Клиренс триглицеридов с длинной цепью уменьшается за счет подавления активности липопротеинлипазы жировой ткани и скелетной мускулатуры.

Катаболические гормоны являются основными стимуляторами гидролиза триглицеридов (липолиза) путем активации гормончувствительной липазы. Так называемый сепсисиндуцированный липолиз возникает в результате прямого воздействия катехоламинов, повышающих активность гормончувствительной липазы. Это может быть объяснено подавлением за счет интенсивной  $\alpha_2$ -вазоконстрикции выброса жирных кислот из депо липидов. В ранней фазе сепсиса и голодания катаболические гормоны перекрывают действие анаболических (инсулин), что приводит к распаду липидов на триглицерол и свободные жирные кислоты (СЖК). Нарушается внутриклеточный транспорт длинноцепочечных СЖК через митохондриальную мембрану с участием карнитина. Вследствие накопления эфиров длинноцепочечных СЖК возникает угнетение функции пируват-дегидрогеназного комплекса напрямую, что приводит к внутриклеточному ацидозу и накоплению лактата и пирувата. Клиренс триглицеридов (ТГ) 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 тканей может тормозить процесс липолиза. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и ТГ за счет подавления активности липопротеинлипазы.

Септическое состояние приводит к росту концентраций свободных жирных кислот в ранние сроки катаболической реакции. Однако, данное явление не всегда имеет место 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. Скорость захвата свободных жирных кислот периферическими тканями прямо пропорционально зависит от плазменной концентрации этих субстанций. Повышенная мобилизация липидных молекул используется организмом на фоне ката-

болической реакции для обеспечения метаболических потребностей как сердечной, так и скелетной мускулатуры, а также для сокращения расходов тканей моносахаридов. Энергия, получаемая в результате окисления липидов, расходуется преимущественно на внутривнутрипеченочный синтез глюкозы из трехатомных предшественников, таких как лактат (получаемый в результате распада мышечного гликогена и гликолиза) и аланин (продукт мышечного протеолиза).

Помимо снижения утилизации СЖК, при сепсисе ухудшается кетогенез с возникновением дефицита кетонных тел, являющихся важным источником энергии для периферических клеток. Наконец, снижается активность липопротеинлипазы, что в совокупности с другими факторами определяет возрастание гиперлипидемии, гипергликемии, гиперлактатемии.

В ходе системной воспалительной реакции в значительной степени возрастает катаболизм белков. Несмотря на ускоренный синтез протеинов, реакции распада и потребления белков создают отрицательный азотистый баланс, способствуют прогрессивному снижению массы тела (аутоканнибализм). Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры, соединительной ткани, нефункционирующего кишечника и поддерживают раневой процесс, клеточные воспалительные реакции и синтез «острофазовых» протеинов. Поглощение аминокислот печенью и синтез в ней белка повышены. Однако скорость образования разных белков в печени возрастает неравномерно. Синтез острофазных белков повышен, а вот синтез тех белков, которые образуются только в печени (например, альбумин и трансферрин), понижен. Скорость образования мочевины повышена, как и скорость синтеза креатинина, мочевой кислоты и аммиака, все эти вещества выводятся с мочой в повышенных количествах. Суточная экскреция аминокислот с мочой достигает 25–30 г и не подвергается полной коррекции парентеральным введением источников азота и энергии.

Дополнительно имеют место процессы перераспределения аминокислот, увеличение скорости их окисления, особенно в скелетной мускулатуре. В отличие от процессов катаболизма, скорость синтеза белка реактивна по отношению к вводимым экзогенным аминокислотам и энергии. При этом необходимое количество аминокислот составляет 1,5–2 г/кг/сутки. Часть мобилизованных аминокислот становится субстратом для окисления. Однако, даже в условиях введения экзогенной глюкозы продолжается мобилизация аминокислот. Одна из причин этого процесса состоит в необходимости обеспечения эритроцитов и лейкоцитов глютамином, который им нужен в качестве субстрата для окисления. Продолжающийся протеолиз в скелетных мышцах ухудшает функцию дыхания, в покровных тканях — затягивает I фазу раневого процесса, усугубляет иммуносупрессию, ускоряет потерю мышечной силы, значительно затягивает восстановительный период и в конечном счете увеличивает риск гибели больного.

Биохимические реакции в процессе гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых является потеря структуры и выраженный энергетический дисбаланс в клетке. Это подтверждается морфологическим исследованием скелетных мышц у пациентов с ССВР, в биоптатах которых было установлено снижение содержания АТФ и возрастание аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата.

Таким образом, ССВР, сепсис и СПОН характеризуются увеличением расхода энергии, гиперкатаболизмом как во внутренних органах, так и в скелетных мышцах, повышением востребованности жировых депо. Сначала такая гиперметаболическая реакция может оказаться даже благоприятной, так как является компонентом системной адаптивной реакции и защитным противoinфекционным фактором. Тем не менее, длительное существование гиперметаболического состояния становится уже опасным. Нутритивная поддержка сама по себе не может изменить скорость катаболизма, однако она позволяет ускорить скорость синтеза полимеров, что дает пациентам дополнительный шанс на стабилизацию нутритивного статуса и выживание. Тем не менее, до настоящего времени показатели летальности при синдроме гиперметаболизма остаются неприемлемо высокими, составляя от 25 до 40%.

## 2.6. Анаболическая фаза послеоперационного периода

Учитывая современные показатели послеоперационной летальности, логично будет заключить, что описанные в предыдущих разделах нарушения метаболизма, характерные для послеоперационного периода, являются критическими, неконтролируемыми и необратимыми, к счастью, для весьма малой части наших пациентов. У подавляющего большинства оперированных больных катаболические процессы рано или поздно все же трансформируются в фазу анаболизма. По принятому определению, анаболизм — это фаза метаболизма, в которой происходит образование (биосинтез) сложных молекул (белков, липидов, полисахаридов) из простых предшественников. Процессы биосинтеза протекают с затратой энергии, источником которой служит распад АТФ до АДФ и неорганического фосфата. Очевидно, что катаболическая и анаболическая фазы метаболизма тесно связаны между собой (рис. 1.3.). Энергия, выделяемая в реакциях катаболизма и аккумулированная в форме молекул АТФ, потребляется в анаболических процессах. В реакциях катаболизма образуются простые метаболиты, которые могут использоваться в реакциях биосинтеза (анаболизма).

Основой метаболических процессов в анаболическую фазу послеоперационного периода является активация парасимпатической вегетативной нервной системы и повышение уровня анаболических гормонов. Синтез белков стимулируют СТГ и андрогены, активность которых в анаболической фазе значительно повышается. СТГ активизирует транспорт аминокислот из межклеточных пространств в клетку. На синтез белков в печени, почках, миокарде активно воздействуют андрогены. Гормональные процессы приводят к увеличению количества белков в крови, органах, а также в области раны, обеспечивая тем самым репаративные процессы, рост и развитие соединительной ткани. Баланс азота и калия снова становится положительным. Отмечается также усиленный синтез жиров и гликогена, израсходованных во время оперативного вмешательства и в катаболической фазе. Восстановление запасов гликогена происходит благодаря антиинсулиновому действию соматотропного гормона. Необходимо отметить, что динамика катаболических процессов после кардиохирургических вмешательств неразрывно связана с возникновением и дальнейшим развитием анаболической фазы,

также вызванной хирургической травмой. При этом за течение анаболических процессов, направленных на выздоровление оперированных больных, ответственны как инсулин, так и соматотропин. Выброс инсулина и СТГ начинается в ближайшие часы и сутки после операции. Отмечено, что увеличение концентрации соматотропина в послеоперационном периоде более значительно по сравнению с другими анаболическими гормонами. Если нормализация уровня СТГ происходит к исходу третьей недели после операции, то концентрация инсулина остается на достаточно высоком уровне по сравнению с предоперационными значениями еще весьма длительное время. Есть все основания полагать, что это является компенсаторной реакцией, противодействием все еще сохраняющейся к моменту выписки больных из стационара системной катаболической активности.

Принято считать, что продолжительность анаболической фазы составляет от 2 до 5 недель. В течение 4–6 месяцев окончательно завершаются процессы репаративной регенерации, соединительная ткань трансформируется с образованием зрелого рубца. Очевидно, что длительность анаболической фазы зависит от тяжести операции, исходного состояния больного, наличия послеоперационных осложнений, что находит свое закономерное выражение в продолжительности катаболической фазы. Завершается анаболическая фаза прибавлением массы тела, которое начинается через 3–4 недели после операции и продолжается иногда несколько месяцев до окончания реабилитации пациента и возвращения его к привычному образу жизни. Интересно и поучительно, что именно восстановление и нормализация нутритивного статуса являлось для хирургов XIX и XX столетий основным критерием для заключения о полном выздоровлении ранее оперированного пациента. Нам представляется глубоко символическим в этой связи завершить данный раздел несколькими короткими цитатами из нестаряющегося руководства «Очерки гнойной хирургии», принадлежащего перу нашего великого соотечественника, выдающегося хирурга и клинициста Валентина Феликсовича Войно-Ясенецкого: «...заживление ран шло хорошо, больной окреп и пополнел»; «...рана вполне зажила в короткий срок, больная набралась сил и пополнела»; «...больной стал быстро поправляться и к моменту выписки он необычайно окреп, растолстел и чувствовал себя отлично».

## Раздел III. СТРАТЕГИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Не в пример нынешнему поколению врачей, медицинский мир прошлого уделял колоссальное значение нутритивной поддержке больных, или попросту — правильной диете. При этом целенаправленному лечебному питанию зачастую придавалось гораздо большее значение, чем применению лекарств. В папирусах Древнего Египта, датированных более чем 3000 годами до нашей эры, встречаются упоминания не только о необходимости особенного режима питания при ряде заболеваний, но и о применении питательных клизм. В *Corpus Hippocraticum* входит отдельный трактат «О диете», в котором приводятся рекомендации по диетотерапии при ряде заболеваний, некоторые из которых не утратили своей актуальности и до наших дней. Любопытно, что Гиппократ не приветствовал весьма распространенный в наши дни принцип голодания в острый период заболевания или травмы с последующим усиленным питанием и настаивал на применении диет в течение всего периода лечения больного. Римляне Асклепиад и Гален нередко противопоставляли диетотерапию фармакотерапии, отдавая предпочтение первой. Историки медицины считают, что начало формирования диетологии приходится на XVII век. В этот период английским врачом Т. Сиденхэмом были составлены первые диеты для наиболее распространенных заболеваний. Однако, большой популярности данные диеты не имели, поскольку достаточно сильны были позиции схоластических учений о необходимости лечения голодом, поскольку «пища, поддерживая больного, поддерживает также и его болезнь». Между тем необходимость в проведении нутритивной поддержки становилась очевидной все большему числу врачей и в 1617 г. И. Фабриций впервые осуществил то, что мы сегодня называем энтеральным питанием — обеспечил прием пищи больному столбняком с помощью серебряной трубки, введенной в пищевод. Тем не менее, первые опыты зондового питания по достоинству оценены не были. Человечество, как это часто с ним случалось (и продолжает происходить), предпочло противоестественное нормальному, и почти на четыре века в обиход врачей прочно вошли питательные клизмы. Чего только не вводили ректально — и вино, и бульоны, и отвары. В 1793 году хирург английского короля Джон Хантер предпринял повторную попытку зондового питания, применив в качестве желудочного зонда китовый

ус, обернутый кожей угря. Питательной смесью служила комбинация из молока, яиц, сахара, студня (то есть энергия углеводов и жиров, а также протеиновая субстанция). Однако данный опыт был сочтен современниками неубедительным и вплоть до XX века основой нутритивной поддержки по-прежнему являлись питательные клизмы. Лишь в 1910 году М. Эйнгорн сумел доказать научному сообществу целесообразность введения питательных веществ именно в оральный отдел пищеварительной трубки, предложив в случае невозможности естественного питания вместо клизм вводить питательную смесь через желудочный или дуоденальный зонд. Несмотря на то, что отдельные попытки зондового внутрижелудочного питания предпринимались и в XVII, и в XVIII, и в XIX веках, настоящее развитие энтеральное зондовое питание, как отмечает И. Е. Хорошилов (2004), получило лишь в XX в., после детальной разработки состава искусственных питательных смесей и специальных зондов. Первой искусственной питательной смесью, полностью заменяющей питание грудных детей, был Нутрамиген, произведенный в США в 1942 г. И только в 1974 г. эта же компания Мид Джонсон выпустила первую смесь для взрослых пациентов — Изокал. Справедливости ради следует отметить, что без фундаментальных трудов по метаболизму человека и физиологии пищеварения таких грандов отечественной научной мысли как И. П. Павлов, А. М. Уголев, Ю. М. Гальперин, А. А. Покровский, М. Ф. Нестерин, И. А. Рогов появление того, что мы сейчас называем сбалансированным энтеральным питанием, было бы просто невозможно.

Параллельно с пониманием необходимости целенаправленного питания больных многие века существовало осознание того, что питание естественным путем не всегда возможно, а ректальное введение питательных веществ малоэффективно. В этой связи совершенно закономерными выглядели попытки введения нутритивных субстанций, минуя пищеварительный тракт, непосредственно в кровь. Считается, что история внутривенного питания началась с 1665 г., когда Christopher Wren впервые ввел внутривенно спирт (!). В 1831 году Thomas Latta произвел внутривенные вливания растворов поваренной соли больным холерой, а в 1873 году канадский врач Е. М. Hodder помимо поваренной соли успешно ввел в вену больного холерой коровье молоко. С 1896 года, благодаря работам А. Biedl и R. Kraus стало практиковаться внутривенное введение раствора глюкозы, прежде всего с нутритивной целью. С начала XX века работы по созданию препаратов с протеиновыми субстанциями для парентерального введения становятся систематизированными. В 1904 г. впервые внутривенно был введен энзимный гидролизат белка. На основании результатов, полученных D. Guthbertson (1930) при изучении метаболических сдвигов при травме, W. Rose в 1938 году была предложена «идеальная аминокислотная смесь», разработанная на основе установленной им роли отдельных аминокислот в организме человека. В 1943–1944 гг. в Каролинском институте в Стокгольме Arvid Wretling создал диализированный гидролизат казеина — Аминозол, который надолго оставался одним из лучших зарубежных белковых гидролизатов для парентерального питания. Тем не менее, с 90-х годов прошлого века гидролизаты белка в парентеральном питании навсегда уступили место растворам аминокислот.

Одновременно с разработкой препаратов для обеспечения пациента белковыми субстратами велись поиски альтернативного углеводов источника энергообеспечения. Первые попытки внутривенного введения жиров животным относятся к 1869 г. (Menzel

и Рего). Безуспешными оказались попытки создания жировых эмульсий японскими учеными в 20-х и 30-х годах прошлого века. Первое относительно эффективное применение жировых эмульсий было начато в 50-х годах в США при проведении клинических испытаний Липомула. Тем не менее, полученные тяжелые токсические реакции на препарат послужили причиной исчезновения этого препарата из клинической практики. В 1957 г. A. Wretlind на основе соевого масла создал высокодисперсную жировую эмульсию Интралипид, на многие годы являвшуюся единственной жировой эмульсией для парентерального питания. В 1966 году S. Dudrick была разработана и внедрена в клиническую практику стандартная на сегодняшний день методика парентерального питания через центральные вены. С течением времени, при появлении новых препаратов для энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки, стало возможным говорить не просто о питании, а о целенаправленной коррекции метаболических нарушений у пациента, сообразно той или иной клинической ситуации.

Сопоставление материала, представленного в разделе I, и материала, представленного в разделе II, вполне закономерно приводит к осознанию колоссальной разницы между нормальным обменом веществ у здорового человека и метаболическим хаосом у пациента в послеоперационном периоде. Полная гармония и самодостаточность в первом случае, трудно контролируемые, лавинообразные и зачастую фатальные нарушения — во втором. При этом, причинно-следственная связь послеоперационных метаболических девиаций с осложнениями и летальными исходами, казалось бы, вполне очевидна. Так же очевидна, как и необходимость компенсации этих нарушений проведением нутритивной поддержки. Однако, очевидное по-прежнему остается невероятным, и в подавляющем большинстве отечественных хирургических клиник (за исключением, конечно, входящих в их состав отделений интенсивной терапии) по сей день господствует железный принцип «холода, голода и покоя» после операции. Ну хотя бы на несколько дней, «чтобы защитить анастомозы».

«Голодание населения — это признак бедности стран, голодание больных свидетельствует о невежестве врачей», — говорил Arvid Wretlind. Тем не менее, несмотря на упомянутые выше очевидности, мы сочли необходимым начать данный раздел с обоснования необходимости нутритивной поддержки в периоперационном периоде.

### 3.1. Нутритивная поддержка в хирургической клинике: обоснование очевидного

Согласно определению Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), нутритивной недостаточностью считается нутритивный статус, при котором дефицит энергии, белка или других нутриентов вызывает существенные (измеряемые) негативные эффекты на тканевом, органном уровнях и функционировании систем организма. В настоящее время тезис о том, что белково-энергетическая недостаточность и связанные с ней осложнения и летальные исходы являются важнейшей составляющей тяжелого хирургического заболевания или травматического повреждения, уже не является оригинальным утверждением.

Хорошо известно, что ранняя адекватная нутритивная поддержка, представленная различными сочетаниями методик парентерального и энтерального питания, является на настоящем этапе развития медицины наиболее эффективным методом коррекции расстройств белкового и энергетического обмена. На сегодняшний день в большинстве ретроспективных и проспективных исследований, представленных ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, прежнее название – European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) и ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), 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. 3.1.). Еще в 1968 году Комитетом экспертов ВОЗ были приведены факты, подтверждавшие, что послеоперационные осложнения, прежде всего – инфекционные, возникают чаще и протекают значительно тяжелее у лиц с клинически выраженной или субклинической недостаточностью питания и вызывают более серьезные последствия. Уровень послеоперационных осложнений у пациентов с имевшейся нутритивной недостаточностью составил по данным Комитета 31 %, в то время как у пациентов с нормальным нутритивным статусом – всего 12 %. В анализе, проведенном M. Isabel (2003) и охватывавшем исходы лечения 709 оперированных 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 %. Учитывая тот факт, что от 25 % до 60 % поступающих в хирургические клиники пациентов имеют в различной степени выраженное состояние нутритивной недостаточности, возможно, именно целенаправленная нутритивная поддержка способна принципиально улучшить результаты оперативного лечения и вывести хирургию на новый уровень достижений.



Рис. 3.1. Нутритивная недостаточность и непосредственные результаты лечения хирургических пациентов: причины и следствия



Известно, что нутритивная недостаточность наиболее распространена в группах пациентов, оперированных по поводу онкопатологии, у больных, имеющих а priori или в качестве послеоперационного осложнения инфекционный процесс, у пациентов с сопутствующей патологией в виде цирроза печени, тяжелой сердечной недостаточности или хронической обструктивной болезни легких.

В 1986 году, проведя анализ корреляции между нутритивным статусом и результатом лечения после резекции желудка по поводу пептической язвы, H. Stadley установил, что послеоперационная потеря более 20% массы тела соответствует уровню послеоперационной летальности выше 30%, в обратном случае послеоперационная летальность не превышала 4%. По данным А.Л. Костюченко (2005), потеря массы тела на 5% и более у госпитальных больных ведет к увеличению срока госпитализации в 2 раза при увеличении числа осложнений в 3,3 раза. У хирургических пациентов аналогичная потеря массы тела приводит к росту числа осложнений в 6 раз и летальности — в 11 раз. Зависимость количества осложнений и уровня летальности от потери массы тела после операции продемонстрировал в 2009 году R. Demling (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1

**Следствия нутритивной недостаточности в послеоперационном периоде (R. Demling, 2009)**

Потеря безжировой массы тела	Осложнения	Послеоперационная летальность
10%	Иммуносупрессия, увеличение частоты инфекционных осложнений	10%
20%	То же + замедление раневой репарации, астенизация	30%
30%	То же + невозможность активизации больного, пролежни, пневмония	50%
40%	То же + тотальная пневмония, СПОН, сепсис	100%

Совершенно иная картина возникает при целенаправленной нутритивной поддержке хирургических пациентов. Исследователи, занимающиеся проблемой нутритивной поддержки в хирургической клинике, единодушны в том, что адекватный нутритивный статус обеспечивает принципиальное снижение числа послеоперационных осложнений (прежде всего — инфекционных) и летальных исходов, создает условия для максимально быстрой активизации пациентов, определяет возможность быстрой репарации раневых дефектов. В конечном счете, нутритивная поддержка способствует сокращению сроков госпитализации, уменьшает число повторных госпитализаций и улучшает качество жизни пациентов. С фармакоэкономической точки зрения некорригированная нутритивная недостаточность приводит к увеличению стоимости лечения на 19,3% при том, что стоимость самой нутритивной поддержки составляет менее 2,5% стоимости лечения осложнений нутритивной недостаточности (T. Amaral, 2007).

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 с применением регионарной анестезии

при ограничении введения опиоидных анальгетиков. Одно из средств достижения ранней реабилитации — стремление к восстановлению обычного режима питания и подвижности уже в первые дни послеоперационного периода (см. в разделе 3.4).

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 имеющимися как следствие основного заболевания, а также закономерно возникающими после операции гиперметаболизмом и катаболизмом. При этом известно, что выраженность катаболических нарушений имеет прямую связь с тяжестью основного заболевания и травматичностью 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, что имеет своим следствием развитие инсулинорезистентной гипергликемии и отрицательного азотистого баланса.

Очевидно, что элементами патогенеза гиперкатаболического состояния и нутритивной недостаточности у пациентов с патологией пищеварительного тракта являются факторы, связанные как с длительной невозможностью адекватного по объему питания *per os*, так и с развитием локальной и системной воспалительной реакции, а также с проведением травматичных резекционных и восстановительно-реконструктивных оперативных вмешательств и с потенциально возможным развитием послеоперационных осложнений. Дополнительным фактором развития гиперкатаболического состояния может являться опухолевый генез патологического процесса.

Общеизвестно, что нутритивная поддержка у 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, обусловленного 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; не менее чем у 15% больных эти нарушения оцениваются как тяжелые. Квинтэссенцией нарушений 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. 3.2.). По мнению экспертов ESPEN (2009), характерная особенность раковой кахексии,



Рис. 3.2. Патогенез нутритивной недостаточности при злокачественных новообразованиях

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 конкуренцией в системе опухоль/хозяин за энергоносители и пластические субстанции (рис. 3.3. а), являющейся следствием депрессивного состояния анорексией, невозможностью приема пищи в полном объеме из-за наличия опухолевой обструкции пищеварительной трубки (3.3. б), 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

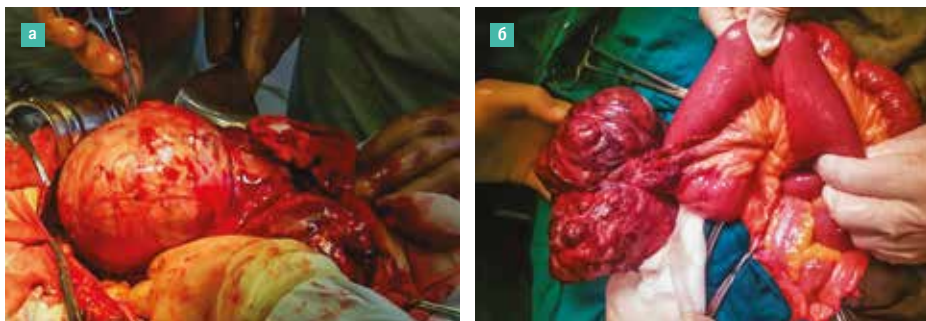


Рис. 3.3. Влияние опухоли на нутритивный статус пациента: а — наглядная иллюстрация конкуренции опухоль/хозяин за энергию и пластические субстанции: масса пациента 65 кг, масса неорганической забрюшинной опухоли — 8,2 кг (13% от массы тела); б — GIST тонкой кишки: хроническое нарушение кишечной проходимости, конкуренция опухоль/хозяин

в ответ на выраженную операционную травму и возможными послеоперационными осложнениями (рис. 3.4).

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), вы-

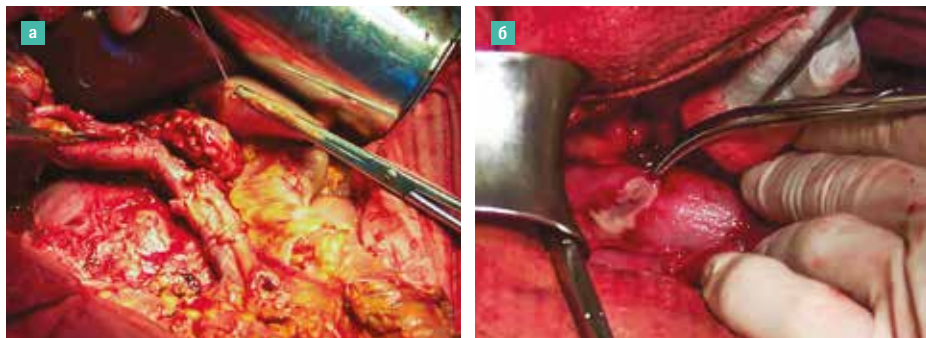


Рис. 3.4. Варианты влияния оперативного вмешательства на нутритивный статус пациента: а — обширная операционная травма (состояние после расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции); б — осложнение послеоперационного периода (несостоятельность гастро-энтероанастомоза)

сокую 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.

Известно, 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 сообразно 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% — липидами). 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 при синдроме короткой кишки, стойкий послеоперационный парез, сложные реконструкции пищеварительной трубки после обширных резекций, высокие тонкокишечные свищи) даже введение сбалансированных энтеральных смесей не в состоянии компенсировать потребности пациента в энергоносителях и пластических субстанциях (рис. 3.5). В этой ситуации неотъемлемой частью нутритивной под-

держки закономерно становится парентеральное питание как в моноварианте, так и в качестве составной части смешанного питания.

Основными задачами нутритивной поддержки вне зависимости от профиля хирургического пациента являются снижение катаболической реакции организма, восполнение энергетических затрат и обеспечение реализации эндогенного пластическо-

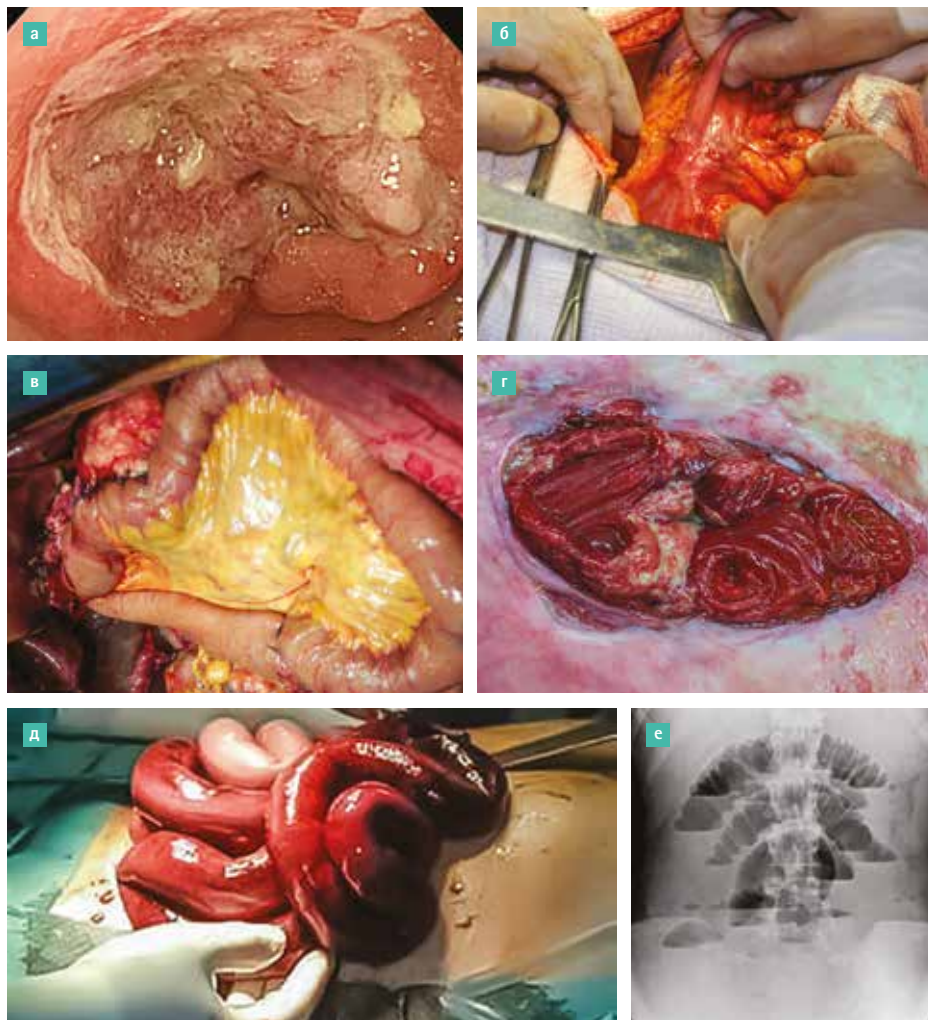


Рис. 3.5. Примеры состояний, при которых возможность проведения энтеральной нутритивной поддержки представляется маловероятной: антральный рак желудка, осложненный декомпенсированным стенозом (а, б), состояние после гастропанкреатодуоденальной резекции с несколькими анастомозами пищеварительной трубки и исключением из пассажа химуса ее значительной части формированием отдельных Y-сегментов по Roux (в), высокий тонкокишечный свищ (г), механическая обструкция кишечника, обширные резекции тонкой кишки (д), динамическая кишечная непроходимость (е)

го потенциала. В зависимости от степени выраженности питательной недостаточности, тяжести метаболических нарушений и от функционального состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нутритивная поддержка может быть реализована путем использования перорального, энтерального зондового питания и парентерального питания по отдельности и, чаще, в комбинации. В большинстве клинических ситуаций эти методы могут использоваться совместно или последовательно, дополняя друг друга. Arvid Wretling определил «три источника и три составные части» искусственного питания как:

- своевременность — нутритивную поддержку необходимо начинать как можно раньше, еще до развития нутриционных нарушений; нельзя дожидаться развития белково-энергетической недостаточности, поскольку кахексию и гиперметаболизм гораздо проще предупредить, чем лечить;
- оптимальность — искусственное питание необходимо проводить до верифицированной стабилизации нутритивного статуса;
- адекватность — нутритивная поддержка должна отвечать конкретным потребностям конкретного пациента, будучи сбалансирована по составу питательных веществ.

В идеале нутритивная поддержка не должна «догонять уходящий поезд», что нередко происходит при ее назначении уже в условиях клинически манифестированной, и, значит, выраженной нутритивной недостаточности. Доказано, что при оперативных вмешательствах с применением традиционной интенсивной терапии (без учета энергетических потерь) в первые недели масса тела снижается на 20% и более. Ясно, что с назначением искусственного питания нельзя медлить, ибо гораздо легче поддерживать нормальный питательный статус, чем восстанавливать нарушенный. Вполне очевидно, что запоздалая компенсация развившихся в послеоперационном периоде нарушений метаболизма изначально менее эффективна и более трудоемка, чем проведение в предоперационном периоде коррекции субклинической и, тем более, явной нутритивной недостаточности, обусловленной основным заболеванием, а также 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 VCEX пациентов имеет своим следствием достоверно меньшую частоту локальных и системных послеоперационных осложнений, а, значит, и меньшую послеоперационную летальность, снижение сроков пребывания и в отделении интенсивной терапии, и в стационаре, что, кроме всего прочего, делает лечение экономически более эффективным.

Тем не менее, при возникновении целого ряда патологических состояний проведение нутритивной поддержки в любом варианте оказывается невозможным: острая фаза повреждения (одна из причин, по которой нутритивная поддержка не проводится во время операции), рефрактерный шок, превышение значения концентрации сывороточного лактата 3–4 ммоль/л, наличие гипоксемии с  $PaO_2$  меньше 50 мм рт. ст., гиперкапнии с  $PCO_2$  более 80 мм рт. ст., ацидоза с  $pH < 7,2$ . Однако суммарное коли-

чество пациентов с наличием вышеперечисленных признаков (наличие которых, как мы понимаем, требует экстренной коррекции в отделении интенсивной терапии) несравнимо меньше подавляющего большинства хирургических больных, для которых нутритивная поддержка необходима и возможна.

Собственно нутритивная поддержка в хирургической клинике включает в себя ряд последовательных действий, а именно:

- оценка нутритивного статуса пациента;
- определение потребности пациента в энергии, макро- и микронутриентах;
- определение пути введения нутриентов (технологии нутритивной поддержки);
- введение питательных субстанций;
- контроль эффективности и безопасности нутритивной поддержки.

### 3.2. Оценка нутритивного статуса пациента

Для оценки нутритивного статуса пациента в повседневной клинической практике принято использование целого комплекса соматометрических и клиничко-лабораторных параметров. Эти параметры условно подразделяются на обязательные (первого уровня) и дополнительные (второго уровня). Обязательные параметры включают в себя данные антропометрических, клинических и лабораторных исследований. Данные параметры могут и должны быть использованы врачом любой специальности для определения текущего нутритивного статуса. Дополнительные параметры необходимы для более детального анализа трофологического состояния пациента и обычно используются специалистами по искусственному питанию. Данные параметры позволяют определить отдельные конституциональные показатели, такие как, например, жировая масса тела, мышечная масса тела и их соотношение.

К антропометрическим (соматометрическим) параметрам, чье измерение формально является обязательным при физикальном обследовании больного, относятся: рост-весовые показатели и их производные (масса тела, рост, идеальная масса тела и величина ее отклонения, индекс массы тела), окружность плеча и толщина кожно-жировой складки.

Идеальная масса тела рассчитывается по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{ИдМТ для мужчин} &= \text{Рост} - 100 - (\text{Рост} - 152) \times 0,2, \\ \text{ИдМТ для женщин} &= \text{Рост} - 100 - (\text{Рост} - 152) \times 0,4. \end{aligned}$$

ИдМТ измеряется в килограммах, рост – в сантиметрах.

Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от идеальной массы рассчитывают по формуле:

$$\text{Снижение массы от идеальной (\%)} = 100 \times (1 - \text{ФМТ}/\text{ИдМТ}).$$

Кроме того, для определения нормальной массы тела теоретически может быть применен целый ряд индексов: индекс Брока, индекс Брейтмана, индекс Бернгарда,

индекс Давенпорта, индекс Одера, индекс Ноордена, индекс Татоня. Однако наиболее часто в клинической практике для ориентировочной оценки нутритивного статуса используется индекс массы тела. Данный показатель был разработан Adolphe Quetelet в 1869 г. и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где  $m$  — вес в кг,  $h$  — рост в метрах.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ показатели Индекса Массы Тела (ИМТ, индекс Кетле) с учетом возраста интерпретируются следующим образом.

Нутритивный статус	18 – 25 лет	26 лет и старше
Ожирение IV степени	40,0 и выше	41,0 и выше
Ожирение III степени	35,0–39,9	36,0–40,9
Ожирение II степени	30,0–34,9	31,0–35,9
Ожирение I степени	27,5–29,9	28,0–30,9
Повышенное питание	23,0–27,4	26,0–27,9
Нормальный статус	19,5–22,9	20,0–25,9
Пониженное питание	18,5–19,4	19,0–19,9
Гипотрофия I степени	17,0–18,4	17,5–18,9
Гипотрофия II степени	15,0–16,9	15,5–17,4
Гипотрофия III степени	Ниже 15,0	Ниже 15,5

Помимо росто-весовых показателей, для антропометрической оценки нутритивного статуса может быть использован метод определения толщины кожной складки. По этой методике определяется толщина кожной складки на уровне III ребра (в норме — 1,0–1,5 см) и в параумбиликальной области сбоку от прямой мышцы живота (в норме 1,5–2,0 см). Толщина кожно-жировой складки над трицепсом измеряется в миллиметрах с помощью калипера. Окружность плеча измеряется в сантиметрах на уровне средней трети (посередине между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевым отростком локтевой кости) нерабочей, ненапряженной руки. Оценка недостаточности питания по антропометрическим параметрам проводят с учетом значений, приведенных в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Оценка антропометрических (соматометрических) показателей недостаточного питания (по А. В. Пугаеву и Е. Е. Ачкасову, 2007)

Показатели	Норма	Недостаточное питание		
		Легкое	Умеренное	Тяжелое
Потеря массы тела, % от исходной	0–2	2–5	5–10	>10
Индекс массы тела	26–19	19–17,5	17,5–15,5	<15,5
Окружность плеча, см				
Мужчины	29–36	28–25	26–23	25–22,5
Женщины	23–20	22,5–19,5	<20	<19,5
Толщина складки над трицепсом, мм				
Мужчины	14,5–13	13–11,6	10,5–9,5	9,5–8,4
Женщины	11,6–10,1	<10,1	8,4–7,4	<7,4



К лабораторным показателям, принятым к обязательному рассмотрению при оценке нутритивного статуса, относят общий белок крови, альбумин крови, глюкозу крови, абсолютное число лимфоцитов, общий холестерин, калий крови, натрий крови, креатинин суточной мочи, мочевины суточной мочи. Дополнительно оцениваемыми параметрами являются: трансферрин крови, лактат крови, триглицериды крови, магний, кальций, фосфор, железо крови, креатинино-ростовой индекс.

Очевидно, что использование какого-либо одного антропометрического или лабораторного показателя не будет являться объективным отражением нутритивного статуса пациента. Кроме того, в практической деятельности при известном временном лимите необходимы возможности быстрой (bed-side, у постели больного) и желательной простой оценки нутритивного статуса. В этой связи с конца 1980-х годов в клиническую практику стали активно внедряться интегральные оценочные системы, позволяющие по сочетанию нескольких параметров определить текущий нутритивный статус пациента.

Одной из наиболее простых в применении и в то же время достаточно объективных оценочных шкал является предложенный в 1991 году Индекс нутритивного риска (Nutritional Risk Index). NRI рассчитывают по формуле:

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times \times (\text{масса тела 1 (кг)} / \text{масса тела 2 (кг)} \times 100),$$

где масса тела 1 — масса тела в момент обследования, масса тела 2 — обычная масса тела. На основании значения NRI нутритивный статус больных классифицируют как:

- без нутритивной недостаточности (NRI > 97,5),
- умеренная нутритивная недостаточность (97,5 > NRI > 83,5),
- тяжелая нутритивная недостаточность (NRI < 83,5).

Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) для оценки нутритивного статуса пациентов рекомендует использовать систему «Оценка нутритивного риска» (Nutritional Risk Screening, NRS). Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов» (Patient Generated Subjective Global Assessment, PGSGA, чаще просто — SGA). Шкала SGA по сравнению со шкалой NRS включает в себя значительно большее число первично оцениваемых показателей и ее использование, как минимум, занимает большее время. Однако, с точки зрения целого ряда авторов именно в SGA детально оценивается большинство факторов, влияющих на метаболизм, а также параметров, отражающих изменения метаболических процессов.

Методика SGA (Subjective Global Assessment, Субъективная глобальная оценка) впервые была внедрена в клиническую практику в 1987 году. В оцениваемые SGA параметры включены потеря пациентом веса, ограничение рациона питания, признаки диспептических расстройств, функциональная активность и ряд антропометрических и клинических показателей (см. табл. 3.3).

Таблица 3.3

Субъективная глобальная оценка недостаточности питания, SGA  
(Detsky A.S., McLaughlin J.R., 1987)

Критерий	Норма	Недостаточность питания	
		Умеренная	Тяжелая
Потеря веса за последние 6 мес	Потеря <5 %	5-10 %	> 10 %
Пищевой рацион	>90 % от необходимого	70-90 %	< 70 %
Диспепсия (тошнота, рвота, диарея)	Нет	Интермиттирующие	Ежедневно > 2 раз
Функциональная активность	Полная	Снижена	Прикован к постели
Основное заболевание	Ремиссия	Вялотекущее течение	Острое / обострение
Подкожный жир	Норма	Снижен	Значительно снижен
Мышечная масса	Норма	Снижена	Значительно снижена
Ортостатический отек	Нет	Слабый	Выраженный
Асцит	Нет	Слабый	Выраженный

Определение нутритивного статуса по шкале Nutritional Risk Screening (NRS) – Оценка нутритивного риска – была впервые использована в 2002 году и основана на поэтапном исключении из всей совокупности больных пациентов без трофологических нарушений. На первом этапе (первичная оценка) проводится скрининг пациентов всего по трем параметрам (см. табл. 3.4).

Таблица 3.4

Шкала NRS 2002

Блок 1. Первичная оценка пациента			
Индекс массы тела менее 20,5		Да	Нет
Больной потерял массу тела за последние 3 месяца		Да	Нет
Имеется недостаточное питание за последнюю неделю		Да	Нет
Состояние больного тяжелое (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)		Да	Нет

Если при **первичной оценке** все ответы отрицательные, то у пациента констатируется отсутствие нарушений нутритивного статуса.

Если при **первичной оценке** хотя бы на один вопрос есть положительный ответ «Да», то следует перейти к оценочному блоку 2.

Блок 2. Финальная оценка			
Питательный статус			
1 балл	Потеря массы более 5 % за последние 3 месяца или потребление пищи в объеме 50–75 % от нормальной в предшествующую неделю		
2 балла	Потеря массы более 5 % за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 25–60 % от нормальной в предшествующую неделю		
3 балла	Потеря массы более 5 % за последний 1 месяц (более 15 % за 3 месяца) или ИМТ менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25 % от нормальной потребности в предшествующую неделю		
Тяжесть заболевания – повышенные потребности в нутриентах			
1 балл	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет		
2 балла	Радикальная абдоминальная хирургия, инсульт, тяжелая пневмония, гемобластоз		
3 балла	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II > 10)		

Если возраст больного — 70 лет и более, то необходимо добавить еще один балл к общей сумме. Полученные баллы суммируются. Если сумма баллов по шкале NRS 2002 составляет не менее 3, то проводится оценка критериев питательной недостаточности с использованием ряда лабораторных и клинических показателей: общий белок, альбумин сыворотки крови, лимфоциты периферической крови, индекс массы тела (ИМТ). Питательная недостаточность и ее степень диагностируется при наличии одного и более критериев, представленных в таблице 3.5.

Таблица 3.5  
Степени выраженности питательной недостаточности

Степени питательной недостаточности	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35–30	30–25	< 25
Общий белок, г/л	60–55	55–50	< 50
Лимфоциты, клеток в млЗ	1800–1500	1500–800	< 800
Дефицит массы, % от идеальной массы тела (рост – 100)	11–10	21–30	> 30
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	19–17,5	17,5–15,5	< 15,5

В 1998 году И. Е. Хорошиловым был разработан «Прогностический индекс гипотрофии», рассчитываемый по формуле:

$$\text{Прогностический индекс гипотрофии} = 140 - 1,5 (A) - 1(\text{ОП}) - 0,5 (\text{КЖСТ}) - 20 (Л),$$

где А — содержание альбумина крови (г/л); ОП — окружность плеча (см); КЖСТ — толщина складки над трицепсом (мм); Л — абсолютное число лимфоцитов (10<sup>9</sup>/л). При значениях данного индекса менее 20 признаки недостаточного питания отсутствуют (питание не нарушено). При значениях от 20 до 30 определяется недостаточное питание (гипотрофия) легкой степени, от 30 до 50 — умеренной степени, выше 50 — тяжелой степени.

В 2003 году Malnutrition Advisory Group, постоянно действующая часть Британской ассоциации парентерального и энтерального питания (BAPEN), аргументированно предложила оригинальную скрининговую систему оценки нутритивного статуса MUST — Malnutrition Universal Screening Tool (рис. 3.6). Данная система быстрой и простой верификации нутритивной недостаточности достаточно быстро обрела немало поклонников не только в туманном Альбионе, но и весьма далеко от его берегов. Система MUST основана на оценке трех параметров — индекса массы тела, темпов потери массы тела и потенциальной или фактической невозможности приема пищи вследствие заболевания (операции). В результате пошагового выполнения алгоритма оценки нутритивного статуса формируется один из вариантов решения: лечебно-профилактические мероприятия в прежнем объеме, внимательное наблюдение за нутритивным статусом, проведение нутритивной поддержки.

Закономерен вопрос: какая же система оценки нутритивного статуса лучшая? На основании оценки данных литературы следует ответить, что на сегодняшний день применение любой системы оценки в моноварианте или сочетанно как для клинической

**Шаг 1****Оценка ИМТ**

ИМТ кг/кв. м	балл
> 20	0
18,5–20	1
< 18,5	2

**Шаг 2****Оценка потеря веса**

Потеря массы тела за последние 3–6 месяцев:	балл
%	
> 5	0
5–10	1
< 10	2

**Шаг 3****Влияние острых заболеваний**

Наличие острого заболевания, исключающего питание > 5 дней:  
2 балла

**Шаг 4****Общий риск недостаточности питания**

Сложить все баллы для определения общего риска нутритивной недостаточности  
 Низкий риск — 0 баллов  
 Средний риск — 1 балл  
 Высокий риск — 2 и более баллов

**Шаг 5****Дальнейшее ведение пациента****Низкий риск — 0 баллов****Стандартные лечебно-профилактические мероприятия**

Повторная оценка:  
 стационар — еженедельно,  
 на дому — ежемесячно,  
 профосмотры — ежегодно

**Средний риск — 1 балл****Наблюдение**

Оценка количества потребляемой пищи и диеты

**Адекватное**

Повторная оценка:  
 стационар — еженедельно,  
 на дому — ежемесячно,  
 профосмотры — через 2–3 мес,

**Неадекватное**

Расширение диеты, обследование на предмет потенциально возможной причины нутритивной недостаточности

**Высокий риск — 2 и более баллов****Лечебные мероприятия**

- Консультация нутрициологом
- Проведение нутритивной поддержки
- Мониторинг нутритивного статуса

Стационар — еженедельно  
 На дому — ежемесячно

Рис. 3.6. Система оценки нутритивного статуса MUST

практики, так и для проведения исследований является вполне приемлемым. J. White et al., представляя рекомендации ASPEN по идентификации недостаточности питания у взрослых (2012), указывают, что все известные международные системы оценки нутритивного статуса (SGA, MUST, NRI, NRS-2002) следует считать аргументированными и статистически достоверными. Безусловно, имеются некоторые нюансы использования той или иной оценочной системы. Так C. Velasco et al. (2012) указывают, что использование SGA при всей ее точности требует обязательного участия врача. Данная система особенно эффективна для оценки динамики нутритивного статуса онкобольных, находящихся на специфическом лечении. W. Loh et al. (2011), A. Almeida et al. (2012) считают, что для оценки нутритивного статуса стационарных пациентов наиболее подходящими являются MUST и NRS-2002. Данные системы оценки являются особенно высокочувствительными и специфичными в качестве предикторов послеоперационных осложнений. Указанные авторы не считают возможным использование в качестве единственного критерия нутритивного статуса ИМТ вследствие относительной неточности данного показателя, особенно у пациентов с ожирением. В отчете M. La Torre et al., датированный 2013 годом и посвященный сравнению корреляции результатов оценки нутритивного статуса по SGA, NRI и MUST с фактическими результатами оперативного лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы было

показано, что показатели недостаточности питания по MUST и NRI четко коррелировали с общим числом послеоперационных осложнений, с количеством инфекционных осложнений и с продолжительностью госпитализации. В то же время при оценке нутритивной недостаточности по SGA автором установлена однозначная корреляция лишь с показателем числа инфекционных осложнений в области оперативного вмешательства.

При попытке обобщения литературных данных обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований по проблеме нутритивной недостаточности и ее коррекции в настоящее время свободно используется абсолютно любая из известных на сегодняшний день систем оценки нутритивного статуса — и SGA, и NRI, и NRS, и MUST, и даже изолированно ИМТ или сывороточный альбумин. При этом выбор конкретной системы оценки авторами, как правило, не комментируется. Согласитесь, что в таком случае мы имеем все основания использовать в повседневной клинической практике наиболее подходящую нашим потребностям или, скорее, возможностям и принятую мировым медицинским сообществом систему оценки нутритивного статуса пациента — «...шпагу для дуэли, меч для битвы — каждый выбирает по себе».

Резюмируя вышесказанное, следует еще раз указать, что оценка нутритивного статуса позволяет выявлять наличие и степень выраженности трофологических нарушений у пациента, что, по сути, является фактическим показанием к началу нутритивной поддержки. При этом оценка нутритивного статуса в динамике позволяет оценить степень эффективности проводимой коррекции нутритивного статуса. Следующим этапом алгоритма нутритивной поддержки является определение потребности пациента в энергии и пластических субстанциях.

### 3.3. Определение потребностей пациента в энергии и питательных веществах

Определение индивидуальной потребности пациента в энергии, макро- и микронутриентах с учетом антропометрических данных, характера и тяжести заболевания с полным основанием можно считать краеугольным камнем нутритивной поддержки. Именно на основании определения необходимого для пациента калоража и состава питания по белкам, жирам, углеводам, макро- и микроэлементам проводится планирование нутритивной поддержки, причем не только в количественном, но и в качественном ее аспектах.

При описании процедуры определения энергопотребностей пациента традиционно приводят три основных варианта ее проведения. Первый вариант — инструментальный — является наиболее точным отражением энергетического баланса организма пациента в данный момент времени. В настоящее время для инструментального определения энергопотребностей пациента в клинике принципиально возможно использование двух методов — метода непрямой калориметрии и оценки энергопотребности по параметрам центральной гемодинамики.

Методы непрямой калориметрии основаны на учете газообмена организма с атмосферой. Используя газоанализатор и спирограф (вместе их называют метабографом),

определяют количество и газовый состав выдыхаемого воздуха. На основе этого вычисляют потребление организмом кислорода и выделение углекислого газа в единицу времени. Отношение выделенного углекислого газа к поглощенному кислороду — так называемый дыхательный коэффициент (RQ) — характеризует состав органических веществ, которые используются организмом для получения энергии. Математической основой для определения величины энергопотребности методом непрямой калориметрии является формула Вейра:

$$\text{Энергопотребность (ккал/сут)} = 1,44 \times (3,796 \times \text{VO}_2 + 1,214 \times \text{VCO}_2),$$

где  $\text{VO}_2$  и  $\text{VCO}_2$  — поглощение кислорода и выделение углекислого газа (мл/мин) соответственно.

С помощью непрямой калориметрии можно установить, метаболизм каких соединений преобладает у пациента в данный момент времени (табл. 3.6).

Таблица 3.6

**Трактовка значений дыхательного коэффициента (RQ)**

Более 1,0	Преобладает липогенез
1,0	Утилизация углеводов
0,74–0,85	Утилизация углеводов и жиров
0,7	Утилизация жиров

Несмотря на точность определения энергопотребности, метод непрямой калориметрии не нашел широкого применения в клинической практике вследствие необходимости наличия специальной и весьма дорогостоящей аппаратуры и строгого соблюдения целого ряда условий для получения достоверных результатов.

Оценка энергопотребности по параметрам центральной гемодинамики возможна у пациентов с установленным в легочной артерии катетером типа Сван-Ганса. Математический расчет в данном случае производится на основании уравнения Фика:

$$\text{Энергопотребность (ккал/сут)} = (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \times \text{CB} \times \text{Hb} \times 95,18,$$

где  $\text{SaO}_2$  — насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови в %;  $\text{SvO}_2$  — насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови в %;  $\text{CB}$  — сердечный выброс в л/мин;  $\text{Hb}$  — гемоглобин в %.

Второй вариант определения энергопотребностей пациента основан на математических расчетах в уравнениях Харриса–Бенедикта (Harris–Benedict), Оуэна (Owen), Клейбера (Claber), Ли (Lee), Айртона–Джонса (Ayrton–Jones), Маффина–Джеора (Muffin–Jeor). Наиболее популярным и потому постоянно цитируемым расчетным способом определения величины основного обмена является уравнение Харрисона–Бенедикта. Формально само уравнение Харриса–Бенедикта отражает лишь величину основного обмена:

$$\begin{aligned} \text{Основной обмен (мужчины)} &= 66,47 + (13,75 \times m) + (5 \times P) - (6,76 \times B), \\ \text{Основной обмен (женщины)} &= 655,1 + (9,56 \times m) + (1,85 \times P) - (4,68 \times B), \end{aligned}$$

где  $m$  — масса тела в килограммах,  $P$  — рост в сантиметрах,  $B$  — возраст в годах.

Очевидно, что энергозатраты хирургического пациента выше величины основного обмена. На величину энергопотребности пациента влияют такие факторы как физическая активность (постельный или палатный режим), травма (операция большого объема,

политравма, ожоги), инфекционный процесс, температура тела, исходная нутритивная недостаточность. С целью получения максимально достоверной информации об истинных энергопотребностях пациента в клинической практике используют исправленное (корректированное) уравнение Харриса-Бенедикта:

$$\text{Энергопотребность пациента} = \text{Основной обмен} \times \text{Фактор активности} \times \\ \times \text{Температурный фактор} \times \text{Фактор повреждения} \times \text{Дефицит массы тела.}$$

Значение вышеуказанных факторов в зависимости от той или иной клинической ситуации представлено в таблице 3.7.

Таблица 3.7  
Коэффициенты для коррекции уравнения Харрисона-Бенедикта

Температурный фактор	Фактор повреждения	Дефицит массы тела	Фактор активности
38 °С – 1,1	Операции малого объема – 1,1	10–20% – 1,1	Постельный режим – 1,1
39 °С – 1,2	Операции большого объема – 1,3	>20–30% – 1,2	Палатный режим – 1,2
40 °С – 1,3	Переломы – 1,2	>30% – 1,3	Общий режим – 1,3
41 °С – 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		

Уравнение Айртона-Джонса, несмотря на возможность определения энергопотребностей у палатных пациентов, используется, как правило, для определения энергопотребностей больных, находящихся на искусственной вентиляции легких:

$$\text{Энергопотребность пациента} = 1784 - (11 \times V) + \\ + (5 \times m) - (244 \times П) - (239 \times Т) - (804 \times Ож),$$

где  $V$  – возраст пациента,  $m$  – фактическая масса тела,  $П$  – пол пациента (0 – женский, 1 – мужской),  $Т$  – травма (0 – нет, 1 – есть),  $Ож$  – ожоги (0 – нет, 1 – есть).

Ряд авторов в качестве моделей определения энергопотребностей пациентов отдают предпочтение уравнениям Ли и Маффина-Джеора. По формуле Маффина-Джеора (2005 год) для расчета энергопотребностей используются следующие параметры:

$$\text{Энергопотребности (женщины)} = 9,99 \times m + 6,25 \times P - 4,92 \times V - 161, \\ \text{Энергопотребности (мужчины)} = 9,99 \times m + 6,25 \times P - 4,92 \times V + 5,$$

где  $m$  – масса тела в килограммах,  $P$  – рост в сантиметрах,  $V$  – возраст в годах. По аналогии с уравнением Харриса-Бенедикта, уравнение Маффина-Джеора корректируется введением дополнительных коэффициентов:

$$\text{Энергопотребности} \times K,$$

где  $K_1$  (1,2) – отсутствие физической активности,  $K_2$  (1,55) – средний уровень физического стресса,  $K_3$  (1,9) – высокий уровень физического стресса.

По формуле Ли энергопотребности определяются следующим образом:

$$\text{Энергопотребности} = 13,88 \times m + 4,16 \times P - 3,43 \times P - 112,4 \times П + 54,34,$$

где  $m$  — фактическая масса тела (кг),  $P$  — рост пациента (см),  $П$  — пол пациента (0 — женский, 1 — мужской).

Третий вариант определения энергопотребностей пациента основан на применении усредненных значений энергозатрат в той или иной клинической ситуации и индивидуализирован в отношении конкретного пациента лишь с учетом его массы тела. Так, согласно актуальным рекомендациям ESPEN (2009) в послеоперационном периоде энергопотребности пациента составляют 25–30 ккал/кг/сут. В рекомендациях ASPEN (2009) в отношении энергообеспечения в послеоперационном периоде приводится значение 20–35 ккал/кг/сут. АКЕ для нестабильных оперированных пациентов рекомендует энергообеспечение 25–30 ккал/кг/сут, для стабильных пациентов — 20–25 ккал/кг/сут. Согласно приказу МЗ РФ № 330 от 2003 года энергообеспечение пациентов с нутритивной недостаточностью легкой степени должно составлять 25–35 ккал/кг/сут, средней степени — 35–45 ккал/кг/сут, тяжелой степени — 45–60 ккал/кг/сут. А. В. Пугаев и Е. Е. Ачкасов в 2013 году усовершенствовали метод определения энергопотребностей по средним значениям разделением пациентов на группы с учетом патологии и объема оперативного вмешательства (см. табл. 3.8).

Таблица 3.8

**Энергопотребности пациентов в послеоперационном периоде  
(по А. В. Пугаеву и Е. Е. Ачкасову, 2007)**

Характер патологии и оперативного вмешательства	Необходимое энергообеспечение, ккал/кг/сут
Нормальное состояние питания, отсутствие метаболических нарушений	25–30
Малые хирургические операции (аппендэктомия, холецистэктомия, грыжесечение и пр.), ОНМК, кишечная непроходимость, диарея, легкие травмы, печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность	30–40
Переломы костей, перитонит, острый панкреатит, кишечный свищ, энтероколит	40–50
Операции большого объема (резекция легких, желудка, ободочной и прямой кишки, печени и пр.), сепсис, тяжелые травмы, ЧМТ	50–60
Ожоги:	
— до 30 %	40–50
— 30–50 %	50–60
— более 50 %	60–70
Голодание с потерей более 20 % массы тела	20–25

Поскольку белок является основной пластической субстанцией нашего организма, его использование при нутритивной поддержке преследует две основные цели: минимизация потерь собственного белка и обеспечение возможности пролиферации клеток в ходе репаративных процессов. При этом следует учитывать тот факт, что изолированно вводимый белок (в виде поли-, олигопептидов или аминокислот) без соответствующей энергетической поддержки сам будет использоваться организмом не более как еще один источник энергии. Принято считать, что для усвоения организмом



1 грамма белка требуется дополнительно 150 ккал энергии в виде углеводов или (и) жиров. Поскольку белок является основным азотсодержащим соединением в организме (в белке в среднем содержится 16% азота), расчеты потерь и потребности в белке основаны на исследовании динамики концентрации азота в биологических жидкостях. Известно, что 1 грамм азота содержится в 6,25 белка, формирующего в свою очередь 25 г мышечной массы. Азотистый баланс, представляющий разницу между полученным и выделенным организмом азотом, является важнейшим маркером катаболической (отрицательный азотистый баланс) или анаболической фаз (положительный азотистый баланс) послеоперационного периода. По уточненной Е. Е. Ачкасовым (2013) формуле, с учетом всех ранее не принимавшихся во внимание потерь, величина азотистого баланса рассчитывается следующим образом:

$$\text{Азотистый баланс (г/сут)} = \text{Введенный белок (г/сут)} / 6,25 - \text{Азот мочевины мочи (г/сут)} \times 1,25 - 4 - \text{ДПА (г/сут)},$$

где ДПА — дополнительные потери азота с дренажным или раневым отделяемым, поддерживаемым назогастрального зонда.

При определении потребности пациента в белке обычно используют расчеты по методу определения суточных потерь азота, по степени катаболизма и по энергопотребности пациента.

Расчет потребности в белке по суточным потерям азота проводится с использованием следующих формул:

$$\text{Потребность в белке} = [\text{Азот мочевины (г/л)} \times \text{Объем мочи (л)} + 4] \times 6,25,$$

или

$$\text{Потребность в белке, г/сут} = [\text{Мочевина (ммоль/л)} \times \text{Объем мочи (л)} \times 28 / 1000 + 4] \times 6,25$$

Расчет потребности в белке по степени катаболизма представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9

**Определение потребности пациента в белке по степени катаболизма**

Потеря массы тела в последние три месяца	Недостаточность питания	Потери азота, г/сут	Степень катаболизма	Потребность в белке в сутки
<2%	Нет	0–6	Нет	0,8–1 г/кг
2–5%	Легкая	>6	Легкая	1,0–1,5 г/кг
6–10%	Средняя	6–12	Средняя	1,2–1,8 г/кг
>10%	Тяжелая	>12	Тяжелая	1,2–2,0 г/кг

Зависимость потребности в белке от степени катаболизма отражает формула, похожая на уравнение Харриса-Бенедикта и включающая в себя аналогичные факторы активности, повреждения и температурный фактор (см. табл. )::

$$\text{Потребность в белке (г/сут)} = 1 \times m \times \text{Фактор активности} \times \text{Фактор повреждений} \times \text{Температурный фактор},$$

где  $m$  — фактическая масса тела (кг).

Определение потребности в белке на основании общей энергопотребности пациента учитывает отношение небелковых калорий к азоту: среднее оптимальное соотношение составляет 150 ккал на 1 грамм азота. Математический расчет проводится с помощью формулы:

$$\text{Потребность в белке (г/сут)} = \text{Энергопотребность (ккал/сут)} / 150 \times 6,25.$$

Ориентировочная потребность в белке с учетом имеющегося у пациента патологического процесса представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10

**Потребность в белке пациентов различного профиля**

Характер заболевания	Потребность в белке, г/кг/сут
Здоровый человек	0,6–0,8
Стационарный больной без нарушений метаболизма	0,8–1,0
Энтеропатия	>1,5
Печеночная и почечная (без гемодиализа) недостаточность	>0,55
Почечная недостаточность с гемодиализом	1,0–1,2
Операции большого объема	1,1–1,5
Политравма	1,5–2,0
Ожоги	1,5–2,5

Потребность здорового человека и пациента без выраженных метаболических нарушений в воде в среднем составляет 30–45 мл на 1 кг массы тела в сутки. У пациента с явлениями гиперкатаболизма необходимо дополнительное поступление экзогенной воды вследствие повышения температуры тела (потери при испарении), увеличения частоты дыхания (потери с перспирацией), наличия экссудации, при явлениях секвестрации жидкости в просвете кишечника (табл. 3.11). Наряду с водой строго обязательным компонентом нутритивной поддержки являются электролиты (табл. 3.12).

Таблица 3.11

**Ориентировочные потребности пациента в воде в рамках нутритивной поддержки**

Поступление воды в сутки = 35–45 мл на 1 кг массы тела			
Дополнительное количество воды, мл/сут	Температура тела, °С	Температура окружающего воздуха, °С	Частота дыхания 1 мин
Нет	38,3 и ниже	29,4 и ниже	35 и меньше
500	38,4–39,4	29,5–35,0	Больше 35
1000	39,5 и выше	35,1 и выше	

Таблица 3.12

**Ежедневная доза электролитов в процессе энтерального или полного парентерального питания (по L. Sobotka et al., 2001).**

Электролит	Полное парентеральное питание, ммоль/л	Энтеральное питание, ммоль/л
Натрий	80–100	80–100
Калий	60–150	60–150
Магний	8–12	10–18
Фосфат	15–30	20–40
Кальций	2,5–5,0	25–50

Числовое выражение общих рекомендаций по количественному и качественному балансу основных питательных веществ и энергии в ходе нутритивной поддержки представлено в таблице 3.13. В таблице 3.14 представлены рекомендованные количества микроэлементов и витаминов, необходимых в ходе проведения нутритивной поддержки.

Таблица 3.13

Рекомендации по балансу энергии и основных питательных веществ в ходе нутритивной поддержки (по Ю. Н. Лященко, 2010).

Компоненты питания	АКЕ Критические состояния пациентов	АКЕ Метаболически стабильный пациент (не в критическом состоянии)	ESPEN	ASPEN	French Speaking Society PEN Хирургическая патология, послеоперационное питание пациентов
Жидкость	20–40 мл/кг	20–40 мл/кг		30–40 мл/кг	
Энергия	20–30 ккал/кг, исключение: ожоги – < 40 ккал/кг	20–25 ккал/кг выше при физической активности	< 2000 ккал/сут	20–35 ккал/кг	< 28–33,5 ккал/кг (< 120–140 кДж/кг)
Аминокислоты	1,2–1,5 г/кг (максимально < – 2 г/кг) 15–20% энергии	1,0–1,5 г/кг 15–20% энергии	1,0–1,5 г/кг		1,5–1,8 г/кг
Азот					0,25–0,3 г/кг
Глюкоза	3–5 г/кг (< 40–60% общей энергии)	< 3–5 г/кг (< 40–60% общей энергии)	< 5 г/кг у взрослых	< 7 г/кг	< 4–5 г/кг
Жиры	1–1,5 г/кг (30–50% общей энергии)	< 1,8 г/кг (30–50% общей энергии)	> 30–50% небелковых калорий		> 30–50% небелковых калорий
Глюкоза жиры			50–70% 30–50%		50–70% 30–50%
Азот, небелковая энергия					1 г 143–190 ккал

При проведении нутритивной поддержки, как и при любом лечебном мероприятии, обязательной является оценка ее эффективности. Клинико-лабораторная оценка эффективности нутритивной поддержки проводится на основании анализа динамики следующих показателей:

- 1) биохимические маркеры нутритивного статуса: общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки, лимфоцитов периферической крови;
- 2) клинические показатели: индекс массы тела (ИМТ) и росто-весовой показатель;
- 3) степень гиперкатаболизма (по суточным потерям азота с мочой, азотистому балансу);
- 4) потребление кислорода и выделение углекислого газа (непрямая калориметрия);
- 5) динамика течения раневого процесса (смена I и II фаз);
- 6) динамика общесоматического статуса пациента, выраженность и течение органный дисфункции, явлений системной воспалительной реакции.

Таблица 3.14

Рекомендованные для нутритивной поддержки витамины и микроэлементы (по А. Shenkin, 2001)

	Рекомендуемая доза для в/в введения	Оценка статуса
Цинк	3,2–6,5* мг (50–100* мкмоль)	Концентрация цинка в плазме с альбумином, С-реактив. белком
Железо	1,2* мг (20* мкмоль) + перелив. крови при необходимости	Железо клеток крови, сывороточное железо, ферритин сыворотки, острофазовые белки, гемоглобин, лейкоформула
Медь	0,3–1,3* мг (5–20* мкмоль)	Концентрация меди или церулоплазмينا, острофазные белки
Селен	30–60* мкг (0,4–0,8* мкмоль)	Концентрация селена в плазме Эритроциты Глутатионпероксидаза Глутатион в тромбоцитах
Марганец	0,2–0,3* мг (3–5* мкмоль)	Концентрация марганца в крови
Хром	10–20* мкг (0,2–0,4* мкмоль)	Концентрация хрома в плазме
Молибден	19*мкг (0,4* мкмоль)	Гипоксантин сульфит в моче
Йод	131* мкг (1* мкмоль)	ТТГ, Т4, Т3 сыворотки
Фтор	0–0,95* мг (0–50* мкмоль)	Выделение с мочой
Витамин А	1000 мкг ретинола в сутки (в виде ретинола или его пальмитата)	Концентрация ретинола в плазме и его связывающего белка
Витамин D	5 мкг в виде эргокальциферола	Кальций, фосфор, щелочная фосфатаза сыворотки, 25-дегидроксивитамин D сыворотки
Витамин Е	10мг в α-токофероловом эквиваленте	Токоферол и холестерин плазмы
Витамин К	150 мкг	Протромбиновое время Филлохинон плазмы
Витамин В <sub>1</sub>	3,0 мг	Транскетолаза эритроцитов
Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин)	3,6 мг	Глутатионредуктаза эритроцитов
Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин)	4,0мг	RBC трансаминаза
Ниацин	40мг	Урин N-метилникотинамид
Витамин В <sub>12</sub>	5,0 мкг	Сывороточный витамин В <sub>12</sub>
Фолат	400 мкг	Сывороточный фолат RBC фолат
Биотин	60 мкг	Сывороточный биотин, мочевого биотин
Витамин С (аскорб. к-та)	100 мг	Лейкоцитарный витамин С Плазматический витамин С

После расчета энергопотребностей пациента и необходимого количества макро- и микронутриентов следующей задачей нутритивной поддержки будет являться определение технологии ее проведения, то есть выбор способа доставки питательных веществ.

### 3.4. Технологии проведения нутритивной поддержки. Нутритивная поддержка в рамках концепции ускоренной послеоперационной реабилитации

По своей сути, планированием нутритивной поддержки является выбор оптимального в той или иной клинической ситуации способа доставки энергии и пластических субстанций в организм пациента. Как показывает опыт, решение именно дан-

ной задачи, вне зависимости от профиля пациента, вызывает наибольшие затруднения как у хирурга, так и у врача ОРИТ.

Безусловно, оптимальным во всех отношениях вариантом доставки питательных субстратов является обеспечение их поступления в просвет пищеварительной трубки пероральным приемом или зондовым введением: восстанавливается моторика и гемоперфузия пищеварительной трубки, поддерживается морфо-функциональная целостность ее эпителиального слоя, что препятствует развитию синдрома энтеральной недостаточности, наилучшим образом в количественном и качественном аспектах происходит абсорбция питательных веществ. Известно, что любая стрессорная реакция организма, возникающая, в том числе, и в ответ на операционную травму, сопровождается в различной степени выраженной ишемией и реперфузионным поражением стенки кишечника, что может приводить к ряду послеоперационных осложнений. Вводимое в этой ситуации энтеральное питание компенсирует энергопотребность кишечного эпителия, усиливает мезентериальный кровоток и защищает стенку кишки от реперфузионных осложнений (рис. 3.7). При длительном отсутствии энтерального питания происходит атрофия слизистой оболочки кишечника, а также атрофия ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, что играет ключевую роль в снижении защиты от транслокации микроорганизмов кишечника в портальный и системный кровотоки. Именно энтеральное питание поддерживает ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань, что становится профилактикой избыточной колонизации тонкой кишки и транслокации бактерий и эндотоксинов в портальный кровоток. Многократно доказано, что максимально раннее начало введения питательных смесей в просвет тонкой кишки во многом определяет адекватное функционирование иммунной системы организма. A. Welmann (2006), F. Bozetti (2007), J. Waters (2011) указывают, что именно раннее начало энтерального введения пищевых субстанций (1 сутки послеоперационного периода) является основным средством разрешения параза пищеварительной трубки, ранней активизации пациентов, уменьшения числа послеоперационных осложнений и сокращения длительности госпитализации. Для большинства

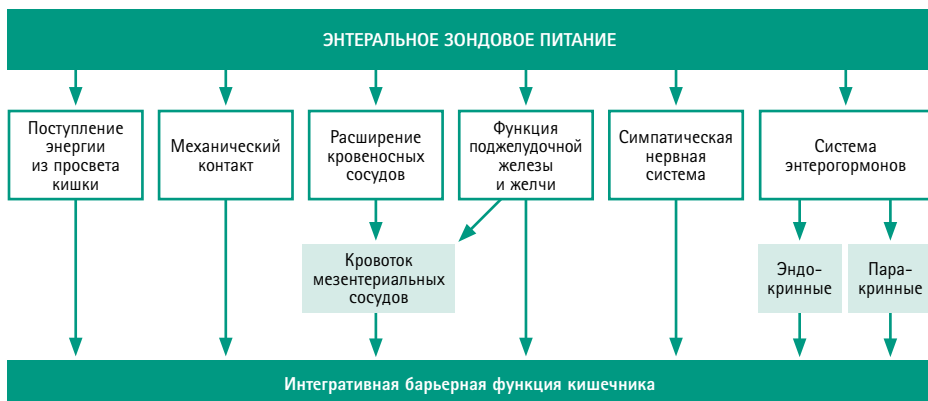


Рис. 3.7. Основные эффекты послеоперационного энтерального питания (по А. В. Лебедеву, 2012)

пациентов после операций малого и среднего объема, находящихся в удовлетворительном или среднетяжелом состоянии, для нутритивной поддержки достаточно будет использования обычного лечебного питания (лечебной диеты). В случае наличия исходной нутритивной недостаточности у данной категории пациентов нутритивная поддержка, помимо лечебного питания, будет включать в себя дополнительное питание в различных вариантах (добавление в пищу сухих питательных смесей, сипинг).

Тем не менее «некоторые хирурги кажутся неспособными позволить своим пациентам использовать созданные природой пути кормления. ... Пища и жидкости, данные через пищеварительный тракт, позволяют тканям выбрать и взять то, что они хотят, и отклонить то, что вредно или избыточно их потребностям». Так много лет назад говорил W. Ogilvie. Но еще раньше о насущной необходимости «выкармливания» больных после операции (в буквальном смысле) постоянно напоминали в своих наставлениях Н.И. Пирогов и Th. Billroth, С.И. Спасокукоцкий и С.С. Юдин, Я.Д. Витебский и Н.М. Амосов. Но сегодня, увы, забыт «завтрак Спасокукоцкого», назначавшийся когда-то уже в первое утро после операций на желудке. Забыто и то, как признанный в мире новатор кардиохирургии Г.М. Соловьев в середине 1980-х годов в учебном фильме о реабилитации после операций на сердце с АИК демонстрировал поднимающегося на ноги и принимающего пищу пациента уже к концу первых суток после имплантации двух искусственных клапанов. Тем не менее наш хирургический мир, не на шутку увлекшись новыми технологиями оперирования, как будто бы забыл об очевидной необходимости системного подхода к ведению пациента. Забыл об известной истине, указывающей, что даже технически безупречно выполненная операция совсем не гарантирует выздоровления больного (а в операциях большого объема может быть и наоборот). И вот в 1997 году патофизиолог Н. Kehlet напомнил хирургам о том, что послеоперационные «изменения функций внутренних органов опосредованы метаболическими нарушениями, вызванными хирургической травмой, и активацией нескольких каскадных систем (цитокины, система комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, оксид азота, свободные радикалы)». При этом «мультиmodalный подход к коррекции этих нарушений при ведении больных в пери- и послеоперационном периоде может сократить сроки и стоимость лечения». Странно, но хирургический мир от этих слов проснулся. И хирургическому миру это понравилось. Сложно сказать, какое слово явилось ключевым и сорвало аплодисменты: может быть, «мультиmodalный» (то есть включающий все теоретически возможные воздействия на организм), а, может быть, «сроки и стоимость лечения» (это очень вдохновляет административный ресурс здравоохранения). Так или иначе, но на рубеже веков возникла целая концепция, названная Enhanced Recovery After Surgery (дословно — «улучшенная реабилитация после операции»). Звучит правильно, красиво и загадочно. Многие умы пытались вникнуть в скрытый смысл революционной хирургической доктрины. Вникали и... растерянно удивлялись — а что, собственно, нового и ранее неизвестного нам предлагают? «Мультиmodalная реабилитация с акцентом на предоперационное информирование пациента, уменьшение ответной реакции на хирургическое вмешательство, оптимизированное купирование болевого синдрома путем продления эпидуральной анестезии, тромбо- и антибиотикопрофилактика, раннее удаление дренажей,

мобилизация и начало кормления могут уменьшить число осложнений, стоимость лечения, сроки нахождения в стационаре и выздоровления»,— продолжал убеждать хирургов в необходимости очевидного уже в 2005 году H. Kehlet. Однако, справедливости ради, можно предположить, что прогрессивность концепции ERAS основана как минимум на принципе обязательного перехода количества в качество. То есть на необходимости протокольного выполнения всех ранее хорошо известных составляющих периоперационного ведения больного. Только выполнения обязательного, интенсивного и, в итоге, менее затратного.

Одним из важнейших компонентов ERAS является так называемый fast track—протокол нутритивной поддержки, указывающий в целом на необходимость проведения после вмешательства раннего энтерального питания. Данный протокол рассматривает 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 послеоперационного периода. Рекомендации ERAS в отношении периоперационной нутритивной поддержки сводятся к следующему (по И. Е. Хатькову, В. В. Цвиркуну и др.; 2013):

- искусственное питание перед операцией показано лицам с нарушенным нутритивным статусом;
- использование периоперационного иммуномодулирующего питания должно обсуждаться, так как оно может снизить количество инфекционных осложнений после больших оперативных вмешательств;
- прекращение питья за 2 часа и приема твердой пищи за 6 часов до операции не увеличивает объем остаточной жидкости в желудке и рекомендуется для плановой хирургии;
- экстраполяция выводов исследований по большой хирургии позволяет сделать вывод, что растворы углеводов до операции должны применяться у пациентов, не страдающих сахарным диабетом;
- нет общепринятой методики профилактики послеоперационного гастростаза; рекомендован мультимодальный подход (эпидуральная анальгезия и нулевой жидкостный баланс); пероральные слабительные и жевательная резинка безопасны и могут ускорить восстановление моторики кишечника;
- искусственное питание должно использоваться избирательно у пациентов с длительным послеоперационным гастростазом;
- необходимо стремиться к нормальному естественному питанию после операции без ограничений; пациенты должны начинать осторожно, с малого количества пищи, которое постепенно увеличивается в течение 3–4 дней;
- зондовое питание должно использоваться только при наличии показаний, перентеральное питание не должно использоваться рутинно.

Сам термин «fast track» в наиболее адаптированном варианте переводится на русский язык как «путь, курс или метод, который обеспечивает более быстрое достижение результата, чем обычно». Но был ли H. Kehlet первым, кто объявил миру о необходимости раннего энтерального питания? Вопрос, естественно, риторический — всего страницей раньше в данном контексте уже упоминался ряд имен выдающихся ученых-клиницистов. Но оставим «дела давно минувших дней» и обратимся к новейшей истории.

Первый отчет о клиническом исследовании возможности раннего послеоперационного питания был опубликован в 1979 году. Группа авторов во главе с S. Sagar сравнила результаты лечения пациентов после операций на гастродуоденальной зоне, получавших с момента восстановления перистальтики элементную диету, с пациентами, получавшими традиционные «холод, голод и покой» в течение первой недели. Оказалось, что послеоперационный метаболизм у пациентов первой группы характеризовался меньшим отрицательным азотистым балансом и лучшим восполнением энергодефицита. Помимо этого, у пациентов с ранним питанием отмечалась меньшая потеря массы тела и продолжительность госпитализации была достоверно меньше.

Последующие работы по проблеме раннего послеоперационного питания относились уже к 1990-м годам. Сейчас широко известно исследование, проведенное F. Moore в 1992 году и показавшее, в противоположность традиционному тогда мнению, что раннее (менее 24 часов после операции) питание с прохождением химуса через зону анастомоза пищеварительной трубки не связано с повышением риска возникновения его несостоятельности. Напротив, данное исследование показало значительное снижение риска несостоятельности анастомозов при раннем начале питания по сравнению с поздним введением пероральной диеты после хирургического вмешательства. В том же 1992 году A. Bicker et al., проведя анализ течения реабилитации пациентов, перенесших гастрэктомию и резекцию желудка, установили, что после извлечения назогастрального зонда (при восстановлении перистальтики) одинаково безопасно назначение как жидкости, так и полужидкой пищи. Первое сравнение тотального парентерального питания с энтеральной нутритивной поддержкой провел у пациентов после ортотопической трансплантации печени C. Wicks в 1994 году. Энтеральное питание начиналось в среднем через 18 часов после окончания операции, хорошо переносилось и по своей эффективности в плане нивелирования катаболических расстройств было сопоставимо с тотальным парентеральным питанием. Автор не выявил преимуществ того или иного метода, кроме принципиально более низкой стоимости проведения энтеральной нутритивной поддержки. R. Beier-Holgersen et al. (1996) показал в ходе плацебо-контролируемого исследования, что после абдоминальных операций большого объема проведение зондового энтерального питания с началом в первые сутки сопровождалось двукратным снижением числа послеоперационных инфекционных осложнений. В 1997 году S. Hochwald в ходе анализа динамики биохимических показателей доказал, что после гастрэктомий энтеральное питание по сравнению только с инфузией жидкости в течение первых пяти суток сопровождается снижением окисления липидов и уровня белкового катаболизма со стабилизацией азотистого баланса, что весьма важно для онкологических больных, исходно находящихся в катаболическом статусе. Добавление к энтеральному питанию, проводимому в течение первых пяти суток, аргинина,



омега-3 жирных кислот и нуклеотидов по данным M. Heslin et al. (1997) обусловило на фоне лучшей компенсации энергетических и пластических потребностей достоверное снижение частоты раневой инфекции и меньшую суммарную стоимость лечения. В том же году L. Gianotti и M. Braga были опубликованы результаты сравнения эффективности в группах пациентов с энтеральной иммунонутритивной поддержкой со стандартным энтеральным и полным парентеральным питанием после панкреатодуоденальных резекций и гастрэктомий. Было показано что инфекционные осложнения имели место у 15, 23 и 28% пациентов соответственно. С аналогичной достоверностью различалась и длительность госпитализации пациентов в группах с различным питанием. Сходные данные, проведя исследование похожего дизайна, получили F. Bozetti et al. (2001).

Интересный материал о возможности проведения раннего перорального питания и его влияния на восстановление моторной функции после плановых колоректальных и абдоминальных сосудистых вмешательств получили I. Han-Geurts et al. (2007). Сравнивались пациенты, возвращавшиеся к пероральной диете на 4–5 день, и пациенты, начинавшие получать пероральное питание с конца первых суток послеоперационного периода. Оказалось, что частота повторной постановки назогастрального зонда (тошнота, рвота) в течение первых 4 суток достоверно не различалась. Аналогичным являлось и время восстановления перистальтики. Единственное, в чем было выявлено отличие — в возможности начала собственно перорального приема пищи: вторые сутки при раннем питании, пятые сутки — при стандартном режиме. H. Kamei (2005) на основании анализа течения послеоперационного периода у пациентов, перенесших гастрэктомию и получавших раннее пероральное питание или полное парентеральное питание, приходит к заключению о том, что современные технологии анастомозирования делают возможным ранний пероральный прием питательных субстанций, сопровождающийся снижением длительности и стоимости пребывания в стационаре. Следует заметить, что ESPEN, в целом поддерживая в своих рекомендациях (2006) идею раннего энтерального питания после операций на верхних отделах пищеварительного тракта, все же достаточно твердо стоит на позиции необходимости проведения зондового питания дистальнее анастомозов при невозможности обеспечения пероральным приемом более 60% нутритивных потребностей в течение десяти или более суток послеоперационного периода.

Совершенно неслучайно, что наибольшего развития концепция fast track нутритивной поддержки получила в плановой колоректальной хирургии. U. Gustafsson (2012), представляя «Руководство по периоперационному ведению в плановой хирургии толстой кишки: концепция ERAS», указывает на необходимость дифференцировки всех пациентов в зависимости от исходного нутритивного статуса. При отсутствии явлений недостаточности питания, что имеет место у большинства пациентов, достаточным является прием обычной пищи и до, и после операции. Показания к проведению специальной нутритивной поддержки в пред- и послеоперационном периоде возникают при выявленной недостаточности питания. Как минимум, назначается глюкоза перед операцией и энтеральное питание смесями после нее. При выраженной недостаточности питания показан 7–10-суточный курс нутритивной поддержки энтеральным/парентеральным введением питательных субстратов. После операции больному можно разрешать пить после пробуждения и в тот же день следует назначить лечеб-

ную диету. По мнению автора, иммунонутритивная поддержка имеет позитивное, но не принципиальное значение.

В отличие от абдоминальной хирургии, где раннее пероральное питание по-прежнему вызывает немало вопросов, в торакальной хирургии разногласий в плане необходимости раннего кормления пациентов, как правило, не возникает. Так, например, J. Das-Neves-Prereira et al. (2009), указывают, что пероральное питание после лобэктомии или пульмонэктомии начинается как стандарт через час после экстубации, а выписка в 80–90% случаев производится на вторые сутки послеоперационного периода. Аналогичные данные по возможности получения перорального питания на первые сутки после кардиохирургических вмешательств приводит F. Zhu (2012).

Говоря о послеоперационной поддержке, не следует обходить вниманием и необходимость коррекции нутритивного статуса у пациентов перед плановыми оперативными вмешательствами. Еще в 1994 году J. McWhirter отметил, что даже в развитых и социально благополучных государствах не менее чем у 25% пациентов при поступлении в хирургическую клинику выявляется недостаточность питания. При этом связь предоперационной недостаточности питания и развития послеоперационных осложнений является в настоящее время абсолютно доказанной. В 1980–х—начале 1990–х годов с целью интенсивной предоперационной коррекции недостаточности питания достаточно широко проводили парентеральную нутритивную поддержку. M. Meguid (1988) и R. Ballantone (1988) приводили веские аргументы в пользу того, что использование полного парентерального питания в течение 5–10 дней (30–35 ккал/кг/день и 0,16–0,20 г азота/кг/день) перед обширной абдоминальной хирургической операцией у пациентов с недостаточным питанием достоверно сокращает суммарную частоту послеоперационных осложнений. В 2006 году J. Wu опубликовал отчет о проспективном исследовании двух вариантов предоперационной нутритивной поддержки, включавшем 468 пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований пищеварительного тракта. Одна группа пациентов получала стандартное лечебное питание, пациентам другой группы проводилась целенаправленная энтеральная и парентеральная нутритивная поддержка в течение 5–10 суток до операции. Непосредственные результаты оперативного лечения были принципиально различными: частота послеоперационных летальных исходов была в 3 раза выше, а частота всех послеоперационных осложнений была в 2 раза выше в группе пациентов, не получавших предоперационную нутритивную поддержку. И в том же 2006 году A. Weimann et al. были максимально конкретизированы показания к проведению предоперационной нутритивной поддержки, впоследствии поддержанные и ESPEN (2006).

1. У пациента верифицирована тяжелая недостаточность питания с наличием:
  - потери массы тела > 10–15% за последние 8 месяцев,
  - ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>,
  - величины общей субъективной оценки (SGA) степени С,
  - уровня сывороточного альбумина ниже 30 г/л.
2. Планируется оперативное вмешательство большого объема.
3. Операция проводится по поводу онкопроцесса и является составной частью комбинированного лечения.

Можно заметить, что в ряде случаев рекомендации ERAS и ESPEN входят в некоторый диссонанс. Так, в 2013 году группой авторов во главе с K. Lassen были опубликованы очередные рекомендации ERAS, в которых утверждалось, что предоперационная энтеральная нутритивная поддержка в качестве стандартного компонента ведения пациента не имеет показаний. В этих же рекомендациях отмечалось также, что, «несмотря на низкий уровень доказательности, энтеральное питание до операции может быть назначено пациентам с нутритивной недостаточностью» (все-таки здравый смысл даже за «уровнем доказательности» до конца скрыть не просто — авт.). Рекомендации ESPEN (2009), напротив, достаточно жестко требуют проведения предоперационной коррекции нутритивного статуса у пациентов с недостаточностью питания или высоким риском ее возникновения в течение 10–14 суток с откладыванием оперативного вмешательства на необходимый срок подготовки. Критерии «недостаточности питания или высокого риска ее возникновения» — потеря массы тела, индекс массы тела ниже допустимой величины, степень С по SGA, низкий уровень альбумина — были приведены выше. Тем не менее, ERAS и ESPEN в вопросе предоперационной нутритивной поддержки сходятся в том, что подготовку «на всякий случай» у пациентов без нарушений питания и высокого риска их возникновения проводить не следует. При наличии показаний и при отсутствии абсолютных противопоказаний со стороны пищеварительного тракта к проведению энтеральной нутритивной поддержки от парентерального введения нутритивных субстанций следует воздержаться, отдав предпочтение пероральному их приему.

Для большинства больных нет необходимости в голодании, начиная с вечера накануне операции.

У больных с повышенным риском, обусловленным нарушением питания, перед обширным оперативным вмешательством следует использовать искусственное питание в течение 10–14 дней, даже при необходимости из-за этого отложить операцию.

Констатация повышенного риска, обусловленного нарушением питания, основывается на выявлении хотя бы одного из следующих критериев: потеря на протяжении последних 6 месяцев массы тела > 10–15%, индекс массы тела < 18,5 кг/м<sup>2</sup>, степень С, выявляемая при анализе по шкале Subjective Global Assessment, концентрация альбумина в сыворотке крови < 30 г/л (при отсутствии данных за нарушение функции печени и почек).

Следует немедленно начать искусственное питание (по возможности энтеральным путем):

- при допущении, что в периоперационном периоде пациент не способен будет принимать пищу более 7 дней, даже при отсутствии явных признаков недостатка питания,
- у пациентов, которые более 10 дней не смогут перорально принимать пищу в объеме более 60% от рекомендованной нормы поступления энергии.

Следует рассмотреть вопрос о комбинации энтерального питания с парентеральным, когда есть

показание для искусственного питания, а потребность в энергии только энтеральным путем обеспечена быть не может (< 60% от общей потребности в энергии).

Следует отдать предпочтение энтеральному питанию, за исключением следующих противопоказаний: кишечная непроходимость, тяжелый шок, ишемия кишечника.

Пациентов, у которых потребность в энергии не покрывается за счет обычного питания, в предоперационном периоде следует мотивировать к дополнительному пероральному приему препаратов для искусственного питания.

Лучше всего предоперационное энтеральное питание использовать еще до госпитализации.

Готовящиеся к оперативному вмешательству пациенты, у которых не выявляется конкретного фактора риска аспирации желудочного содержимого, могут продолжать пить прозрачную жидкость вплоть до 2 ч до начала наркоза. Твердую пищу разрешается принимать до 6 часов до наркоза.

У большинства больных, готовящихся к операции, в предоперационном периоде (перед сном накануне операции и за 2 ч до операции) следует использовать нагрузочную дозу углеводов.

*Рекомендации ESPEN по энтеральному питанию в хирургии (2006)*

Для большинства пациентов воздержание от приема пищи и жидкости с полуночи перед операцией не является обязательным.

Проведение парентерального питания в предоперационном периоде показано пациентам, имеющим недостаточность питания тяжелой степени, которые не могут адекватно питаться пероральным или энтеральным путем.

Для большинства пациентов рекомендуется пероральный прием определенного количества угле-

водов в предоперационном периоде. В редких случаях, когда пациент по каким-либо причинам в предоперационном периоде не может принимать пищу и ему не разрешается пить, углеводы могут быть введены внутривенно.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в хирургии (2009)*

Следует заметить, что под средством предоперационной коррекции или раннего начала перорального приема пищевых субстанций (по крайней мере в абдоминальной хирургии) подразумеваются отнюдь не блюда из ресторанного меню. В то же время полная их противоположность — традиционные перепелиные яйца и куриные бульоны «третьей варки из дома» — приемлемыми для раннего послеоперационного кормления могут быть признаны, извините, только «по бедности». В настоящее время для клинического применения доступны специализированные высококалорийные, высокобелковые, полностью сбалансированные по всем нутриентам жидкие смеси специально для перорального приема пациентом, такие как Нутрикомп Дринк Плюс. Эти смеси применяются для предупреждения недостаточности питания в предоперационном периоде, его нарушениях после операции, при высоких потребностях в энергии или ограничении объема вводимой жидкости, для дополнительного энтерального питания методом сипинга, наконец, в качестве единственного источника питания.

ERAS, закрепившись в Европе, постепенно распространяет свое влияние и на восток. Однако, несмотря на принятие безусловно позитивного вектора концепции ERAS, у практикующих отечественных хирургов иногда создается впечатление о наличии в ней значительной доли теоретизирования или же о случайном и, очевидно, непреднамеренном доведении некоторых рекомендаций до абсурда. Очень сомнительны, по крайней мере на сегодняшний день, возможность подачи пациента на операционный стол сытым и без назогастрального зонда, отказ от предоперационной подготовки толстой кишки, равно как и отказ от установки дренажей. «Страшно далеки были они от народа», — писал (безусловно не в этой связи) один известный исторический персонаж. Сложно себе представить, как недавно экстубированному пациенту после обширных операций на пищеварительном тракте (гастрэктомии или гастропанкреатодуоденальной резекции) можно назначить, согласно концепции ERAS, пероральный прием жидких питательных смесей в объеме, полностью покрывающем потребности в энергии и белке (около двух литров), а вечером того же дня — обычный диетический стол. F. Bozzetti (2013) прямо пишет о том, что основа диссонанса между позицией ESPEN и ERAS в отношении раннего перорального питания заключается всего лишь в том, что ESPEN «осознает, что большинство пациентов не в состоянии принять необходимое количество нутриентов в послеоперационном периоде перорально». A. Gerritsen (2013), M. Braga (2014) также отмечают несоответствие планируемой и фактической компенсации послеоперационной нутритивной

недостаточности при раннем пероральном питании пациентов после вмешательства на верхнем сегменте пищеварительной трубки.

Очевидно, что концепция ERAS и ее неперемнная составляющая — периоперационная нутритивная поддержка — при всей ее позитивности не должна восприниматься как некая догма или новомодная западная тенденция, требующая толерантного «нахождения в тренде». ERAS — не более чем стратегическое направление в периоперационном ведении пациента совместно хирургом и реаниматологом, основанное на отказе от химер традиционной схоластики («холод, голод и покой») в пользу концепций здравого смысла и патофизиологической обоснованности.

Нам представляется совершенно справедливым утверждение J. Drover et al. (2010) о целесообразности дифференцированного отношения к различным категориям пациентов в плане выбора способов послеоперационной нутритивной поддержки. Так, несмотря на всю привлекательность fast track, на практике совершенно иначе обстоит дело с пациентами, находящимися в тяжелом состоянии вследствие крайней травматичности оперативного вмешательства (большой объем операции, тяжелая кровопотеря) и (или) тяжести исходной патологии. У большой группы данных пациентов в ближайшие часы после операции вообще выявляются жесткие противопоказания к проведению любого варианта нутритивной поддержки. Следующим серьезным препятствием в реализации красивой мечты о быстром питании и выписке пациента являются нарушения моторно-эвакуаторной и, не исключено, абсорбционной функции пищеварительной трубки при уже имеющемся состоянии гиперметаболизма, требующие незамедлительной интенсивной нутритивной поддержки с большим калоражем и высоким содержанием белка в питательных субстанциях. Поэтому в первые часы и сутки послеоперационного периода основой нутритивной поддержки будет проведение парентерального питания либо в модульном варианте, либо системами «всё в одном», такими как, например, Нутрифлекс липид или Нутрифлекс с возможным дополнением последней иммунонутритивным компонентом в виде жировой эмульсии Липоплюс с целью контроля за течением системной воспалительной реакции. При появлении первых перистальтических волн, регистрируемых на УЗИ, целесообразно начать энтеральное введение сбалансированных смесей. Поскольку данные пациенты весьма нередко не в состоянии самостоятельно принимать пищу (продленная ИВЛ, отсутствие сознания), применяется зондовое питание смесями типа Нутрикомп (Стандарт, Гепа, Файбер, Диабет, Иммунный) Ликвид с последующим переходом на пероральный прием смесей типа Нутрикомп Дринк Плюс. При любом техническом способе введение энтеральной смеси начинают со скорости 10—25—50 мл/час (в зависимости от степени нарушения моторной функции пищеварительной трубки) в первые сутки. Каждые последующие сутки скорость введения увеличивают на 25 мл/час. При этом максимальный темп подачи смеси не должен составлять более чем 125 мл/ч. Введение нужно осуществлять в течение 18–20 часов в течение суток с обязательным последующим перерывом (см. раздел 4.1).

С учетом представленной выше скорости зондовой инфузии питательных смесей нетрудно подсчитать, что максимально возможный калораж энтерального питания, введенного в первые сутки (стандартная энергоемкость смеси — 1 ккал/мл), составляет 1000 ккал, во вторые сутки — 1500 ккал, в третьи сутки максимально возможный кало-

раж энтерального питания составит 2000 ккал. В этой связи становится очевидным, что только проведением энтерального питания потребности организма, находящегося в стрессовом состоянии, в энергии (а также в белке и жидкости) удовлетворить невозможно. Для адекватного возмещения дефицита энергоносителей и субстратов пластических процессов наряду с энтеральным питанием необходимо проведение парентеральной нутритивной поддержки.

В общем случае показанием для назначения полного или частичного парентерального питания является или отсутствие возможности применения энтерального питания, или его неадекватность потребностям пациента. На наш взгляд, совершенно неудивительно, что ситуации, когда пероральный прием или энтеральное введение питательных субстратов оказывается крайне затруднительным или вообще невозможным, встречаются наиболее часто именно у хирургических пациентов.

В раннем периоде после оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта следует начать обычное питание или энтеральное питание.

У большинства пациентов, перенесших резекцию толстого кишечника, в течение нескольких часов после операции могут быть начаты пероральные поступления, в том числе прозрачной жидкости. Тем не менее, следует учесть индивидуальную переносимость пероральных поступлений и характер выполненного оперативного вмешательства.

В случае невозможности начала раннего перорального питания следует использовать зондовое питание, особенно у пациентов:

- перенесших крупные операции на голове и шее или операции по поводу опухолей органов желудочно-кишечного тракта,
- с тяжелой травмой,

- с четкими проявлениями недостатка питания на момент выполнения оперативного вмешательства,
- с неадекватным (<60%) пероральным поступлением дольше 10 последующих дней.

При наличии показаний следует начать зондовое питание в течение 24 ч после операции.

Зондовое питание следует начать с малой скорости (например, 10—максимум 20 мл/час) в связи со сниженной переносимостью питания кишечника.

Достижение необходимого уровня поступления питательных веществ может занять интервал времени в 5–7 дней, что не рассматривается как фактор, ведущий к осложнениям.

*Рекомендации ESPEN по энтеральному питанию в хирургии (2006)*

Проведение парентерального питания в послеоперационном периоде оказывает положительное влияние на состояние пациентов, имеющих недостаточность питания, которым невозможно проводить энтеральное питание, или которые плохо его переносят.

Проведение парентерального питания в послеоперационном периоде оказывает положительное влияние на состояние пациентов, у которых возникают нарушения функции желудочно-кишечного тракта и которые не смогут получать и усваивать пероральное/энтеральное питание в адекватном количестве в течение, по крайней мере, 7 дней.

Предпочтительным методом нутритивной поддержки у пациентов, нуждающихся в послеоперационном искусственном питании, является энтеральное питание или энтеральное питание, проводимое в сочетании с дополнительным парентеральным питанием.

Рассматривать вопрос о проведении энтерального питания в сочетании с парентеральным следует у тех пациентов, у кого имеются показания к проведению нутритивной поддержки и у которых более 60% потребности в энергии не может быть удовлетворено энтеральным путем, например, при наличии кишечного свища с высоким объемом потерь или при доброкачественных или злокачественных заболеваниях, обуславливающих частичную обструкцию желудочно-кишечного тракта и не допускающих проведение энтерального питания.

Парентеральное питание позволяет сохранить жизнь пациентам с недостаточностью желудочно-кишечного тракта, сохраняющейся в течение длительного времени.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в хирургии (2009)*

К абсолютным противопоказаниям для проведения энтерального (перорального) питания относятся механическая обструкция пищеварительной трубки на любом уровне, парез пищеварительного тракта с динамической кишечной непроходимостью, полная неспособность к абсорбции тонкой кишкой питательных веществ — синдром мальабсорбции (такая ситуация в хирургической практике наиболее часто развивается после обширных резекций кишечника). К относительным противопоказаниям для проведения энтерального питания принято относить наличие динамической кишечной непроходимости, высокого тонкокишечного свища, нарушения мезентериального кровообращения, синдрома короткой кишки, выраженных абдоминальных болей, рвоты и диареи на фоне введения энтеральных смесей. В случае, когда пероральный прием или энтеральное введение питательных смесей возможны, как указывалось выше, они далеко не всегда способны полностью компенсировать имеющиеся потребности в энергии и пластических субстанциях: объем смеси, который может быть абсорбирован в кишечнике (например, в первые дни после восстановления перистальтики) весьма лимитирован, а бесконечное повышение концентрации и, следовательно, осмолярности питательной смеси невозможно. Очевидно, что 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. 3.15).

Таблица 3.15

**Показания для проведения парентерального питания в хирургической клинике (по P. Calder et al., 2010, с изменениями).**

Парентеральное питание как дополнение к энтеральной нутритивной поддержке	Парентеральное питание как единственный вариант нутритивной поддержки
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Энтеральное питание недостаточно для должного энергообеспечения</li> <li>▪ Нарушение моторики пищеварительной трубки (в т. ч. разрешающийся послеоперационный парез, острый панкреатит)</li> <li>▪ Гипоальбуминемия (&lt;30 г/л) и гипопроteinемия (&lt;60 г/л) на фоне проводимого адекватного энтерального питания</li> <li>▪ Низкие тонкокишечные свищи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Непереносимость энтерального питания</li> <li>▪ Отсутствие значительного участка тонкой кишки (как следствие резекции)</li> <li>▪ Состояния с предсуществующей недостаточной абсорбцией в кишечнике (в т. ч. воспалительные заболевания кишечника, обструкция пищеварительной трубки, неукротимая рвота, тяжелая диарея, динамическая кишечная непроходимость)</li> <li>▪ Высокие тонкокишечные свищи с выделением более 1000 мл/сут</li> </ul>

Согласно формальному определению, парентеральное питание — это способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. Бесспорным преимуществом парентерального питания является возможность избирательного обеспечения организма необходимыми нутриентами и восполнения белково-энергетического дефицита даже при наличии органических или функциональных нарушений деятельности ЖКТ. Парентеральное питание может быть дополнительным (частичным), когда оно применяется в сочетании с зондовым или оральным энтеральным, и полным, когда все нутриенты вводятся только внутривенно.

Современные технологии полного парентерального питания позволяют скорректировать гиперметаболическую реакцию организма на стресс, полностью устранить или значительно сократить проявления недостаточности питания, обусловленные травмой, хирургическим вмешательством или заболеванием. С этих позиций парентеральное питание можно рассматривать как метод выбора коррекции метаболических нарушений при тяжелых заболеваниях. Последние разработки в области парентеральной нутритивной поддержки позволяют широко использовать этот метод не только для коррекции питательной недостаточности при функциональных нарушениях ЖКТ, кахексии, но и для длительной поддержки питательного статуса у больных с поражениями головного мозга (кома, кровоизлияния), соматическими, онкологическими, психическими или инфекционными заболеваниями, а также у получающих противоопухолевую химио- и лучевую терапию.

Тем не менее, всеобщее увлечение практикой полного парентерального питания в конце 1990-х годов показало, что данный вариант нутритивной поддержки, несмотря на свою высокую технологичность и появление все новых и новых препаратов, а priori не всегда полностью эффективен и безопасен хотя бы потому, что питательные субстанции минуют пищеварительную трубку. В настоящее время принято считать, что энтеральное и парентеральное питание являются не альтернативными, а взаимодополняющими методами и противопоставление их друг другу лишено всякого смысла. От клинициста требуется подчас граничащее с искусством умение определять тонкий баланс в приоритете той или иной методики у конкретного больного в конкретный момент времени. Принципиальный алгоритм выбора технологии доставки в организм пациента питательных субстанций как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде представлен на рис. 3.8.

Согласно структуре алгоритма на первом его этапе проводится оценка возможности естественного приема пищи пациентом — пациент в сознании, глотание не нарушено, нет застоя в желудке, имеется перистальтика, отходят газы. В случае если естественный прием пищи возможен, назначается лечебное питание согласно рациону той или иной диеты. Одновременно, с учетом фактически употребляемой пациентом пищи (в пересчете на калории и белок), оценивается обеспечение диеты энергопотребностей пациента и наличие риска развития нутритивной недостаточности. Если такого риска нет и лечебная диета адекватна потребностям пациента, данный вид нутритивной поддержки признается достаточным. В случае наличия риска развития нутритивной недостаточности при несоответствии потребляемых субстанций потребностям или при уже имеющейся нутритивной недостаточности лечебное питание дополняется введением в пищу гиперкалорических и гипернитрогенных смесей или в виде готового напитка (сипинг). В дальнейшем проводится коррекция диеты и дополнительного питания по калоражу и содержанию белка сообразно динамике нутритивного статуса пациента.

В случае если естественный прием пищи невозможен, решается вопрос о выборе метода искусственного питания. Основой выбора метода искусственного питания является оценка адекватности функционирования пищеварительного тракта. При сохраненной (восстановленной) моторно-эвакуаторной функции, при достаточном всасывании нутриентов (сброс по зонду отсутствует или составляет не более 20% от введенного объема) пациенту назначается зондовое энтеральное питание через назогастральный или назоинтестинальный зонды, через гастро- или энтеростому (см. ниже). В процессе



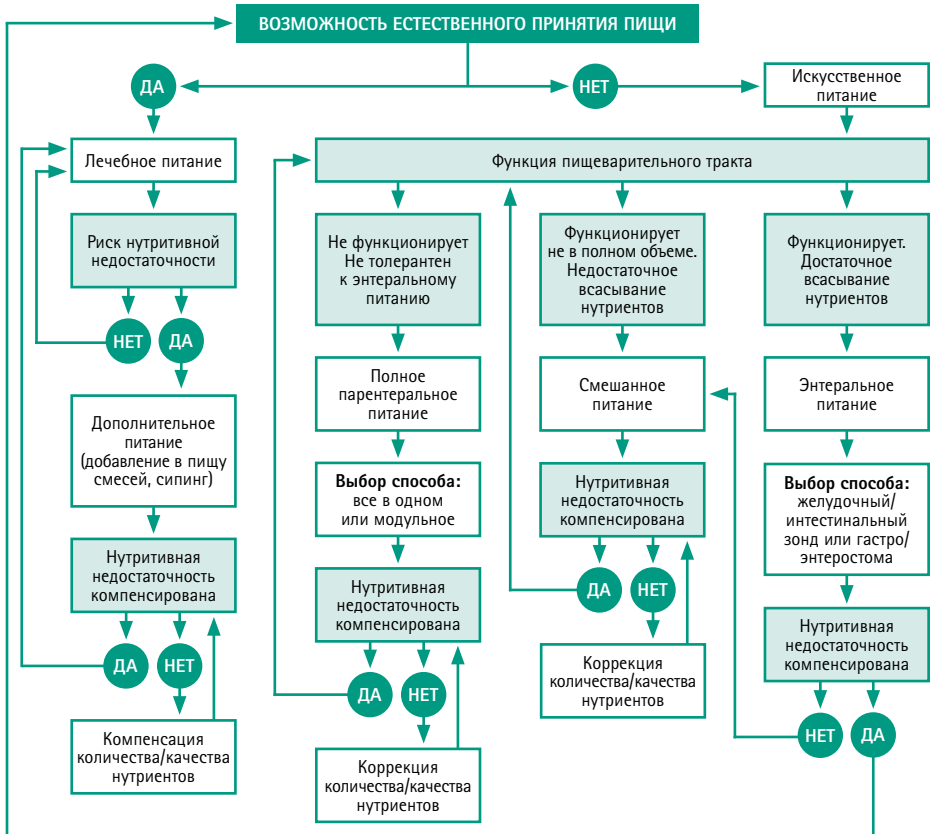


Рис. 3.8. Алгоритм выбора технологии нутритивной поддержки

проведения энтерального зондового питания оценивается динамика нутритивного статуса пациента. В случае адекватности проводимого энтерального питания энергетическим и белковым потребностям пациента, энтеральное питание проводится в моноварианте вплоть до восстановления способности пациента к естественному приему пищи. В случае недостаточности энтерального питания по калоражу и (или) вводимому белку, переходят на смешанное энтерально-парентеральное питание.

При невозможности использования пищеварительного тракта для введения пищевых субстанций (стойкий парез пищеварительной трубки, наличие механической обструкции пищеварительной трубки, дуоденальный или высокий тонкокишечный свищи, нарушение всасывания нутриентов в кишечнике — синдром короткой кишки, непереносимость нутриентов энтеральных смесей) пациенту назначают полное парентеральное питание. Использование технологии модульного парентерального питания или технологии «всё в одном» диктуется наличием индивидуальных потребностей пациента, например, в определенных аминокислотах или иммунонутриентах. На основании

оценки нутритивного статуса пациента в динамике проводится коррекция вводимой дозы препаратов для парентерального питания или их замена. В процессе проведения полного парентерального питания проводится перманентная оценка функции пищеварительного тракта с тем, чтобы при первой же возможности (появление перистальтики, уменьшение сброса кишечного и желудочного содержимого по зонду, усвоение малых объемов энтеральной смеси) перевести пациента с полного парентерального на смешанное энтерально-парентеральное питание.

Смешанное питание представляет собой введение в пищеварительную трубку ограниченного объема энтеральной питательной смеси с параллельным проведением парентерального питания. В данной ситуации парентеральное питание, с одной стороны, дополняет недостающее в условиях ограниченного объема энтеральной смеси количество энергии и белка. С другой стороны, само энтеральное питание уменьшает необходимую дозу парентеральных препаратов, являясь своего рода мерой профилактики возникновения у пациента метаболической перегрузки. Смешанное энтерально-парентеральное питание проводится (естественно, с обоснованной динамикой нутритивного статуса количественно-качественной коррекцией вводимых нутриентов) при постоянном контроле восстановления функции пищеварительного тракта. Постепенно, сообразно с возможностью усвоения кишечником питательных субстанций, увеличивают количество вводимой энтеральной смеси вплоть до перехода на энтеральное питание без парентерального компонента.

Представленный алгоритм демонстрирует основной тренд нутритивной поддержки, принятый в настоящее время, — акцент на максимально эффективном использовании пищеварительной системы пациента до и после оперативного вмешательства. При этом парентеральное питание расценивается нередко как вынужденная мера, необходимая лишь до момента восстановления функций пищеварительного тракта, адекватного для восполнения нутритивных потребностей пациента. В последующих разделах будут отдельно представлены различные технологии нутритивной поддержки — лечебное и дополнительное питание, а также искусственное — энтеральное и парентеральное — питание.

### 3.5. Лечебное и дополнительное питание

Лечебное питание (диетотерапия) является важной составляющей всего комплекса предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных. Давно доказано, что правильная диетотерапия до и после операций способствует снижению частоты осложнений и более эффективной реабилитации пациентов. Принципиальное отличие лечебного питания от средиземноморской, китайской или узбекской кухни заключается в том, что диетотерапия при построении рациона учитывает патогенез, динамику развития основного заболевания и изменения в пищеварительном тракте, закономерно возникающие в послеоперационном периоде. В идеале диетотерапия является таким же лечебным средством, как и назначение лекарственных препаратов, при этом как минимум повышая эффективность других терапевтических факторов.

Объективная сложность подбора правильной диетотерапии заключается в том, что, с одной стороны, пациенту необходима физиологически полноценная диета с высоким содержанием энергии, белка, нормальным содержанием сложных углеводов при резком ограничении легкоусвояемых углеводов, с нормальным содержанием жира. С другой стороны, лимитирующим фактором применения тех или иных привычных здоровому человеку продуктов является необходимость ограничения механических и химических раздражителей слизистой оболочки пищевода, желудка и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта, максимальное ограничение азотистых экстрактивных веществ, тугоплавких жиров, продуктов расщепления жира, получающихся при жарении, полное исключение сильных стимуляторов желчеотделения, секреции поджелудочной железы и кишечных желез, ограничение употребления поваренной соли. Закономерен в этой связи вопрос: а стоит ли заниматься гастрономическими эквилибрами в поисках индивидуальных диет, не проще ли перевести пациента в стационаре на сбалансированные смеси для сипинга или сразу же на энтеральные смеси? Нет, не стоит. И на это существуют две объективные причины. Первая заключается в создании естественным питанием нормального психологического фона у пациента, что является основополагающим средством профилактики предоперационных фобий и послеоперационных депрессивных расстройств. Многие хирурги отмечают, что основные пожелания больных в послеоперационном периоде сводятся, как это ни странно на первый взгляд, к еде, а конкретно — к определенным блюдам. При этом наступление выздоровления зачастую ассоциируется у пациентов именно с возможностью вкушения (именно — вкушения) этих блюд. В данном контексте весьма к месту окажется высказывание хирурга уже ушедшего поколения прошлого века — М. Ravich: «В большинстве состояний те пищевые продукты, которые нравятся пациентам, могут быть съедены, а те, которые нет, не должны быть съедены». По нашим наблюдениям, ничто не вызывает такой дисфории и недовольства больных, как жесткий запрет на употребление тех или иных блюд. Доступные к применению жидкие сбалансированные смеси, имеющие на сегодняшний день, к счастью, помимо ванильного и другие фруктовые запахи и вкусы, поначалу вызывают у больного даже удовольствие. Однако не проходит и двух — трех дней, как пациенты наотрез отказываются принимать средства для сипинга или, тем более, принимать *per os* энтеральное питание и в ответ на наше недоумение (ведь это же вкусно!) рекомендуют лечащему врачу позавтракать, пообедать и поужинать ЭТИМ. И в то же время, как загораются глаза больного, когда мы наконец разрешаем ему съесть совсем немного селедочки! Увы, смесей со вкусом борща, ухи или лагмана еще не придумано. В конечном счете мы имеем объективный факт — недостаточно эффективную нутритивную поддержку пациента. Вторая причина необходимости лечебного питания сугубо тривиальна и заключается в его экономической целесообразности. Если только блюда в буфет ваших отделений не доставляются от поваров *Maxim's*, стоимость диетотерапии всегда будет принципиально меньше стоимости нутритивной поддержки сбалансированными смесями.

Специалисты по диетологии указывают, что влияние диетотерапии на организм больного определяется качественным и количественным составом пищи (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные вещества, микроэлементы и др.), ее калорийностью, физическими свойствами (объем, температура, консистенция), режимом питания (часы

приема, распределение пищи в течение дня, частота приемов), а также лечебным действием отдельных продуктов. По сей день при подборе того или иного варианта лечебного питания в большинстве лечебных учреждений России используется номерная система диет, много десятилетий назад предложенная М.И. Певзнером, которые иначе именуются диетическими (лечебными) столами. Номерная система диет при определенной унификации все же обеспечивает индивидуальное лечебное питание людей с различными хирургическими заболеваниями в пред- и послеоперационном периоде.

Очевидно, что проведение лечебного питания возможно при восстановлении функции пищеварительного тракта до такой степени, что у больного отчетливо выслушивается перистальтика, отходят газы, отсутствует застой в желудке. При этом больной в сознании и способен самостоятельно проглатывать пищу. Заметим, что распространенное ранее введение жидких и полужидких компонентов лечебных диет через назогастральный или назоинтестинальный зонд, на сегодняшний день, при наличии сбалансированных смесей для энтерального питания, как минимум потеряло свою актуальность.

Лечебное питание после операции начинается с так называемого «нулевого стола» или **диеты № 0**. Данная диета имеет три варианта — А, Б и В. Диета № 0-А имеет калорийность не более 780 ккал и назначается обычно на 2–3 дня. Больной употребляет жидкие и желеобразные блюда, которые быстро и легко усваиваются. Режим питания — через каждые 2–2,5 ч. малыми порциями. Рекомендуются слабый обезжиренный мясной бульон, негустые кисели, фруктово-желе. Запрещено использовать плотные и пюреобразные продукты, молоко, газированные напитки. После диеты № 0-А на 3–4 дня назначают диету № 0-Б. В рацион добавляют жидкие каши из манной, рисовой или гречневой крупы, сваренной на воде с добавлением молока. Также можно есть паровой белковый омлет, яйца всмятку, слизистый суп на обезжиренном бульоне, паровое суфле из мяса. При этой диете возможно использование нежирных сливок, ягодных муссов и не кислых желе. Разовый объем пищи ограничен 360–380 граммами, количество приемов пищи — 6 раз в день, суточная калорийность при этом не превышает 1600 ккал. Дальнейшее расширение лечебного питания обеспечивается диетой № 0-В, которая, обладая калоражем уже в 2200 ккал, кроме супов-пюре, включает блюда из протертого отварного мяса, курятины и нежирной рыбы; пюре из овощей; жидкие молочные каши, протертый творог со сливками, кефир; печеные яблоки и белые сухарики (не более 90–100 г в день). Данная послеоперационная диета по мере объективного улучшения состояния пациентов является переходом к более полноценному рациону, который обеспечивается в стационаре или уже в реабилитационном центре применением различных лечебных диет (столов). Наиболее распространенными послеоперационными диетами в клинике общей хирургии являются столы № 1 и № 5.

**Диета №1 после операции** во многом повторяет режим диеты № 0-В, но обладает более высокой суточной калорийностью — **2800–3000 ккал/сут.** Режим питания — 5–6 раз в день. Диета существует в двух вариантах — протертом и не протертом.

При любых вариантах диеты №1 после операции из рациона исключают мясные и рыбные бульоны, жирное мясо, птицу и рыбу, грибные и крепкие овощные отвары, любой свежий хлеб и сдобную выпечку, все соленья, копчености, консервы, острые соусы и приправы; исключены также пшеничная, ячневая, перловая и кукурузная каши, блюда из бобовых, кислые молочные продукты, острый сыр и яйца — жареные и вареные вкрутую, белокачанная капуста, редька и редис, огурцы и лук, а также шпинат и щавель. Богатые клетчаткой, а также кислые фрукты, шоколад, черный кофе и газированные напитки диета №1 после операции тоже исключает. При диете № 1 допускается употребление вареной (или приготовленной на пару) пищи в сильно измельченном виде — супы из протертых овощей и разваренных круп и супы-пюре из предварительно сваренного мяса. Соблюдение диеты № 1 после операции допускает употребление сладких фруктов и ягод в виде пюре, мусса и желе, а из напитков — чая, киселя и компота. Через две — три недели диета расширяется включением в рацион мясного и рыбного бульона для активизации деятельности пищеварительной системы.

**Диета № 5 после операции** — это основная лечебная диета после операции на печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе. Данная диета предусматривает дробное питание до 5–6 раз в сутки при обеспечении пациента калоражем в **2500 ккал/сут**, имея в своем составе по 80 граммов белков и жиров, 350–400 граммов углеводов. В течение суток необходимо выпивать не менее 1,5 л воды. Данная щадящая диета после операции допускает употреблять 10 граммов сливочного и 30 граммов растительного масла в день, не более 35 граммов сахара и до 180–200 граммов подсушенного хлеба. При явлениях холестаза количество жиров рекомендуется увеличить до 120–150 г, в том числе 60% растительных жиров. Допускаются к употреблению хлеб вчерашней выпечки или подсушенный пшеничный, ржаной и другие сорта хлеба, печенье из несдобного теста, молоко, свежая простокваша, кефир, ацидофильное молоко, обезжиренный творог (до 200 г в день), сметана в небольшом количестве, сыры неострые (голландский и др.). Особенно рекомендуются творог и творожные изделия. Возможно употребление изделий из нежирной говядины, птицы в отварном виде или запеченной после отваривания, различных нежирных сортов рыбы (треска, судак, навага, щука, сазан, серебристый хек) в отварном или паровом виде. Диета № 5 после операции разрешает употребление рассыпчатых полувязких каш, пудингов, запеканок, особенно рекомендуются блюда из овсянки, гречневой крупы. Разрешено употребление не более одного яйца в день в виде добавления в блюда, белковый омлет. Допустимы различные супы из овощей, круп, макаронных изделий на овощном отваре или молочные, фруктовые супы, различные виды овощей в вареном виде и сырые (особенно морковь, свекла), некислая квашеная капуста, консервированный зеленый горошек, спелые томаты. Интересно, что стол № 5 не исключает употребления рыбы, возможны вымоченная сельдь, паюсная икра, салаты и винегреты, заливная рыба. Диета № 5 разрешает к употреблению различные фрукты и ягоды, кроме очень кислых, фруктовые консервы, компоты, кисели, лимон (с чаем), сахар, варенье, мед (до 70 г в день), фруктово-ягодные некислые соки, томатный сок, чай и некрепкий кофе с молоком, отвар шиповника. Диета № 5 после операции не допускает в рационе таких

продуктов, как жирные сорта мяса и рыбы, сало, субпродукты; любые бульоны; колбаса и консервы; жирные молочные продукты; жареные и вареные вкрутую яйца. Недопустимо при данной диете употребление чеснока, зеленого лука, редиса, шпината и щавеля, грибов и бобовых, свежего хлеба и сдобы, кондитерских изделий, мороженого, шоколада, черного кофе без добавок и какао.

Следует заметить, что проведение диетотерапии показано не только в послеоперационном периоде. Доказано, что правильная *диетотерапия до операции* способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и более быстрой реабилитации больного. Учитывая, что у пациентов перед операцией в большом проценте случаев (как при локализации патологических процессов в пищеварительном тракте, так и при общесоматической патологии) имеет место и нутритивная недостаточность, и нарушение пищеварения, именно правильно подобранная диетотерапия сможет нивелировать нарушения трофологического статуса, компенсировать не только нарушения со стороны пищеварительного тракта, но и со стороны других систем организма. В рацион пациентов перед операцией включают повышенное содержание белка — не менее 1,5 г на 1 кг массы тела (90–110 г, 60% — животные), 90–100 г жира (30% — растительные), 350–400 г углеводов (100–120 г легкоусвояемых), **2600–2800 ккал/сут.** Указанные величины ориентированы на мужчин молодого и среднего возраста. Для женщин и лиц пожилого и старческого возраста потребность в пищевых веществах и энергии на 10–15% ниже. В диете увеличивают в 1,5–2 раза по сравнению с физиологическими нормами количество витаминов, в том числе за счет их препаратов. За 3–5 дней до операции исключают из рациона богатые клетчаткой и вызывающие метеоризм продукты (бобовые, белокочанную капусту, хлеб из муки грубого помола, пшено, орехи, цельное молоко и др.). Традиционно принято считать, что голодание свыше 8 часов перед операцией не показано, так как оно объективно нарушает нутритивный статус больного. Большое значение имеет предоперационная нормализация обмена веществ у больных сахарным диабетом за счет диеты и лекарственных препаратов.

Позволим себе вкратце напомнить составные части и режим питания при используемых в настоящее время лечебных диетах №№ 2, 3, 4, — 14, 15.

**Диета № 2 (2800–3000 ккал/сут)** показана при хронических функциональных и воспалительных заболеваниях пищеварительной трубки (хронический гастрит с секреторной недостаточностью или при ее отсутствии, хронических колитах вне обострения). Блюда могут быть отварные, тушеные, запеченные, жареные без образования грубой корочки (не панировать в сухарях и муке), продукты желательно измельчать. Питание пятикратное в одни и те же часы, преимущественно в пюреобразном виде.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Пшеничный хлеб белый и серый вчерашней выпечки, несдобные сорта булочных изделий и печенье, сухой бисквит. *Молоко и молочные продукты.* Молоко или сливки с чаем и другими напитками и в составе разных блюд, сухое молоко в напитках и блюдах, простокваша, кефир, ацидофильное молоко и другие кисломолочные напитки, свежий творог в натуральном виде и в блюдах (суфле, пудинг, сырники, вареники), сыр тертый, сметана до 25 г на блюдо. *Мясные и рыбные блюда.* Различные изделия в виде котлет из нежирной говядины, телятины,

свинины, баранины, птицы, рубленые изделия из рыбы, можно обжаривать без панировки сухарями, в кусках, мясо и рыбу отваривать. *Крупяные и макаронные изделия.* Каши протертые, полувязкие, пудинги запеченные, котлеты из круп, обжаренные так, чтобы не образовывалась грубая корочка, макароны нарубленные, мелко отваренные, отварная вермишель, каши готовятся на воде или с добавлением молока. *Яйца.* Яйца всмятку, омлет без грубой корочки или готовят на пару. *Жиры.* Масло сливочное, топленое, растительное рафинированное, лучше оливковое. *Супы.* Разные супы на некрепком обезжиренном мясном, рыбном, грибном бульонах и на овощном отваре с мелко рубленными или протертыми овощами, протертыми крупами (суп-пюре, суп-крем), борщи, свекольники, щи из свежей капусты мелко нашинкованной, с мелко нарубленными овощами. *Закуски.* Сыр неострый натертый, вымоченная сельдь, рыба, мясо и язык заливные, салаты из свежих томатов, вареных овощей с мясом, рыбой, яйцами, колбаса диетическая, докторская и молочная, ветчина нежирная, нежирный студень, паштет из печени, икра овощная, икра осетровых. *Соусы.* На некрепких мясных, рыбных, грибных и овощных отварах. *Овощи и зелень.* Пюре из различных овощей, пудинги, овощные котлеты, вареные, тушеные, в виде пюре, запеканок или кусочками, картофель, кабачки, тыква, морковь, свекла, цветная капуста; при переносимости — белокочанная капуста, зеленый горошек, спелые томаты; мелко шинкованная зелень добавляется в блюда. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Зрелые фрукты и ягоды в виде протертых компотов, пюре, киселей, желе, муссов. Сахар, мед, конфеты, варенье. Яблоки печеные, при переносимости мандарины, апельсины, арбуз, виноград без кожицы. *Соки.* Овощные, ягодные, разбавленные водой, отвары шиповника. *Напитки.* Чай с лимоном, кофе и какао на воде и с молоком. *Поваренной соли* до 12–15 г.

**Исключаются.** Изделия из теплого сдобного теста, жареное мясо и рыба, обваленные в сухарях, жирные сорта мяса и рыбы, соленья, копчения, маринады, мясные и рыбные и др. закусочные консервы, холодные напитки, мороженое, сало свиное и кулинарные жиры, горчица, хрен, шоколад, кремовые изделия, инжир, финики, ягоды с грубыми зёрнами (малина, красная смородина) или грубой кожицей (крыжовник), виноградный сок, квас, лук, редька, редис, огурцы, брюква, чеснок, грибы, сладкий перец, бобовые.

**Диета № 3 (2800–3000 ккал/сут)** показана пациентам, страдающим атоническим запором. Рацион должен преимущественно состоять из продуктов, богатых растительной клетчаткой (овощей, свежих и сушеных плодов, хлебопродуктов, круп), а также кисломолочных напитков. Овощи и плоды употребляют как в сыром, так и в вареном виде. Пищу варят в воде или на пару, запекают. При спастических запорах, связанных с повышенной двигательной возбудимостью кишечника, резко ограничивают продукты, богатые растительной клетчаткой (допустимо немного овощей — вареных и сырых протертых).

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Хлеб пшеничный из муки грубого помола и ржаной, хрустящие хлебцы (размоченные). Печенье сухое, несдобная выпечка. *Молоко и молочные продукты.* Молоко, молочные продукты и блюда из них, сметана, творог, простокваша, однодневный кефир, ацидофильное молоко, сыры. *Мясные блю-*

да. Мясо и птица — нежирные сорта различных видов мяса, курица, индейка вареные или запеченные, куском или рубленые. Сосиски молочные. *Рыбные блюда.* Рыба — нежирные виды, отварная или запеченная; блюда из морских продуктов. *Крупяные и макаронные изделия, бобовые.* Рассыпчатые и полувязкие каши, пудинги, запеканки. Макароны отварные и в виде запеканок, особенно рекомендуются блюда из гречневой крупы. Из бобовых — зеленый горошек, соя. *Яйца.* Не более одного яйца в день, лучше только в блюда. *Жиры.* Масло сливочное, растительные масла в блюда. *Супы.* Преимущественно из овощей на мясном бульоне, холодные фруктовые и овощные супы, борщи, свекольники, щи из свежей капусты. *Закуски.* Салаты из сырых овощей, винегреты с растительным маслом, икра овощная, фруктовые салаты, сыр неострый, ветчина нежирная, сельдь вымоченная, мясо и рыба заливные. *Соусы.* Молочные, сметанные, на овощном отваре, фруктово-ягодные подливки. *Овощи и зелень.* Различные виды овощей и зелени, некислая квашеная капуста, особенно рекомендуется свекла. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Рекомендуются дыни, слива, инжир, абрикосы, чернослив, сахар, варенье, особенно рябиновое, мед, компоты (особенно из ревеня), муссы, фруктовые конфеты. *Соки.* Фруктовые и овощные (из слив, абрикосов, моркови, томатов). *Напитки.* Чай, кофе из заменителей, отвар из шиповника и пшеничных отрубей.

**Исключаются.** Хлеб из муки высших сортов, слоеное и сдобное тесто, жирные сорта мяса и рыбы, утка, гусь, копчености из мяса и рыбы, консервы рыбные и мясные, яйца вкрутую и жареные, (рис и манную крупу ограничить), редька, редис, чеснок, лук, репа, грибы, кисель, черника, айва, кизил, шоколад, изделия с кремом, острые и жирные соусы, хрен, горчица, перец, какао, черный кофе, крепкий чай, животные и кулинарные жиры, алкогольные напитки.

**Диета № 4 (2000–2100 ккал/сут)** показана пациентам с острыми заболеваниями или резким обострением хронических заболеваний кишечника с наличием диареи. Блюда жидкие и полужидкие, протертые, сваренные в воде и на пару. Солится пища нормально. Принимать пищу рекомендуется четыре раза в день, в одни и те же часы.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Пшеничный хлеб белый и серый вчерашней выпечки, несдобные сорта булочных изделий и печенья, белые сухарики из булки. *Молоко и молочные продукты.* Молоко и молочные продукты — нежирный свежеприготовленный творог, паровое суфле, трехдневный кефир, ацидофильное молоко, сметана в небольшом количестве как приправа. *Мясные и рыбные блюда.* Различные изделия из нежирной говядины, телятины, нежирной рыбы, пропущенных через мясорубку, лучше готовить на пару, при обжаривании не обваливаются в сухарях, суфле из отварного мяса, фарш. *Крупяные и макаронные изделия.* Протертые каши на воде или обезжиренном бульоне — рисовая, овсяная, гречневая, из крупяной муки, в виде запеченных пудингов и котлет из круп без грубой корочки, макароны и вермишель отварные. *Яйца.* Яйца всмятку до одного в день, омлет и в блюда. *Жиры.* Свежее сливочное масло по 5 граммов в блюда, топленое, оливковое. *Супы.* На обезжиренном слабом мясном и рыбном бульоне с добавлением слизистых отваров круп (манной, риса), вареного и протертого мяса, паровых кнелей и фрикаделек, яичных хлопьев, домашней лапши, вермишели. *Закуски.* Сыр неострый, нежирная сельдь, паштет из мяса домашнего приготовления.



*Овощи и зелень.* Пюре из различных овощей, пудинги, овощные котлеты, запеченные или жареные без грубой корочки, капуста отварная цветная с маслом, ранние кабачки, тыква тушеные. Раннюю сырую зелень (укроп и петрушку) мелко нашинкованные добавлять в различные блюда. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Из свежих и сухих фруктов и ягод пюре, кисели, желе, муссы, варенье. Сахар, конфеты. *Соки.* Фруктовые, ягодные и овощные сырые соки, в теплом виде, наполовину разведенные водой или чаем, в ограниченном количестве. Отвар из плодов шиповника и пшеничных отрубей. *Напитки.* Чай без молока, какао на воде с небольшим количеством молока.

**Исключаются.** Изделия из сдобного и теплого теста, жирные сорта мяса и рыбы, соленья, копчения, маринады, мясные, рыбные и другие закусочные консервы, колбасы, холодные напитки, мороженое, овощи и фрукты в натуральном виде, пшено, перловая, ячневая крупа, кофе с молоком, газированные напитки, горчица, хрен, перец, грибы, шоколад, изделия с кремом, бобовые.

**Диета № 4а** показана при колитах с преобладанием процессов брожения. При этом резко ограничивают продукты и блюда, содержащие в большом количестве углеводы (каши; хлеб не более 100 г в день; сахар не более 20 г в день).

**Диета № 4б** показана при хронических колитах в стадии затухающего обострения. Рекомендованы хлеб белый, вчерашней выпечки, несдобное печенье, сухой бисквит; крупяные супы на слабом рыбном или мясном бульоне, бульон с фрикадельками, протертые каши, кроме пшенной, на воде с добавлением 1/3 молока, овощи отварные и паровые протертые, сыр неострый, не кислая сметана, кефир, простокваша, компоты, кисели из сладких ягод, фруктов в протертом виде, чай, кофе с молоком, масло сливочное (для добавления в готовые блюда); поваренной соли 8–10 г. Принимать пищу рекомендуется 4–6 раз в день в теплом виде.

**Диета № 4в** показана при острых заболеваниях кишечника в период выздоровления как переход к рациональному питанию; хронических заболеваний кишечника в период затухания обострения, а также вне обострения при сопутствующих поражениях других органов пищеварения. Блюда готовят в неизмельченном виде, на пару, варят в воде или запекают. Диета назначается для обеспечения полноценного питания при некоторой недостаточности функции кишечника, что будет способствовать восстановлению деятельности других органов пищеварения. Это физиологически полноценная диета с небольшим увеличением содержания белка и умеренным ограничением поваренной соли, механических и химических раздражителей кишечника, исключая продукты и блюда, которые усиливают в кишечнике брожение и гниение, резко повышают его секреторную и двигательную функции, секрецию желудка, поджелудочной железы, желчеотделение.

Принимать пищу рекомендуется 5 раз в день.

**Диета № 5 П (2600–2700 ккал/сут)** показана пациентам с хроническим панкреатитом в стадии ремиссии. Это диета с повышенным содержанием белка (до 150 г, из них 80–85% животного происхождения), уменьшением жиров и ограничением углеводов, в частности сахара. Резко ограничены экстрактивные вещества, пурины, тугоплавкие жиры, холестерин, эфирные масла, грубая клетчатка, исключены жареные блюда. Увеличено количество витаминов и липотропных веществ. Блюда готовят в протертом

и измельченном виде, сваренные в воде или на пару, запеченные. Исключены горячие и очень холодные блюда. Ксилит вместо сахара в сладкие блюда. Принимать пищу рекомендуется не реже 4 раз в сутки, лучше 5–6 раз в день в измельченном виде.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Пшеничный хлеб (подсушенный или вчерашней выпечки) из муки 1-го и 2-го сортов, в виде сухарей, сухое несладкое печенье. *Молоко и молочные продукты.* Свежий не кислый нежирный, кальцинированный творог, творожные пасты, пудинги, кисломолочные напитки, молоко — при переносимости. *Мясные блюда.* Нежирные сорта говядины, телятина, кролик, курица, индейка, птицу освобождать от кожи. В отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, кнели, пюре, суфле, бефстроганов, куском «молодое» мясо). *Рыбные блюда.* Нежирные сорта куском и рубленая, отварная или заливная после отваривания. *Крупяные и макаронные изделия, бобовые.* Протертые и полувязкие каши из овсяной, гречневой, манной крупы, риса, сваренные на воде или пополам с молоком, крупяные суфле, пудинги пополам с творогом, запеканки. Отварные макаронные изделия. *Яйца.* Белковые омлеты, до 2 яиц в сутки, желтки не более 1/2 в блюда. *Жиры.* Сливочное масло (30 г), рафинированные растительные масла (10–15 г) в блюда. *Супы.* Vegetарианские протертые с картофелем, морковью, кабачками, тыквой, с манной, овсяной, гречневой крупой, рисом, вермишелью. Можно с добавлением 5 г сливочного масла или 10 г сметаны. *Овощи и зелень.* Отварные и запеченные в протертом виде, картофель, морковь, цветная капуста, свекла, кабачки, тыква, зеленый горошек. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Спелые мягкие не кислые фрукты и ягоды, протертые сырые, запеченные яблоки, протертые компоты из свежих и сухих фруктов, желе, муссы на ксилите или полусладкие на сахаре. *Соки.* Фруктово-ягодные соки без сахара, разбавленные водой — по переносимости. *Напитки.* Слабый чай с лимоном, полусладкий или с ксилитом, молоком, отвар шиповника. *Поваренная соль* — 10 г, свободная жидкость — 1,5 л.

**Исключаются.** Кофе, какао, газированные и холодные напитки, виноградный сок, ржаной и свежий пшеничный хлеб, изделия из слоеного и сдобного теста, супы на мясном, рыбном и грибном бульонах, борщи, щи, холодные овощные супы (окрошка, свекольник), молочные супы, жирные сорта мяса, рыбы, копчености, колбасы, консервы, печень, мозги, почки, икра, молочные продукты повышенной жирности, блюда из цельных яиц, особенно жареные и вкрутую, бобовые, рассыпчатые каши (ограничивают перловую, ячневую, кукурузную крупы, пшено), белокочанная капуста, баклажаны, редька, репа, редис, лук, чеснок, щавель, шпинат, перец сладкий, грибы, сырые непротертые овощи и фрукты, финики, инжир, виноград, бананы, кондитерские изделия, шоколад, варенье, мороженое, все пряности, все кулинарные жиры, сало.

**Диета № 6 (2400–2600 ккал/сут)** показана пациентам с подагрой, мочекаменной болезнью с образованием камней из солей мочевой кислоты (уратурия). При этом исключаются продукты, содержащие много пуриновых оснований, щавелевой кислоты; умеренное ограничение натрия хлорида, увеличение количества ошелачивающих продуктов (молочные, овощи и плоды) и свободной жидкости (при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы). Небольшое уменьшение в диете белков и жиров (в основном тугоплавких), а при сопутствующем ожире-

нии — и углеводов. Кулинарная обработка обычная, исключается обязательное отваривание мяса и рыбы. Температура пищи обычная. Принимать пищу рекомендуется не реже 4 раз в сутки, в промежутках и натошак — пить.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Хлеб из пшеничной и ржаной муки. *Молоко и молочные продукты.* Молоко, кисломолочные напитки, творог, блюда из него, сметана, сыр. *Мясные и рыбные блюда.* Мясо, птица, рыба — нежирные виды, в неделю до 3 раз по 150 г отварного мяса или 160–170 г отварной рыбы. После отваривания используют для приготовления различных блюд (тушеных, запеченных, жареных). *Крупяные и макаронные изделия.* Любые, в умеренном количестве. *Яйца.* 1 яйцо в день в любой кулинарной обработке. *Жиры.* Сливочное, топленое, растительное масла. *Супы.* Vegetарианские: борщ, щи, овощные, картофельные, с добавлением круп, молочные, холодные (окрошка, свекольник, фруктовые). *Закуски.* Салаты из свежих и квашеных овощей, из фруктов, винегреты, икра овощная, кабачковая, баклажанная. *Овощи и зелень.* В повышенном количестве, сырые и в любой кулинарной обработке. Ограничивают соленые и маринованные. Укроп, зелень петрушки. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* В повышенном количестве фрукты и ягоды, свежие и после тепловой обработки, сухофрукты, мед, не шоколадные конфеты, варенье, мармелад, пастила, зефир. *Соки.* Фруктовые, ягодные и овощные напитки. Чай с лимоном, молоком, кофе с молоком некрепкий, отвары шиповника, пшеничных отрубей, морсы, квас, компоты. *Поваренная соль* — 10 г, свободная жидкость — 1,5–2 и больше литров.

**Исключаются.** Мясные, рыбные и грибные бульоны, щавель, шпинат, бобовые, печень, почки, язык, мозги, копчености, колбасы, соленая рыба, консервы, икра, соленые и острые сыры, грибы, цветная капуста, шоколад, малина, клюква, перец, хрен, горчица, какао, крепкий чай и кофе, кулинарные и другие жиры животного происхождения.

**Диета № 14 (2700–2800 ккал/сут)** показана пациентам с мочекаменной болезнью, сопровождающейся фосфатурией. Физиологически полноценное питание, преимущественно мясное с резким ограничением пищевых веществ, богатых кальцием (овощей и фруктов, молока и молочных продуктов, яиц) и обильным введением жидкости. Принимать пищу рекомендуется — 5–6 раз в день.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Различные виды хлеба и мучных изделий, мучные блюда во всех видах. *Мясные и рыбные блюда.* Нежирные сорта, во всех видах. *Крупяные и макаронные изделия* любые. *Яйца.* Яйца в очень ограниченном количестве. *Жиры.* Сливочное масло, до 10 г рафинированного растительного масла в блюда. *Супы.* Супы и бульоны (мясные, рыбные, крупяные). *Овощи и зелень.* Только такие сорта, в которых мало кальция и которые дают мало щелочных валентностей (горох, тыква, спаржа, брюссельская капуста, грибы, земляные орехи). *Закуски.* Рыбные (не острые), не очень соленая сельдь, консервы (не овощные) в небольшом количестве. *Соусы и пряности.* Мясные подливки, мясные и рыбные соусы. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Ягоды и фрукты в очень ограниченном количестве. Кислые сорта яблок и ягод (брусника, красная смородина). Из сладких блюд — всякие пирожки, сдобное тесто, пироги. Сахар, мед. *Напитки.* Слабый чай без молока, кофе некрепкий с очень незначительным добавлением сливок. *Поваренная соль* — до 5–8 г.

**Исключаются.** Молочные, овощные, фруктовые супы, копчености, соленая рыба, молочные продукты, картофель, овощи и плоды, кроме названных выше, фруктовые, ягодные и овощные соки, животные и кулинарные жиры.

При мочекаменной болезни, сопровождающейся *оксалатурией*, по энергетической ценности, содержанию белков, жиров и углеводов рацион соответствует физиологическим нормам. В диету вводят продукты ошелачивающего действия (картофель, морковь, свежая капуста), ограничивают продукты, богатые кальцием и щавелевой кислотой. Кулинарная обработка и температура пищи обычные. При отсутствии противопоказаний — обильное питье.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Хлеб белый и черный, хлеб из пшеничных отрубей. *Молоко и молочные продукты.* Кисломолочные продукты, свежий творог и изделия из него, сметана нежирная, твердый неострый сыр, молоко. *Мясные, рыбные блюда.* Нежирные сорта мяса и рыбы, в вареном виде, в ограниченном количестве (150–200 г через день). *Крупяные и макаронные изделия.* Любые. *Яйца.* До 2 шт. в сутки всмятку или омлет, можно добавлять в блюда. *Жиры.* Сливочное несоленое, коровье топленое и рафинированные растительные масла. *Супы.* Супы вегетарианские (из разрешенных овощей), молочные и фруктовые. *Овощи и зелень.* Картофель, морковь, горох, чечевица, зеленый горошек, спаржа, цветная и белокочанная капуста, грибы, огурцы, салат-латук. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Яблоки, груши, абрикосы, персики, виноград, дыня, кизил, айва. Из сладких блюд — всякие пирожки, сдобное тесто, пироги. Сахар, мед, варенье. *Напитки.* Слабый чай, разбавленные соки из разрешенных овощей и фруктов. *Поваренная соль* — до 5–8 г. Свободная жидкость — до 2 л.

**Исключаются.** Продукты, богатые щавелевой кислотой (щавель, шпинат, какао, ревень, шоколад), желатин и экстрактивные вещества, алкогольные напитки, пряности, крепкий чай, кофе, острые закуски.

**Диета № 7 (2500–2900 ккал/сут)** показана пациентам с почечной патологией — острый нефрит в период выздоровления (с 3–4 недели лечения), хронический нефрит не в стадии обострения и с отсутствием явлений хронической почечной недостаточности.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Бессолевого хлеба, блинчики и оладьи без соли на дрожжах. *Молоко и молочные продукты.* Молоко, сливки, кисломолочные напитки, творог и творожные блюда, сметана. *Мясные блюда.* Нежирная говядина, телятина, мясная и обрезная свинина, баранина, кролик, курица, индейка, после отваривания можно запекать или слегка обжаривать, язык. *Рыбные блюда.* Нежирная, после отваривания можно запекать, обжаривать, можно заливную. *Крупяные и макаронные изделия.* Различная крупа и макаронные изделия в любом приготовлении. *Яйца.* До 2 шт. в сутки всмятку или омлет, можно добавлять в блюда. *Жиры.* Сливочное несоленое, коровье топленое и рафинированные растительные масла. *Супы.* Вегетарианские с добавлением овощей, картофеля, круп; фруктовые, молочные ограниченно, заправляют сливочным маслом, сметаной, укропом, петрушкой, лимонной кислотой, луком после отваривания. *Закуски.* Винегреты без солений, салаты из свежих овощей и фруктов. *Овощи и зелень.* Картофель и овощи в любом приготовлении. Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты. Различные фрукты и ягоды в сыром и вареном виде, компоты, ки-

сели, жиры, желе, мед, варенье, конфеты. *Приправы.* Уксус, лимон в ограниченном количестве, вываренный и затем поджаренный лук. *Напитки.* Чай, некрепкий кофе, соки фруктовые и овощные, отвар шиповника. Свободная жидкость — 0,6–0,8 л. Общее количество жидкости 1,5–1,7 л. (включая жидкость в продуктах).

**Исключаются.** Хлеб обычной выпечки, мясные, рыбные, грибные и бобовые бульоны, жирные сорта мяса и рыбы, колбасы, рыбные и мясные консервы, копчености, сосиски, икра, сыры, бобовые, лук, чеснок, редька, редис, щавель, шпинат, соленые, маринованные и квашенные овощи, грибы, шоколад, перец, горчица, хрен, крепкий кофе, какао, минеральные воды, богатые натрием, алкогольные напитки. Принимать пищу рекомендуется 4–5 раз в день.

**Диета № 9 (2300–2500 ккал/сут)** показана пациентам с сахарным диабетом легкой и средней тяжести; больным с нормальной или слегка избыточной массой тела, не получающим инсулин или получающим его в небольших дозах (20–30 ЕД/сут). Это диета с умеренно сниженной энергетической ценностью за счет легкоусвояемых углеводов и животных жиров. Белки соответствуют физиологической норме. Исключены сахар и сладости. Умеренно ограничено содержание соли, продуктов, содержащих холестерин, экстрактивных веществ. Увеличено содержание липотропных веществ, витаминов, пищевых волокон. Предпочтительны вареные и запеченные изделия, реже — жареные и тушеные. Для сладких блюд и напитков — сахарозаменители. Температура блюд обычная. Вареные и запеченные изделия, реже — жареные и тушеные.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Ржаной, белково-отрубной, белково-пшеничный, пшеничный из муки 2-го сорта, несдобные мучные изделия в среднем 300 г в сутки. *Молоко и молочные продукты.* Молоко и кисломолочные продукты, творог полужирный и нежирный, сметана — ограниченно, несоленый и нежирный сыр. *Мясные блюда.* Нежирная говядина, телятина, свинина (обрезная, мясная), баранина, кролик, куры и индейки после отваривания, сосиски и колбаса диетические, язык. Печень — ограниченно. *Рыбные блюда.* Нежирные виды, рыбные консервы в собственном соку или томате. *Крупяные изделия.* Каши из гречневой, ячневой, пшенной, перловой, овсяной крупы. *Яйца.* 1–1,5 шт. в день всмятку, белковые омлеты. *Жиры.* Несолёное сливочное и топленое масло, растительные масла в блюда. *Супы.* Любые овощные супы, щи, борщи, свекольники, слабые нежирные мясные, рыбные и грибные бульоны с овощами и разрешенными крупами. *Соусы и пряности.* Нежирные соусы на слабых мясных, рыбных и грибных бульонах, овощном отваре. Ограниченно: перец, хрен, горчица. *Овощи и зелень.* Капуста, кабачки, тыква, салат, огурцы, томаты, баклажаны, бобовые. С ограничением: зеленый горошек, картофель, морковь, свекла. Можно в сыром виде. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Свежие фрукты и ягоды кисло-сладких сортов в любом виде, желе, муссы, компоты, конфеты и печенье на ксилите, сорбите или сахарине. Ограниченно мед. *Соки.* Соки из овощей, несладких фруктов и ягод. *Напитки.* Чай, кофе с молоком, отвар шиповника. *Поваренная соль* — 12 г, свободная жидкость — 1,5 л.

**Исключаются.** Изделия из сдобного и слоеного теста, торты, крепкие, жирные бульоны, молочные супы с манной крупой, рисом, лапшой, жирные сорта мяса, утка,

гусь, копчености, большинство сортов колбас, жирные сорта рыб, соленая рыба, рыбные консервы в масле, икра, соленые сыры, сливки, сладкие творожные сырки, рис, манная крупа, ограничивают макаронные изделия, соленые и маринованные овощи, виноград, изюм, бананы, инжир, финики, варенье, конфеты, мороженое, виноградный и другие сладкие соки, газированные напитки и лимонады, животные и кулинарные жиры, алкогольные напитки. Суточное употребление сахара определяется врачом, зависит обычно от дозы инсулина. Режим питания — 6 раз в сутки (1-й завтрак, 2-й завтрак, обед, полдник, ужин и на ночь) с равномерным распределением углеводов.

**Диета № 10 (2500–2600 ккал/сут)** показана пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с недостаточностью кровообращения 1–2а стадий, с ишемической болезнью сердца. Пища готовится с умеренным механическим щажением, мясо и рыбу отваривают. Готовят без соли.

**Рекомендуются.** *Хлебные изделия.* Хлеб пшеничный из муки 1 и 2 сорта, вчерашней выпечки или слегка подсушенный, диетический бессолевой хлеб, несдобное печенье и бисквит. *Молоко и молочные продукты.* Молоко при переносимости, кисломолочные напитки, творог и блюда из него, сыр. *Мясные блюда.* Нежирные сорта говядины, телятины, мясной и обрезной свинины, кролика, кур, индейки. После отваривания можно запекать или обжаривать, делать заливные блюда. Вареные колбасы ограничено. *Рыбные блюда.* Нежирные сорта. *Крупяные и макаронные изделия.* Блюда из различных круп в виде каш, запеканок, отварные макаронные изделия. *Яйца.* До 1 шт. в день, всмятку или запеченные омлеты, белковые омлеты или в виде добавления в блюда. *Жиры.* Несолёное сливочное и топленое масло, растительные масла в натуральном виде. *Супы.* 250–400 г на прием, вегетарианские с разными крупами, картофелем и овощами, свекольник, можно добавлять сметану, зелень. *Овощи и зелень.* В отварном, запеченном или сыром виде картофель, морковь, свекла, кабачки, тыква, томаты, салат, огурцы. Белокочанная капуста и зеленый горошек в ограниченном количестве. Зеленый лук, укроп, петрушка в блюда. *Фрукты и ягоды, сладкие блюда и продукты.* Мягкие спелые фрукты и ягоды в свежем виде, сухофрукты, компоты, кисели, муссы, желе, молочные кисели и кремы, мед, варенье, нешоколадные конфеты. *Соки.* Фруктовые и овощные соки, ограничено — виноградный сок. *Напитки.* Некрепкий чай, кофейные напитки, отвар шиповника. *Поваренная соль* — до 1–2 г. Свободная жидкость — 1,2 л.

**Исключаются:** свежий хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста, мясные, рыбные и грибные бульоны, жирные сорта мяса и рыбы, гусь, утка, печень, почки, мозги, копчености, колбасные изделия, мясные и рыбные консервы, икра, соленые и жирные сыры, яйца вкрутую и жареные, бобовые, соленые, маринованные и квашеные овощи, шпинат, щавель, редька, редис, чеснок, репчатый лук, грибы, фрукты с грубой клетчаткой, шоколад, натуральный кофе, какао, мясные и кулинарные жиры. Принимать пищу рекомендуется не реже 5–6 раз в сутки небольшими порциями.

При недостаточности кровообращения более выраженной степени (2Б–3) сердечно-сосудистой системы блюда готовят в отварном и протертом виде, запрещены жареные блюда, горячие и холодные. Режим питания — 6 раз в сутки небольшими порциями. Уменьшается количество хлеба до 150 г в сутки, уменьшают количество супа до 200 г

или совсем его исключают. Исключают сыр, пшено, ячневую и перловую крупы. Количество принимаемой за сутки жидкости ограничивают до 800–1000 мл под контролем выделяемой мочи. Набор основных продуктов такой же, как при диете № 10.

**Диета № 11** показана при туберкулезе легких, костей, лимфатических узлов, суставов при нерезком обострении процесса, снижении веса, после перенесенных операций, инфекционных заболеваний, травм при отсутствии поражений органов пищеварения. Это диета повышенной энергетической ценности (3000–3400 ккал/сут) с преимущественным увеличением белков, особенно молочных, витаминов и минеральных веществ. Кулинарная обработка продуктов и температура пищи обычная.

**Рекомендуются.** Практически любые пищевые продукты и блюда.

**Исключаются.** Очень жирные сорта мяса и птицы, баранина, говяжий и кулинарные жиры, острые и жирные соусы, торты и пирожные с большим количеством крема. Режим питания — 5–6 раз в день.

**Диета № 15** показана пациентам с различными заболеваниями, не требующими специальных диет, без сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета. При приготовлении используют все способы кулинарной обработки. Температура пищи обычная. Данная диета подразумевает физиологически полноценное питание с исключением трудноперевариваемых и острых продуктов. Энергетическая ценность — 2800–2900 ккал/сут.

**Рекомендуются.** Практически любые продукты и блюда без ограничений.

**Исключаются.** Жирные сорта мяса и птицы, перец, горчица, тугоплавкие животные жиры.

На случай, если пациент по тем или иным причинам не в состоянии съесть весь суточный рацион, то есть «не добирает» калории и белок, существуют простые правила повышения калорийности. Так, при приготовлении каш следует использовать не воду, а молоко или сливки, обязательно добавлять масло (если нет жестких противопоказаний к приему животных жиров). Другой вариант повышения калорийности рациона достигается при помощи добавления непосредственно в блюда специальных смесей с учетом возрастной потребности в энергии и белке, а также переносимости.

Если за счет готовых блюд проблему гипокалорийности фактически съедаемой больным пищи решить не удастся, к рациону следует добавить дополнительное питание в виде жидких смесей для сипинга (англ. sip — *маленький глоток*). **Сипинговое питание** принимается через трубочку, маленькими глотками в течение 15–20 минут и, как правило, вызывает ассоциацию с чем-то жидким из фастфуда. Однако, в отличие от продуктов упомянутого заведения общепита, для сипинга в настоящее время разработаны специальные высокотехнологичные энтеральные гиперкалорические гипернитрогенные питательные смеси (см. табл. 3.16) с различными вкусовыми добавками: шоколад, кофе, ваниль, клубника, банан, абрикос, вишня. Следует сразу заметить, что роль сипинга в нутритивной поддержке не может являться основной или базисной. Задача сипинга — усиление калоража и увеличение количества белка при естественном питании пациентов, проводимого в рамках диеты. Доказано, что назначение

жидких гиперкалорических смесей для дополнительного питания способно остановить процесс потери веса, нормализовать до- и послеоперационный нутритивный статус больных и обеспечить максимально эффективную послеоперационную реабилитацию. Помимо высокой калорийности при меньшем объеме жидкости, готовые смеси для перорального приема имеют и ряд других преимуществ по сравнению с обычным диетическим питанием, в частности, они сбалансированы по содержанию основных нутриентов, обогащены витаминами и микроэлементами, как правило, содержат пищевые волокна,  $\omega$ -3 жирные кислоты и другие биоактивные компоненты. В качестве нутритивной поддержки дополнительный суточный прием 3–4 флаконов готовых смесей в виде сипинга позволяет приблизить объем потребляемых больным питательных веществ к его физиологической потребности и довести энергообеспечение в сочетании, например, с диетой № 1 до 1500–1900 ккал/сут. Формальными показаниями к применению дополнительного гиперкалорического питания в виде сипинга являются необходимость интенсивной предоперационной коррекции исходной недостаточности питания, наличие у пациента заболеваний, сопровождающихся выраженным катаболизмом (например, инфекционно-септические состояния, онкопроцессы, посттравматический период), нарушения пищеварения, период послеоперационной реабилитации, высокие энергетические потребности пациента (например, ожоги), послеоперационный период в челюстно-лицевой хирургии, анорексия (например, гериатрические и психиатрические пациенты), подготовка к плановой операции большого объема, подготовка толстой кишки к операции, период перехода с зондового питания на лечебные диеты.

Таблица 3.16

## Питательные смеси для перорального приема

Наименование питательной смеси	Производитель	Содержание в одной упаковке			
		Объем, мл	Энергия, ккал	Белок, г	Пищевые волокна, г
Нутридринк Компакт Протеин	Nutricia	125	300	18	–
Фортикер	Nutricia	125	204	11	2,6
Ренилон	Nutricia	125	249	9,1	–
Нутридринк	Nutricia	200	300	11,8	–
Эншур 2	Abbott	200	400	17	5
Глюцерна	Abbott	230	206	10,7	1,7
Прошур	Abbott	240	295	16	2,3
Ресурс 2.0+ Файбер	Nestle	200	400	18	5
Импакт Орал	Nestle	237	334	18	3,3
Нутрикомп Дринк Плюс	B. Braun	200	300	12	–
Суппортан напиток	Fresenius	200	300	20	3
Нутриэн Стандарт (питьевой)	Нутритэк	200	200	8	–

В качестве примера препарата для сипинга приведем Нутрикомп Дринк плюс. Это полностью сбалансированная по всем нутриентам жидкая смесь для сипинга и энтерального питания. Применяется для предупреждения и коррекции нутритивной недо-



статочности при заболеваниях, сопровождающихся повышенным потреблением нутриентов, болезнях ЖКТ, в период реабилитации. Препарат применяют при нарушениях потребления нутриентов в связи с изменением режима питания (например, при инсультах, при анорексии), для компенсации высоких энергетических потребностей (например, при ожогах). Препарат представлен четырьмя вкусами: ванильным, шоколадным, клубничным и банановым. В 1 мл Нутрикомп Дринк плюс содержится 1,5 ккал, в 200 мл упаковке — 300 ккал. Препарат не содержит глютена и холестерина. Содержание лактозы и пурина минимально (Нутрикомп Дринк плюс с шоколадным вкусом содержит повышенное количество пурина 58,5 мг/100 мл из порошка какао). Максимально полноценный белковый состав представлен комбинацией молочного и соевого протеинов. Жировой компонент представлен комбинацией рапсового масла, подсолнечного масла, МСТ и рыбьего жира. Углеводы представлены мальтодекстрином. Распределение энергетической ценности: белки:жиры:углеводы:пищевые волокна (% ккал)=16:30:54:0. Осмолярность Нутрикомп Дринк плюс — 467 мОсмоль/л. Препарат используется в качестве дополнительного источника питания в дозировке 1–3 упаковки в день, в качестве единственного источника питания — 6–7 упаковок в день.

Как справедливо указывает В. М. Хомяков (2015), сипинг является первой и наиболее доступной опцией для нутритивной терапии и может назначаться уже на этапе амбулаторного обследования хирургического больного независимо от дальнейшей лечебной тактики. При сохраненном естественном пассаже пищи пероральный прием сбалансированных смесей обычно хорошо переносится больными и не требует частого мониторинга. В случае возникновения диспептических расстройств при использовании гиперосмолярных смесей у большинства больных удается скорректировать переносимость за счет более дробного приема либо назначения сопроводительной терапии (спазмолитики, ферменты и т. п.). В некоторых случаях возможно развитие непереносимости у больных, перенесших операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (гастрэктомия, резекция желудка, панкреатодуоденальная резекция), поскольку в подобных ситуациях попадание гиперосмолярной смеси сразу в кишечник нередко сопровождается демпинг-синдромом, не всегда поддающимся медикаментозной коррекции. В послеоперационном периоде использование сипинга для раннего энтерального питания позволяет довести калорийность суточного рациона больного до оптимальных значений, минимизировав объем инфузионной терапии.

Резюмируя раздел, посвященный лечебному питанию, перечислим основные эффекты гиперкалорической пероральной нутритивной терапии (например, Нутрикомп Дринк плюс в сочетании с лечебной диетой): улучшение показателей нутритивного статуса, сокращение частоты послеоперационных осложнений, сокращение частоты госпитальных инфекций (нагноение послеоперационных ран, нозокомиальные пневмонии), сокращение длительности пребывания в стационаре, быстрая реабилитация после травмы и операции, повышение качества жизни больного, сокращение общих затрат на лечение больного в стационаре.

## Раздел IV. ИСКУССТВЕННОЕ ПИТАНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Искусственное питание — энтеральная и парентеральная нутритивная поддержка — является на сегодняшний день, наряду с оперативными вмешательствами и фармакотерапией, одним из базисных методов лечения в условиях хирургического стационара. Хотя сейчас практически не существует области медицины, в которой бы не применялось искусственное питание, по мнению большинства исследователей наиболее актуально его применение именно для пациентов хирургических, онкологических, гериатрических отделений и, безусловно, для отделений интенсивной терапии. В то же время, несмотря на то, что искусственная нутритивная поддержка в тех случаях, когда пациент не может, но должен получать энергию и пластические субстанции, является все более осознанной и востребованной частью лечения, а технологии искусственного питания в последние годы имеют все большую тенденцию к присоединению приставки «нано-», вопросы кормления больных остаются на периферии внимания подавляющей части не только хирургов, но и реаниматологов и воспринимаются как нечто малозначимое и второстепенное. Причины данной ситуации ни в коей мере не следует относить к недостатку информации по проблеме. Помимо регулярно публикуемых оригинальных исследований, обзоров и бюллетеней по различным аспектам клинического питания, изданы фундаментальные монографии по нутрициологии А. Вретлинда и А. В. Суджяна, А. Л. Костюченко, Э. Д. Костина и А. А. Курыгина, И. Е. Хорошилова. Возможно, скепсис в отношении искусственного питания связан с обилием представленных на рынке растворов и смесей с очень похожими и часто весьма ангажированными характеристиками. Не исключено, что во многом поступательное движение в практическом освоении нутритивной поддержки останавливается национальным психологическим барьером немалой цены препаратов. Поскольку постулаты фармакоэкономики только входят и в мышление практикующих врачей, и в расчеты административного ресурса отечественного здравоохранения, совершенно закономерно, что определяющей в принятии решений об использовании или неиспользовании конкретного препарата является именно цена на лекарство, а не суммарная стоимость лечения

больного (имеется в виду и стоимость коррекции осложнений неэффективного лечения). Ситуация еще более осложняется, когда не столько врачи, сколько администраторы узнают о том, что искусственное питание, как и любой другой метод лечения, сопряжен с потенциальным риском возникновения осложнений. Тем не менее, фармакоэкономический анализ проведения нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в России (И. А. Метелкин, Р. И. Ягудина; 2013) показал, что включение в схему лечения нутритивной поддержки приводит к существенной экономии денежных средств (несмотря на стоимость, датированную 2013 годом, вспомнив примерный курс конвертации, следует понимать, что речь идет о сотнях и тысячах € и \$ экономии затрат на лечение одного пациента):

- 1) при средней степени тяжести состояния перевод одного хирургического пациента на терапию с учетом энтерального питания приводит к экономии 22 316,77 руб.; с учетом парентерального питания — 20 225,77 руб.; с учетом смешанного (энтерального + парентерального) питания — 17 632,77 руб.
- 2) при тяжелом состоянии хирургического пациента: с учетом энтерального питания — 43 949,53 руб.; с учетом парентерального питания — 41 858,53 руб.; с учетом смешанного питания — 39 265,53 руб.;
- 3) при крайне тяжелом состоянии хирургического пациента: с учетом энтерального питания — 42 574,79 руб.; с учетом парентерального питания — 40 483,79 руб.; с учетом смешанного питания — 37 890,79 руб.

Так или иначе, но указанные и неразрешенные до настоящего времени противоречия между желаемым и действительным делают весьма актуальным напоминание о некоторых принципах и возможностях современного искусственного питания, призванного решить в общем-то единственную задачу, а именно — энергетическое и пластическое обеспечение организма пациента в соответствии со свойственным данной клинической ситуации уровнем метаболических нарушений при поддержании параметров гомеостаза с учетом имеющихся потерь. Еще в 2000 году В. Ю. Гришманов совершенно справедливо указывал на то, что уровень современных научных представлений и технологий искусственного питания позволяет сейчас решать клинические задачи, недоступные еще 20–30 лет назад. Для представителей хирургических специальностей становится все более очевидным, что не только очередные инновации в механистическом подходе, но системный подход с оценкой метаболических нарушений, с контролем нутритивного статуса и его коррекцией во многом определяет способность пациента переносить заболевания и критические состояния (травма, инфекционно-септические процессы, хирургическая операция и т. п.) с меньшими функциональными потерями, более эффективной и быстрой реабилитацией. Во многом благодаря эффективной периоперационной нутритивной поддержке стали возможными операции большого и предельно большого объема, контролируемое ведение пациентов с ранее практически инкурабельной патологией (тотальный панкреонекроз), лечение пациентов с ранее фатальными послеоперационными осложнениями (несостоятельность дигестивных анастомозов) и результатами операций (субтотальная резекция

тонкой кишки). Целью настоящего раздела является демонстрация современных возможностей энтерального и парентерального питания, а также технологии его максимально эффективного и безопасного применения в хирургической клинике.

## 4.1. Энтеральное питание

В работах последних десяти—пятнадцати лет, посвященных проблеме энтеральной нутритивной поддержки и вышедших преимущественно из-под пера коллег-анестезиологов-реаниматологов, нередко встречается афористичное высказывание американского хирурга M. Schein о том, что «Бог создал человека со ртом, желудком и кишками, а не с катетером для полного парентерального питания». Это цитирование отнюдь не случайно, поскольку именно на начало нового тысячелетия пришлось активное противостояние обновленной концепции энтеральной нутритивной поддержки и экспансии парентерального питания в отделениях хирургии и интенсивной терапии. Действительно, высокие химические технологии, позволившие предоставить клиницистам высококачественные и безопасные парентеральные субстраты и ставшие одним из олицетворений интенсивной терапии, сыграли злую шутку с энтеральным питанием — его стали относить к чему-то почти архаичному. Специалистам-нутрициологам пришлось разъяснять широкой медицинской общественности вроде бы очевидные вещи — питательные вещества, поступающие в организм естественным путем через пищеварительную трубку, используются максимально эффективно, вызывают минимальное число осложнений, способствуют поддержанию функциональной целостности, моторной и абсорбционной активности желудочно-кишечного тракта. В настоящее время доказанными преимуществами энтерального питания считаются большая физиологичность в плане компенсации имеющихся метаболических потребностей организма, возможность профилактики или нивелирования атрофических процессов в пищеварительной трубке и синдрома острой энтеральной недостаточности, практически полное отсутствие опасных для жизни осложнений, отсутствие требований строгой асептичности, а также экономическая целесообразность.

На основании анализа собственных клинических наблюдений, а также изучения данных мультицентровых клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности энтеральной нутритивной поддержки, И.Н. Лейдерман (2012) выделил следующие бесспорные позитивные эффекты энтерального питания:

- раннее энтеральное питание (вне зависимости от доступа) достоверно снижает риск любых инфекций и длительность пребывания в стационаре;
- энтеральное питание приводит к сокращению частоты развития тяжелого сепсиса у больных с тупой травмой живота в 6 раз;
- раннее энтеральное питание снижает потери азота у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой;
- в группе раннего энтерального питания у больных с панкреонекрозом достоверно снижается частота септических и несептических осложнений;

- выявлен достоверно более низкий относительный риск послеоперационных инфекционных осложнений при использовании раннего энтерального питания;
- раннее энтеральное питание по сравнению с ранним парентеральным снижает процент инфекционных осложнений у наиболее тяжелых больных.

В последние годы ситуация с ренессансом энтеральной нутритивной поддержки в некоторой степени напоминает по смыслу известную поговорку «из огня да в полымя». С точки зрения здравого смысла противопоставление двух технологий искусственного питания абсолютно бессмысленно. Однозначного научно обоснованного утверждения о том, какой вариант питания лучше, не существует. В то же время известно, что проведение полного энтерального питания по сравнению с полным парентеральным питанием приводит к аналогичной длительности органных дисфункций, срокам респираторной и инотропной поддержки. В крупномасштабных исследованиях в отделениях интенсивной терапии с участием пациентов различного клинического профиля не получено статистических различий и в уровне госпитальной летальности при парентеральной или энтеральной нутритивной поддержке. Вместе с тем, введение энтеральных смесей обоснованно рассматривается как более дешевая альтернатива полному парентеральному питанию. Накопленный в настоящее время клинический опыт показывает, что парентеральную и энтеральную технологии следует рассматривать исключительно как синергичные и взаимодополняющие варианты нутритивной поддержки. Попытки склонить чашу весов в сторону того или иного способа питания носят очевидный искусственный характер и на наш взгляд являются а priori аффилированными (к слову, количество компаний — производителей только энтерального питания на порядок превышает скромное число компаний, производящих парентеральные среды).

Согласно словарному определению, питательной смесью называется концентрированная смесь нутриентов, подвергнутых промышленной обработке для улучшения усвояемости в организме. В состав энтеральных смесей входят цельные или гидролизованные до олигопептидов и аминокислот белки, липиды с длинно- и среднецепочечными жирными кислотами, поли-, олиго- и моносахариды, витамины, макро- и микроэлементы. Поскольку энтеральные смеси являются средством лечебного воздействия, по аналогии с фармакологическими средствами их отличает точный химический состав, сбалансированность макро- и микронутриентов. Группа авторов во главе с А.Л. Костюченко в 1996 году сформулировала критерии качественной энтеральной смеси, остающиеся актуальными и сегодня. Согласно данным критериям смесь для энтерального питания должна:

- иметь достаточную энергетическую плотность (не менее 1 ккал/мл);
- в объеме, предназначенном для введения в течение суток, содержать углеводы, белки, жиры, витамины и микроэлементы в количестве, соответствующем суточной потребности;
- не содержать лактозы и глютена;
- иметь осмолярность, сопоставимую с осмолярностью плазмы (не более 300–340 мосм/л);

- иметь низкую вязкость;
- не вызывать избыточной стимуляции кишечной моторики;
- содержать достаточные данные о составе и производителе питательной смеси, а также указания на наличия генетической модификации нутриентов (белков).

Смеси для проведения энтерального питания принято классифицировать в соответствии с их химическим составом и прогнозируемым метаболическим эффектом на стандартные, полуэлементные, направленного действия и модульные. В каждой конкретной ситуации может потребоваться введение не одного, а нескольких видов препаратов, последовательно или параллельно, поэтому в клинике желательно иметь препараты из каждой группы энтеральных смесей (см. табл. 4.1). Все энтеральные смеси выпускаются и поставляются в двух формах: в виде сухого порошка, что предполагает необходимость самостоятельного разведения медперсоналом в специальных блендерах; в готовой к употреблению жидкой форме, что несравненно более удобно и потому наиболее востребовано. Помимо этого, к преимуществам жидких готовых к употреблению смесей относят:

- лучшее усвоение по сравнению с разведенными порошками;
- строго стандартизированный состав и известную осмолярность;
- стерильность и низкий риск контаминации готовой жидкой смеси;
- более длительное время использования (использование готовой жидкой смеси — 24 часа, разведенной сухой смеси — не более 4 часов вследствие угрозы микробной контаминации и развития диареи);
- низкую вязкость, хорошую текучесть и связанную с этим меньшую частоту обтурации систем для введения;
- меньшие трудозатраты и экономию времени медицинского персонала (в соответствии с приказом МЗ РФ №330 и эпидемиологическими требованиями разведение сухих смесей должно производиться в специально отведенных помещениях отдельным персоналом с использованием подготовленной воды и с помощью миксера).

По А. Ю. Барановскому и соавт. (2010) стандартные (полимерные) смеси содержат все необходимые макро- и микронутриенты в соответствии с суточными потребностями организма. Молочные и соевые белки содержатся в нативном состоянии. Жиры представлены производными растительных масел (подсолнечное, соевое, кукурузное и др.). Углеводы присутствуют в смеси в виде мальтодекстринов (олигосахариды — гидролизаты крахмала). Стандартные смеси используются по умолчанию в большинстве клинических ситуаций, когда имеются показания и возможности для проведения энтерального питания. Ограничением для применения стандартных смесей являются выраженные нарушения пищеварения и абсорбции нутриентов, наличие специфических нарушений метаболизма (печеночная, почечная недостаточность, сахарный диабет). Стандартные смеси для энтерального питания подразделяют на полимерные

изокалорические изонитрогенные питательные смеси и полимерные гиперкалорические гипернитрогенные питательные смеси. Энергоемкость полимерных изокалорических изонитрогенных стандартных смесей составляет 1 ккал/мл, а содержание белка — 4 г/100 мл смеси. Полимерные гиперкалорические гипернитрогенные стандартные смеси используются для обеспечения повышенных энергопотребностей пациента с помощью меньшего объема вводимой субстанции и обладают энергоемкостью 1,3–1,56 ккал/мл при содержании белка 5,6–10,0 г/100 мл смеси. В качестве примера изокалорических стандартных смесей для энтерального питания следует привести Нутрикомп Стандарт ликвид, Нутризон Стандарт, Ресурс Оптимум, Нутризон Эдванст, Фрезубин Оригинал. К гиперкалорическим смесям для энтерального питания относятся Нутризон Энергия, Нутрикомп Энергия, Суппортан, Нутризон эдванст Протизон, Осмолайт. Помимо этого существуют гиперкалорические смеси с включением пищевых волокон, чье описание приводится ниже.

**Нутрикомп Стандарт ликвид** является полноценным сбалансированным питанием для коррекции или профилактики нутритивной недостаточности любого генеза. Препарат применяют для нутритивной поддержки в пред- и послеоперационный период, у пациентов с ожогами, черепно-мозговыми и сочетанными травмами, при осложненном течении послеоперационного периода (перитонит, сепсис, свищи желудочно-кишечного тракта, несостоятельность швов анастомозов), у пациентов с онкопатологией при проведении химио- и лучевой терапии, у пациентов с неврологическими нарушениями (инсульт, депрессия, анорексия, рассеянный склероз, инфекции ЦНС, кома, расстройство жевательной и глотательной функций), у пациентов с синдромом короткой кишки, субкомпенсированной обструкцией пищевода, стенозами других отделов пищеварительной трубки, при острых и хронических заболеваниях печени и поджелудочной железы). Кроме того препарат может быть рекомендован здоровым людям при занятиях фитнесом, интенсивных профессиональных занятиях спортом, для коррекции фигуры. Энергетическая ценность Нутрикомп Стандарт ликвид составляет 1 ккал/мл. Распределение энергетической ценности (% ккал): белки: жиры: углеводы: пищевые волокна = 15:30:55:0. Препарат имеет максимально полноценный белковый состав (60% молочного протеина, 40% соевого протеина). Жировой компонент представлен сбалансированной комбинацией соевого масла, МСТ и рыбьего жира при соотношении  $\omega$ -3: $\omega$ -6: $\omega$ -9 = 1:5,3:1,9. Углеводы представлены мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов. Препарат не содержит глютена, холестерина, лактозы. Содержание пурина 2,9 мг в 100 мл, осмолярность 200 мОсм/л, вкус препарата нейтральный. Среднее суточное потребление смеси составляет 1500–2000 мл (1500–2000 ккал). Нутрикомп Стандарт ликвид имеет самую низкую осмолярность среди смесей для зондового питания и наилучшую переносимость, в том числе минимальный риск развития диареи.

Элементные энтеральные смеси содержат кристаллические аминокислоты или короткие пептиды, декстрозу и олигосахариды в качестве источника углеводов, незаменимые жирные кислоты и среднецепочечные триглицериды в качестве источника жиров. Использование элементных смесей ограничено их высокой стоимостью и низкой калорической ценностью. Показанием для введения элементных является невозможность использования полимерных диет — ферментативная недостаточность, синдром короткой

кишки и мальабсорбции, необходимость уменьшить объем кишечного содержимого и каловых масс у больных с желудочно-кишечными фистулами и повреждением промежности, ситуации, когда энтеральное введение полимерных смесей неэффективно или вероятность кишечной обструкции слишком высока. Осмолярность таких смесей достигает 1100 мОсм/кг, что определяет закономерную из-за осмотической диареи трудность усвоения нутриентов.

Полуэлементные (олигомерные) смеси представляют собой продукты, в которых белки представлены в виде олиго- и дипептидов, а также аминокислот (белковых гидролизатов), которые усваиваются при выраженных нарушениях пищеварения и кишечного всасывания. Большая часть жиров представлена среднецепочечными триглицеридами, для деполимеризации и усваивания которых не требуется участия липазы поджелудочной железы. Полуэлементные смеси, согласно показаниям, назначаются при очевидных выраженных расстройствах пищеварительной и всасывательной функций тонкой кишки (мальабсорбция, диарея, синдром короткой кишки), в том числе в раннем послеоперационном периоде. К полуэлементным смесям относятся Нутриэн Элементаль, Нутризон эдванст Пептисорб, Пептамен, Нутрикомп Пептид ликвид.

В качестве примера полуэлементной смеси для энтерального питания приведен самый новый продукт, появившийся в отечественной клинической практике — Нутрикомп Пептид ликвид. Данная энтеральная смесь предназначена как для перорального, так и для энтерального (зондового) питания в качестве основного или дополнительного питания. Препарат может быть единственным источником питания, обеспечивающим суточную потребность в витаминах, минеральных веществах и микроэлементах. Калорическая плотность препарата составляет 1,0 ккал/мл. Показаниями к применению Нутрикомп Пептид ликвид являются:

- лечебное питание после операций на желудочно-кишечном тракте;
- раннее энтеральное питание;
- лечебное питание больных с нарушенными функциями желудочно-кишечного тракта;
- синдром мальабсорбции;
- синдром короткой кишки, болезнь Крона, язвенно-некротические поражения кишечника;
- острый и хронический панкреатит;
- энтеропатии в результате лучевой и химиотерапии;
- непереносимость полимерных энтеральных смесей.

Препарат, как и любая смесь для энтерального питания, противопоказан при выраженной дисфункции желудочно-кишечного тракта в результате кишечной непроходимости, перфорации желудочно-кишечного тракта, ишемии кишечника, при индивидуальной непереносимости какого-либо компонента смеси.

Нутрикомп Пептид ликвид назначается в соответствии с потребностями пациента. Рекомендуемое потребление — до 1000 мл (1000 ккал) в сутки.



Модульные смеси целенаправленно содержат только один из нутриентов (белок, липиды, углеводы) либо отдельные аминокислоты (глутамин) или регуляторы метаболизма (L-карнитин). Они используются только для целенаправленного дополнения рациона искусственного или лечебного питания тем или иным субстратом. Протеиновые модули (белковые гидролизаты) направлены на увеличение доставки белковых субстанций и используются при повышенном катаболизме белка. Энергетический модуль (состоящий из мальтодекстрина) направлен на увеличение энергетической ценности диеты или искусственного питания. Модуль среднецепочечных триглицеридов назначается при нарушениях переваривания, всасывания и усвоения жиров и содержит МСТ-жирные кислоты (капроновую, каприловую и др.), которые всасываются без участия липазы и желчных кислот в кровь воротной вены, а не в лимфу. Модуль L-карнитина активизирует митохондриальный транспорт и окисление жиров и назначается для активизации энергообмена, в том числе при алиментарном дефиците различного гена.

Смеси направленного действия созданы таким образом, чтобы, с одной стороны, не усугублять, а с другой — корригировать нарушения метаболизма, возникающие при различных вариантах органной недостаточности (печеночная, почечная, респираторная, иммунодефицит, сахарный диабет). Так, пациентам с нарушенной функцией печени (печеночная недостаточность, энцефалопатия) назначают смеси с измененным составом протеинов, где увеличено содержание аминокислот с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин) и, соответственно, уменьшено содержание ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), а также метионина. К смесям направленного действия, назначаемым при печеночной недостаточности, относятся Нутрикомп Гепа ликвид, Нутриэн Гепа, Гепамин.

**Нутрикомп Гепа ликвид** является полноценной, специализированной, готовой к использованию жидкой смесью с высоким содержанием энергии, обогащенной пищевыми волокнами и предназначенной в первую очередь для пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью, а также печеночной энцефалопатией. Отличительной особенностью Нутрикомп Гепа ликвид является специальный аминокислотный состав с повышенным содержанием разветвленных и пониженным содержанием ароматических аминокислот. При этом высокая доля МСТ (50%) обеспечивает легкое усвоение жиров.

Нутрикомп Гепа ликвид обладает энергетической ценностью 1,3 ккал/мл. Распределение энергетической ценности (% ккал) белки : жиры : углеводы : пищевые волокна = 12 : 40 : 47 : 1. Препарат имеет специальный аминокислотный состав: разветвленные аминокислоты и молочный белок. Жировой компонент представлен комбинацией МСТ (52%) и соевого масла (48%). Углеводы представлены мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов. Не содержит глютена, холестерина. Содержание пурина — 54,2 мг в 100 мл, лактозы — 80 мг в 100 мл. Среднее суточное потребление смеси — 1500–2000 мл (1980–2640 ккал). Нутрикомп Гепа ликвид показан при нутритивной недостаточности при хронических заболеваниях печени, при развитии неврологической симптоматики на фоне печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия), при холестазах и портальной гипертензии, осложненных нарушением всасы-

вания жиров. Препарат применяется перед и после хирургических вмешательств на печени (в том числе при трансплантации печени), при необходимости дополнительного питания у больных с печеночной недостаточностью, при острой печеночной недостаточности, при синдроме полиорганной недостаточности. Препарат имеет шоколадный вкус и поставляется в контейнерах по 500 мл. Нутрикомп Гепа ликвид — единственная жидкая смесь типа Гепа, доступная для использования в РФ.

Для больных с наличием патологии кишечника, в том числе, с дисбактериозом, для улучшения моторики кишечника, предупреждения или купирования диареи разработаны смеси с достаточным содержанием пищевых волокон. По мнению И. Н. Лейдермана и соавт. (2015), в условиях отделений интенсивной терапии у больных в критических состояниях, получающих массивную антибиотикотерапию, большая часть стандартных энтеральных смесей должна быть замещена энтеральными средами, обогащенными пищевыми волокнами — типа Файбер. Это обусловлено целым рядом позитивных эффектов, оказываемых энтеральными смесями, содержащими пищевые волокна-пребиотики:

- нормализация моторики желудка, толстого и тонкого кишечника,
- нормализация процессов всасывания питательных веществ,
- улучшение трофики тонкой кишки,
- стабилизация барьерной функции кишечной трубки,
- регенерация эпителия толстой кишки,
- бифидогенный эффект — нормализация флоры толстой кишки,
- снижение скорости всасывания глюкозы,
- снижение сыровоточных уровней холестерина и ЛПНП.

Из энтеральных смесей, содержащих пищевые волокна, доступны на сегодняшний день для клинического применения Нутрикомп Файбер, Нутрикомп Энергия Файбер, Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия с пищевыми волокнами.

**Нутрикомп Файбер ликвид** является полноценным сбалансированным по макро- и микронутриентам энтеральным питанием с пищевыми волокнами. Энергетическая ценность препарата составляет 1 ккал/мл. Белковый компонент представлен легкоусвояемыми, биологически высоко ценными белками молока (60%) и сои (40%). Комбинация соевого, рапсового масел, МСТ и рыбьего жира дает оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот. Соотношение жирных кислот  $\omega-3:\omega-6:\omega-9 = 1:3,1:3,0$ . Углеводы представлены мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов. Доля пищевых волокон составляет 1,5% (1,5 г / 100 мл), при этом распределение энергетической ценности (% ккал): белки : жиры : углеводы : пищевые волокна = 15 : 29 : 53 : 3. Препарат не содержит глютена, холестерина, лактозы. Содержание пурина — 2,8 мг в 100 мл, осмолярность препарата — 260 мОсм/л. Среднее суточное потребление смеси пациентами составляет 1500–2000 мл (1520–2080 ккал).

Нутрикомп Файбер ликвид предназначен для пациентов, нуждающихся в энтеральном питании, обогащенном пищевыми волокнами, в том числе при нутритивной

недостаточности различного генеза, для нутритивной поддержки в пред- и послеоперационный период, у пациентов с ожоговыми, черепно-мозговыми, сочетанными травмами, при осложненном течении послеоперационного периода (перитонит, сепсис, свищи желудочно-кишечного тракта, несостоятельность швов анастомозов), при наличии онкопатологии, требующей химио- и лучевой терапии, при наличии острых и хронических патологических нарушений со стороны пищеварительного тракта (свищи, синдром короткой кишки, обструкция пищевода, стенозы, заболевания печени, поджелудочной железы, диарея, запор, атония кишечника, дисбактериоз), при неврологических нарушениях (инсульт, депрессия, анорексия, рассеянный склероз, инфекции ЦНС). Нутрикомп Файбер ликвид также рекомендован здоровым людям для компенсации энергетических и пластических субстанций при занятиях фитнесом, интенсивных профессиональных занятиях спортом, коррекции фигуры. Препарат поставляется в контейнерах по 500 мл и по 1000 мл, вкус нейтральный.

**Нутрикомп Энергия Файбер ликвид** — полноценная и готовая к использованию смесь для энтерального введения, содержащая помимо пищевых волокон значительно большее количество энергоемких субстанций (высокоэнергетическая и высокобелковая формула). Энергетическая ценность препарата составляет 1,56 ккал/мл. Высокое содержание белка (7,5 г/100 мл) обеспечивается сбалансированным содержанием молочного (75%) и соевого (25%) протеинов. Жировой компонент представлен комбинацией МСТ (52%), рапсового масла и рыбьего жира со сбалансированным соотношением  $\omega$ -3,  $\omega$ -6,  $\omega$ -9 жирных кислот (1:1,1:2,1). Углеводы представлены мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов пищевых волокон — 2% (2 г/100 мл). Распределение энергетической ценности (% ккал) белки:жиры:углеводы:пищевые волокна соответствует 20:29:48:3. Препарат не содержит глютена, содержание холестерина — 5,1 мг в 100 мл, пурина — 4,3 мг в 100 мл, лактозы — 20 мг в 100 мл. Среднее суточное потребление смеси 1000–1500 мл, что составляет 1560–2340 ккал.

Целевой клинической группой для Нутрикомп Энергия Файбер ликвид являются пациенты в состоянии гиперкатаболизма, с высокими потребностями в энергии и белке, с тяжелой степенью нутритивной недостаточности, при истощении организма. Препарат также показан при необходимости ограничения объема вводимой жидкости, в нейрохирургической практике, пациентам в коматозном состоянии, при инфекционных процессах на фоне иммунодефицита, в том числе при СПИД. Помимо этого для препарата актуальными остаются и показания к применению Нутрикомп Файбер ликвид. Нутрикомп Файбер ликвид и Нутрикомп Энергия Файбер ликвид имеют наибольшее содержание омега-3 жирных кислот с доказанными иммунокорректирующими свойствами (см. раздел 4.3) среди смесей для зондового питания в РФ.

Пациентам с острой или хронической почечной недостаточностью назначают смеси с измененным белковым компонентом (в основном незаменимые аминокислоты и гистидин) и пониженным содержанием калия, натрия, хлоридов, фосфора и витамина D. К подобным смесям относят Нутриэн Нефро, Ренамин, Нутрикомп Ренал.

При наличии у пациентов явлений дыхательной недостаточности назначают смеси с увеличением доли жиров и уменьшением доли углеводов, с включением в состав

смеси антиоксидантов — витаминов Е и С, каротина, селена и таурина — Нутриэн Пульмо, Оксепя, Нутриэн Фтизио, Нутрикомп Интенсив.

Пациентам с нарушенным иммунным статусом, при наличии инфекционного или септического процесса показано назначение смесей с высоким содержанием глутамина, аргинина, омега-3 жирных кислот, L-карнитина. К иммунокорректирующим смесям относят Нутрикомп Иммунный ликвид, Нутриэн Иммун, Импакт Энтерал, Реконван.

**Нутрикомп Иммунный ликвид** представляет собой полноценное специализированное энтеральное питание для нутритивной поддержки в послеоперационном периоде и поддержания функций иммунной системы при метаболическом стрессе и в критических состояниях. К преимуществам препарата следует отнести высокое содержание белка, наличие уникального липидного комплекса МСТ/LCT и рыбьего жира, обеспечивающего оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот. Формула обогащена глутамином, антиоксидантами и микроэлементами (витамины А, С, Е, группы В, а также селен, цинк, медь).

Энергетическая ценность Нутрикомп Иммунный ликвид составляет 1,36 ккал/мл. Высокое содержание белка обеспечивается комбинацией молочного белка и пшеничного белкового гидролизата, богатого глутамином (1,97 г/100 мл); содержание глутаминна составляет 29,55 г на 2040 ккал (в 1500 мл). Жирные кислоты представлены в оптимальном соотношении  $\omega-3:\omega-6:\omega-9=1:2,8:3,8$ . Углеводы представлены мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов. Препарат содержит 1,4% пищевых волокон (1,4 г/100 мл). Распределение энергетической ценности (% ккал): белки:жиры:углеводы:пищевые волокна=20:24:54:2. Смесь не содержит холестерина. Содержание пурина 3,0 мг в 100 мл, глютена 30 мг в 100 мл, лактозы 14 мг в 100 мл, осмолярность: 380 мосмоль/л. Среднее суточное потребление смеси составляет 1500 мл (2040 ккал). Нутрикомп Иммунный ликвид — единственная сбалансированная формула типа Иммун с высоким содержанием глутаминна. Высокое содержание глутаминна в составе смеси Нутрикомп Иммунный не требует применения при проведении энтерального питания дополнительных дорогостоящих добавок глутаминна.

При сахарном диабете, сниженной толерантности к глюкозе и гипергликемических состояниях назначаются смеси, содержащие легко усваиваемые углеводы — фруктозу, пектин, микрокристаллическую целлюлозу: Нутрикомп Диабет ликвид, Нутриэн Диабет, Диазон, Новасурс Диабет плюс.

**Нутрикомп Диабет ликвид** представляет собой сбалансированное энтеральное питание, адаптированное к специальным метаболическим условиям и предназначенное для перорального и зондового введения в качестве основного или дополнительного питания. Нутрикомп Диабет ликвид — это специализированная, готовая к использованию жидкая смесь с пищевыми волокнами, показанная для нутритивной поддержки пациентов, страдающих диабетом или имеющих сниженную толерантность к глюкозе.

Энергетическая ценность препарата составляет 1 ккал/мл. Нутрикомп Диабет ликвид имеет максимально полноценный белковый состав (молочный и соевый протеины). Жиры представлены сбалансированной комбинацией подсолнечного, соевого, рапсового масел и рыбьего жира, обогащены мононенасыщенными жирными кислотами

и антиоксидантами. Углеводы представлены крахмалом. Препарат содержит пребиотик (пищевые волокна, 2,1%). Распределение энергетической ценности (% ккал): белки : жиры : углеводы : пищевые волокна = 16 : 32 : 48 : 4. Препарат не содержит глютена, холестерина, лактозы, содержание пурина 3,0 мг в 100 мл. Осмолярность 215 мОсм/л. Нутрикомп Диабет ликвид показан пациентам с различной степенью нутритивной недостаточности, для предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации, пациентам с травматическими повреждениями, при развитии стрессовой гипергликемии, при осложненном течении послеоперационного периода (перитонит, сепсис, свищи желудочно-кишечного тракта, несостоятельность швов анастомозов), при проведении химио- и лучевой терапии, при нарушениях функционирования пищеварительного тракта (свищи, синдром короткой кишки, обструкция пищевода, стенозы, заболевания печени, поджелудочной железы, диарея, запор, атония кишечника, дисбактериоз), в неврологической практике. Препарат обладает нейтральным вкусом и поставляется в контейнерах по 500 мл. Нутрикомп Диабет ликвид — единственная смесь типа Диабет, не содержащая фруктозу, употребление которой может привести к метаболическим нарушениям и повреждению печени, а также развитию дислипидемии.

Помимо указанных выше вариантов энтеральных смесей существуют и так называемые мономерные смеси, используемые не столько для нутритивной поддержки, сколько для раннего восстановления функции тонкой кишки и поддержания водно-электролитного баланса организма. Помимо официальных препаратов — Гастролит, Глюкосалан, Мафусол, Орасан, Регидрон, Цитроглюкосолан — в практической деятельности хирурги и реаниматологи нередко используют мономерные смеси, приготовленные непосредственно в госпитальной аптеке.

Параллельно с определением вида нутритивной субстанции проводится выбор сегмента желудочно-кишечного тракта для введения энтеральной смеси и способа ее доставки в просвет пищеварительной трубки. Принципиально возможным является введение энтеральной смеси в желудок, в двенадцатиперстную кишку и в тощую кишку. Доставка питательной смеси в просвет пищеварительной трубки технически может быть осуществлена двумя способами: с помощью зонда (назогастрального или назоинтестинального) или посредством формирования неполного наружного свища (гастростомия или энтеростомия) в различных вариантах.

Технически самым простым методом зондового питания является введение энтеральной смеси через назогастральный зонд в просвет желудка. Тем не менее введение энтеральной смеси в желудок (обращает внимание некоторое терминологическое несоответствие) в настоящее время не считается оптимальным вариантом искусственного питания. Известно, что при возникновении послеоперационного пареза пищеварительной трубки в первую очередь возникают и в последнюю очередь разрешаются именно нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Как известно, процесс восстановления моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта начинается с проксимальных отделов тонкой кишки; при этом с появлением перистальтики как правило восстанавливается и способность тонкой кишки к абсорбции. Обычно восстановление перистальтики происходит в среднем через 6–12 часов после окончания вмешательства.

Таблица 4.1

## Питательные смеси для проведения энтеральной нутритивной поддержки

Название ПС	Производитель	Форма выпуска*	Содержание в 1000 мл ПС		
			Энергия, ккал	Белок, г	Пищ. волокна, г
<b>Полимерные изокалорические изонитрогенные питательные смеси</b>					
Нутризон Эдванст Нутридринк	Nutricia	СС	1000	40	—
Нутриэн Стандарт	Нутритэк	СС	1000	40	—
Клинутрен Оптимум	Nestle	СС	1000	40	—
Нутриэн Стандарт с ПВ	Нутритэк	СС	1000	43	15
Ресурс Оптимум	Nestle	СС	1000	40	12
Нутризон	Nutricia	ЖС	1000	40	—
Изосурс Стандарт	Nestle	ЖС	1000	39	—
Нутрикомпл Стандарт Ликвид	B. Braun	ЖС	1000	38	—
Фрезубин Оригинал	Fresenius	ЖС	1000	38	—
Нутрикомпл Файбер Ликвид	B. Braun	ЖС	1040	38	15
Фрезубин Оригинал с ПВ	Fresenius	ЖС	1000	38	15
<b>Полимерные гиперкалорические гипернитрогенные питательные смеси</b>					
Фрезубин ВП Энергия	Fresenius	ЖС	1500	75	—
Нутризон Энергия	Nutricia	ЖС	1500	60	—
Нутрикомпл Энергия	B. Braun	ЖС	1500	75	—
Осмолайт	Abbott	ЖС	1210	55,5	—
Нутризон эдванст Протизон	Nutricia	ЖС	1280	75	15
Суппортан	Fresenius	ЖС	1500	100	12
Нутрикомпл Энергия Файбер Ликвид	B. Braun	ЖС	1560	75	20
Нутризон Энергия с ПВ	Nutricia	ЖС	1530	60	15
Джевити 1,5	Abbott	ЖС	1500	63,8	22
Фрезубин Энергия с ПВ	Fresenius	ЖС	1500	56	1,5
<b>Олигомерные питательные смеси</b>					
Нутриэн Элементаль	Нутритэк	СС	1000	41	—
Пептамен	Nestle	СС	1000	40	—
Нутризон эдванст Пептисорб	Nutricia	ЖС	1000	40	—
Нутрикомпл Пептид	B. Braun	ЖС	1000	38	<0,3 в 100 мл
Пептамен АФ Энтерал	Nestle	ЖС	1520	94	—
<b>Метаболически направленные питательные смеси</b>					
А. При диабете и стрессорной гипергликемии					
Нутриэн Диабет	Нутритэк	СС	1000	42	15
Нутризон эдванст Диазон	Nutricia	ЖС	1030	43	15
Нутризон эдванст Диазон Энергия НР	Nutricia	ЖС	1500	77	15
Нутрикомпл Диабет Ликвид	B. Braun	ЖС	1030	41	21
Новасурс Диабет плюс	Nestle	ЖС	1200	60	15
Б. При почечной недостаточности					
Нутриэн Нефро	Нутритэк	СС	1000	23	—
В. При печеночной недостаточности					
Нутриэн Гепат	Нутритэк	СС	1000	26	—
Нутрикомпл Гепат Ликвид	B. Braun	ЖС	1320	40	5,6
Г. При дыхательной недостаточности и РДСВ					
Нутриэн Пульмо	Нутритэк	СС	1000	44	—
Оксепа	Abbott	ЖС	1520	62,5	—
Д. При туберкулезе					
Нутриэн Фтизио	Нутритэк	СС	1000	47	—
Е. При костной патологии					
Нутриэн Остео	Нутритэк	СС	1000	51	—
Ж. При воспалительных заболеваниях кишечника					
Модулен IBD	Nestle	СС	1000	36	—
З. Иммуномодулирующие питательные смеси					
Нутриэн Иммуно	Нутритэк	СС	1250	70	—
Нутрикомпл Иммуно Ликвид	B. Braun	ЖС	1360	67	14
Импакт Энтерал	Nestle	ЖС	1010	56	—
Реконван	Fresenius	ЖС	1000	55	—

\* СС — сухая энтеральная смесь; ЖС — жидкая энтеральная смесь

Тонус и моторика толстой кишки нормализуется последовательно в направлении от слепой до сигмовидной кишки в сроки от 48 до 72 часов после операции, что клинически проявляется началом самостоятельного отхождения газов, появлением стула. Принято считать, что желудок по времени восстановления перистальтики занимает промежуточное по времени место — позднее тонкой кишки и раньше толстой кишки. Однако клинические наблюдения и целенаправленные исследования позволяют утверждать, что процесс возобновления моторики желудка может занимать и 18, и 30, и даже 40 часов с момента окончания операции. Данное обстоятельство объясняет факт, почему при аускультативно определяемом возобновлении перистальтики кишечника питание через назогастральный зонд нередко сопровождается сохранением больших остаточных объемов. Последние, с одной стороны, указывают на очевидную неэффективность проводимой нутритивной поддержки (энтеральная смесь не достигает места абсорбции), а, с другой стороны, создают реальные предпосылки для развития такого осложнения, как регургитация содержимого желудка. Помимо этого, введение питательной смеси в просвет желудка приводит к активизации его секреторной и инкреторной активности. Факт неизбежной стимуляции секреции соляной кислоты в ответ на введение энтерального питания в желудок многими исследователями до настоящего времени рассматривается не совсем однозначно. Безусловно позитивным следствием наличия соляной кислоты в желудке является сохранение важного фактора неспецифической антибактериальной защиты. Доказано, что в условиях ахлогидрии колонизация тонкой кишки патогенной нозокомиальной флорой происходит быстрее, чем при нормо- и гиперацидным состоянием. В то же время соляная кислота является производящим фактором острого стрессового повреждения желудка с формированием эрозий и язв. Как известно, все протоколы ведения пациентов в критических состояниях (в том числе, и в послеоперационном периоде) предусматривают обязательное применение парентеральных форм ингибиторов протонной помпы в профилактической дозировке. При этом в возникновении гипо- и анацидного состояния ничего вредоносного (в том числе и микробной контаминации тонкой кишки) не усматривается. Еще одним спорным вопросом является необходимость участия активированного соляной кислотой пепсина в пищеварении при введении стандартных полимерных и тем более полуэлементных энтеральных смесей, поскольку предполагается, что данные смеси уже готовы к абсорбции или требуют расщепления лишь ферментами щеточной каймы. Общепризнанным негативным последствием введения питательных смесей в желудок является выделение слизи антрального отдела желудка или двенадцатиперстной кишки при транзите через них энтеральных смесей ряда регуляторных полипептидов (гастрин, секретин, холецистокинин и др.), определяющих повышение внешнесекреторной активности поджелудочной железы и моторной активности структур билиарного тракта. Так, максимальная стимуляция панкреатической секреции отмечается при введении липидов в двенадцатиперстную кишку, тогда как при их введении за дуодено-еюнальный переход, в проксимальный отдел тонкой кишки, значимого увеличения секреции не отмечается. 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. Учитывая, что при большинстве оперативных вмешательств большого объема, производимых в верхнем этаже брюшной полости, возникает необходимость блокады секреторной активности поджелудочной железы синтетическими аналогами соматостатина (не говоря уже об облигатной необходимости такой блокады для пациентов с острым панкреатитом), дополнительная стимуляция поджелудочной железы интрагастральным или интрадуоденальным введением энтеральной смеси большинству исследователей представляется неприемлемой. В этой связи все в большем числе публикаций встречаются основанные на клиническом опыте авторов рекомендации по первичной установке назоинтестинального зонда и введении энтеральных смесей только в просвет тощей кишки. Необходимость постановки назогастрального зонда не отрицается, но под основной его функцией понимается все же декомпрессия желудка и контроль остаточного объема питательной смеси. Тем не менее, жесткого отрицания возможности введения питательных смесей в доступной литературе нам встретить не удалось. Авторы сходятся во мнении, что питание в желудок возможно, однако требует точного соблюдения режима введения смеси. Целенаправленное интрадуоденальное введение питательной смеси в настоящее время используется редко, прежде всего в связи с указанными выше дуоденальными рефлекторными и паракринными влияниями, стимулирующим активность поджелудочной железы. С другой стороны, нередко в процессе энтерального питания рентгенологически верифицируется дислокация дистального конца назогастрального зонда в двенадцатиперстную кишку, что, как правило, не требует прекращения питания или изменения положения зонда. Нередко в руководствах по нутритивной поддержке указывается, что в случае интрадуоденального расположения зонда крайне желательно провести его дистальный конец максимально далеко, в область дуодено-еюнального перехода, что является профилактикой срыгивания и регургитации. Тем не менее, очевидно, что подавляющее большинство авторов рекомендует проведение энтерального питания все-таки в просвет именно тонкой (точнее — тощей) кишки. При этом в качестве формальных показаний к установке назоинтестинального зонда указываются остаточный объем в желудке (см. ниже) более 250 мл спустя 6 часов после введения прокинетиков; неэффективное интрагастральное введение питательной смеси в течение 12 часов с сохранением остаточного объема питательной смеси более 50% при минимальной скорости введения; объективно установленный высокий риск регургитации из желудка у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, у пациентов с инотропной поддержкой; острый панкреатит тяжелого течения в фазе ферментной токсемии.

Для проведения энтерального питания в повседневной клинической практике используются типовые тонкостенные эластичные, одноканальные или, реже, двухканальные назогастральные и назоинтестинальные зонды диаметром от 2 мм до 6 мм, длиной от 110 см (в педиатрической практике от 40 см) до 250 см, выполненные из прозрачных или



белых имплантационно-нетоксичных полиуретана, силастика, силикона или поливинилхлорида (рис. 4.1). Такие зонды устойчивы к агрессивным кишечным сокам и за счет своей термопластичности сохраняют гибкость в период до двух месяцев. Как правило, назогастральные зонды не являются специализированными для проведения энтерального питания. Зонды используются для промывания желудка, аспирации кишечного содержимого и, естественно, для ввода жидких питательных субстанций. Зонды, изготовленные чаще всего из термопластичного поливинилхлорида, имеют мягкий закругленный дистальный кончик, 2–4 увеличенных по длине боковых отверстия, которые обеспечивают эффективный дренаж и декомпрессию желудка. Материал не позволяет зондам перекручиваться, а гладкая поверхность дает возможность вводить зонд без дополнительной смазки. Стандартные назогастральные зонды имеют воронкообразный проксимальный конец, окраска которого соответствует принятой цветовой маркировке размеров (см. табл. 4.2).



Рис. 4.1. Зонды для энтерального питания: а – зонд из ПВХ для кратковременного применения; б – Нутритьюб – полиуретановый зонд для длительного назогастрального и назоинтестинального зондового питания

Таблица 4.2

**Размеры назогастральных зондов**

Размер по шкале Шарьера, СН	Внутренний диаметр, мм	Внешний диаметр, мм	Длина, см	Размерный ряд по цвету коннектора
8	1,7	2,7	120	Синий
10	2,3	3,3	120	Черный
12	2,8	4,0	120	Белый
14	3,3	4,7	120	Зеленый
16	3,8	5,3	120	Оранжевый
18	4,5	6,0	120	Красный
20	5,1	6,7	120	Желтый
<b>Зонды для педиатрии</b>				
6	1,1	2	40	Зеленый
8	1,7	2,7	40	Синий
10	2,3	3,3	40	Черный

Очевидно, что чем тоньше желудочный зонд, тем меньший дискомфорт он вызывает у пациента. При питании через тонкий зонд реже возникают осложнения (эрозии, пролежни, кровотечения, синуситы) при его длительном стоянии. В то же время, при введении тонких зондов вследствие их эластичности могут возникнуть технические трудности. Промывание желудка через тонкий зонд нередко затруднительно, да и сам тонкий зонд гораздо чаще обтурируется остатками питательных смесей. Оптимальным

считается диаметр зонда 3–4 мм (10–12 Fr). Глубина введения зонда визуально контролируется при помощи специальных несмываемых меток. Метки нанесены с помощью лазера и расположены на расстоянии 15, 16, 17 см от дистального конца (зонд длиной 40 см); 50, 60, 70, 80 см от дистального конца (зонд длиной 120 см).

В настоящее время для клинического применения доступны назогастральные зонды, предназначенные специально для проведения энтерального питания. Они имеют ряд оригинальных конструктивных особенностей, способствующих облегчению эксплуатации зонда, препятствующих его обтурации и контаминации, делающих возможной целенаправленную миграцию дистального конца зонда по пищеварительной трубке в каудальном направлении. Так, в некоторых зондах атравматичный закрытый терминальный конец зонда имеет всего два боковых отверстия, особое расположение которых значительно снижает риск развития демпинг-синдрома. Универсальные коннекторы на проксимальном конце зондов адаптированы к использованию со стандартными автоматическими дозирующими устройствами, снабжены герметично закрывающийся пробкой, препятствующей вытеканию жидкости и контаминации содержимого зонда. В ряде зондов проксимальный конец имеет Y-образный коннектор для присоединения питающего мешка и порт для промывания катетера. Некоторые зонды покрыты гидрофильным смазочным веществом, который при контакте с водой создает скользящую поверхность, облегчающую установку зонда и не требующую применения смазывающих гелей и масел. Большинство зондов для придания большей упругости, упрощающей процесс установки, снабжены гибкими пластиковыми или тонкими металлическими стилетами, удаляемыми после завершения установки. Существуют зонды, имеющие на дистальном конце специальные утяжелители весом в 7–10 грамм, предназначенные для облегчения самостоятельной миграции зонда за привратник в двенадцатиперстную кишку и, возможно, в тонкую кишку.

Несмотря на то, что постановка назогастрального зонда традиционно считается прерогативой среднего медперсонала, нам представляется весьма нелишним напоминать молодым коллегам классическую последовательность действий при выполнении данной процедуры. Для постановки назогастрального зонда необходимо подготовить собственно зонд (с расположенным в просвете стилетом, если таковой имеется), стетоскоп (!), шприц с 20 мл физиологического раствора. Производится расчет необходимой длины зонда: для постановки в желудок длина зонда должна составить сумму расстояний от кончика носа до мочки уха и от мочки уха до верхней части эпигастрия; для обеспечения миграции зонда в двенадцатиперстную и в тонкую кишку к полученной ранее длине прибавляют 25–50 см. Пациент (если он не в наркозе) находится в сидячем или полусидячем положении. В случае, если зонд обработан гидрофильным смазочным веществом, его кратковременно погружают в емкость с физиологическим раствором, что приводит к активации покрытия зонда. При отсутствии данного покрытия наружная поверхность зонда покрывается тонким слоем анестезирующего геля или вазелинового масла. Пациент указывает носовой ход, дыхание через который является свободным. Очень важным моментом постановки любого зонда является объяснение пациенту важности манипуляции, ее этапов, необходимости дыхания через рот без задержек, а также четкого выполнения указаний. Мы неоднократно убеждались, что даже короткое общение

с пациентом перед манипуляцией делает процедуру быстрой и комфортной и для больного, и для медперсонала. Зонд мягко, но настойчиво вводится в носовой ход, достигает задней стенки носоглотки и скользит по ней вниз. После появления рвотного рефлекса пациента просят делать глотательные движения. Для облегчения прохождения зонда можно дать больному выпить воды из шприца или проглотить кусочки льда. После этого зонд свободно (!) проходит по пищеводу на ранее рассчитанную длину. При этом у выполняющего процедуру не появляется ощущения подпружинивания зонда, а у пациента — приступов надсадного кашля. После установки зонда необходимо убедиться в правильном его размещении. С этой целью в зонд шприцем вводится небольшое количество воздуха и одновременно проводится аускультация желудка стетоскопом. Осторожно извлекается стилет. Повторное введение стилета в зонд, установленный в просвете пищеварительной трубки, недопустимо ввиду высокого риска перфорации. Производится частичное отсасывание желудочного содержимого и оценка его характера (слизь, желчь, остатки питания, дериваты крови). Для облегчения миграции зонда с утяжелителем в двенадцатиперстную и тонкую кишку, что может занимать около 24 часов, часто рекомендуют пациенту находиться большую часть времени лежа на правом боку с согнутыми в коленях ногами. Во многих зарубежных клиниках рентгенологическая верификация правильного размещения назогастрального (–дуоденального, –интестинального) зонда является обязательной (см. рис. 4.2).

Нередко наличие у пациента низкого порога рвотного рефлекса, постоянная тошнота и срыгивание делают относительно простую манипуляцию установки назогастрального зонда длительной и крайне неприятной. Между тем, существует несколько способов преодоления внезапно возникших затруднений, одним из которых считается правило 10–10–10, которое за рубежом часто используется при введении назогастрального зонда. Как утверждают наши иностранные коллеги (J.-Ch. Preiser et al., 2007) после введения 10 мг метоклопрамида, 10-минутного ожидания и введения зонда 10 Сн в диаметре это правило должно обеспечить успех в 70% случаев введения зонда.

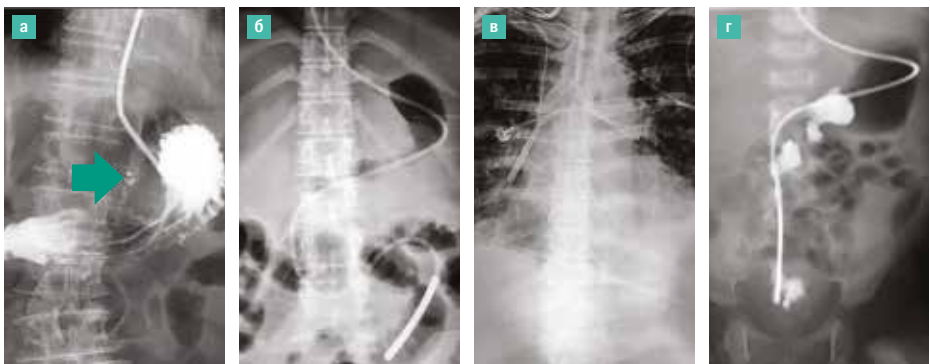


Рис. 4.2. Рентгенологический контроль локализации назогастрального и назоинтестинального зонда: а) назогастральный зонд в желудке, контроль с контрастированием; б) назоинтестинальный зонд дистальным концом расположен в первой петле тощей кишки; в) назогастральный зонд расположен в трахее, в правом и левом главных бронхах; г) перфорация зондом стенки двенадцатиперстной кишки, контраст в забрюшинном пространстве

Важным моментом процедуры, нередко служащим профилактической мерой повторного ее проведения, является надежная фиксация проксимального конца зонда. Никто не подводил статистику самостоятельного удаления зондов, но у пациентов с нарушением психики (например, делирий) эта ситуация повторяется с завидным постоянством. Для фиксации зонда к носу используются пластырная аппликация, бинтовая повязка, подшивание к носовой перегородке, трансназальные устройства типа уздечки (рис. 4.4).

Несмотря на возможность самостоятельной миграции зонда с концевым утяжелителем в двенадцатиперстную и тонкую кишку, наиболее распространенным, а точнее уже рутинным, способом введения назоинтестинального зонда является его эндоскопическая установка. Назоинтестинальные зонды изготовлены из термопластичного полиуретана, рентгеноконтрастны, имеют диаметр просвета 2,1–2,5 мм (8–12 Ch), длину 120–250 см и рассчитаны на длительность применения до 45 суток. Проксимальный конец многих современных зондов имеет специальный двойной порт — для присоединения питающих мешков и для промывания зонда после кормления. Как и в случае назогастральных зондов, их назоинтестинальные аналоги могут быть покрыты гидрофильным смазочным средством, который активируется при смачивании и помогает не только введению зонда, но и уменьшает травмирование слизистой оболочки при длительном нахождении зонда в пищеварительной трубке. Далеко не редкостью сейчас является использование двухпросветных зондов, предназначенных для одновременного проведения желудочной декомпрессии (диаметр канала для декомпрессии желудка 16 Fr, проксимальный конец имеет 10 отверстий) и энтерального питания (диаметр канала для кормления 9 Fr). Назоинтестинальный зонд устанавливается следующим образом: проводится эзофагогастродуоденоскопия, в ходе которой фиброэндоскоп проводится максимально далеко в нижнюю горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки, в идеале — за дуодено-еюнальный переход. Под контролем зрения через биопсийный канал фиброэндоскопа в просвет тонкой кишки вводится проводник. Фиброэндоскоп извлекают, оставляя проводник неподвижным. Затем по проводнику (методика Сельдингера) в тонкую кишку устанавливают назоинтестинальный зонд, проводник извлекают. Как указывалось выше, правильность положения назоинтестинального зонда обязательно должна контролироваться рентгенологически.

Правила ухода за зондами, гарантирующие их длительное функционирование, достаточно просты. После завершения сеанса питания зонд обязательно промывается физиологическим раствором. После каждой остановки помпы или смены питающего мешка зонд необходимо промывать. Использование стилета для восстановления проходимости зонда запрещено. Аналогично не разрешается использование помп для питания, развивающих давление более 40 psi, из-за опасности разрыва зонда. Любые лекарственные препараты вводятся в зонд в жидком виде или в виде суспензии. При использовании зонда более 30 суток у одного пациента зонд целесообразно заменить.

Важным моментом, которого необходимо коснуться в разделе, посвященном зондам для питания, является интраоперационная установка назоинтестинальных зондов.

Мы сознательно не хотим останавливаться на по-прежнему дискутабельном вопросе установки зондов с целью декомпрессии того или иного сегмента пищеварительной трубки и выскажем свои соображения только в отношении зондов для проведения нутритивной поддержки. Интраоперационная установка питательного назоинтестинального зонда после (торако-) абдоминальных операций большого и среднего объема, сопровождающихся резекцией проксимальных отделов пищеварительной трубки (пищевод — тощая кишка), в том числе и выполняемых в экстренном порядке, является, по нашу мнению, обязательной. Снова процитируем М. Schein: «Должен ли я установить питательный зонд в тощую кишку? Этот вопрос вы должны задать себе в конце экстренной лапаротомии. Это гораздо удобнее делать на данном этапе, а не послеоперационно. Вы должны ответить на три известных вопроса. Какова вероятность того, что больной будет питаться через 7–10 дней? Пациент истощен или нет? Какова степень тяжести болезни? Истощенный алкоголик, которому требуется тотальная гастрэктомия с пищеводно-кишечным анастомозом по поводу массивного гастроинтестинального кровотечения, представляет собой классическое показание к питательному зонду в тонкую кишку».

В идеале зонд должен быть расположен так, чтобы, пройдя через все сформированные анастомозы пищеварительной трубки, его конец находился дальше (каудальнее) дистального анастомоза. Смысл данной локализации состоит несколько не в «защите» герметичности анастомоза от прохождения энтеральной смеси или перерастяжении кишки в области соустья. Ежедневно в объеме, превышающем 1500 мл, через анастомозы проходит слюна, желчь, панкреатический и желудочный сок, не оказывая достоверного влияния на развитие их несостоятельности. Добавление к этому объему 500–1000 мл энтеральной смеси, несмотря на передаваемые из поколения в поколение легенды, существенного влияния на целостность анастомозов, очевидно, не оказывает. Почему же тогда «дистальнее дистального» анастомоза? Во-первых, за дистальным анастомозом располагается уже нетравмированная кишка с интактной стенкой и брыжейкой, закономерно раньше, чем расположенные проксимальнее анастомоза сегменты, восстанавливающая свою моторно-эвакуаторную функцию. Никто не будет спорить о том, что введение питательной смеси в перистальтирующую, а, значит, и в активно абсорбирующую кишку, более перспективно в плане достижения желаемого эффекта нутритивной поддержки, нежели заполнение энтеральной смесью просвета паретичной кишечной петли. Во-вторых, расположение зонда за дистальным анастомозом делает возможным проведение энтерального питания в случае развития несостоятельности любого из сформированных анастомозов. При этом усваиваемое энтеральное питание является, как указывалось во II разделе, важнейшим средством разрешения синдрома энтеральной недостаточности и, в целом, разрешения перитонита. Кроме того, при выведении несостоятельности на формирование неполного наружного свища по понятным причинам уровень введения питательной субстанции должен располагаться ниже уровня внутреннего отверстия свищевого хода. В этой связи стоит упомянуть нечастые сегодня случаи несостоятельности эзофаго-энтероанастомозов после гастрэктомии, когда отсутствие питательного зонда делает данное осложнение практически фатальным для пациента. Тем не менее, возможность вы-

полнения вышеуказанных рекомендаций, как часто бывает в хирургии, зависит от целого ряда обстоятельств. Очевидно в этой связи уважаемый М. Schein указывает, «... что назо-еюнальные зонды могут быть проведены через анастомоз, и что питательные смеси могут вводиться и проксимальнее анастомозов».

Интраоперационная установка назоинтестинального зонда может быть осуществлена в антеградном и ретроградном вариантах. Наиболее часто практикуемая антеградная установка заключается всего лишь в корректировке оператором движения зонда, любезно продвигаемом анестезиологом через носоглотку, ротоглотку и пищевод. При использовании ручного шва проведение зонда через анастомоз осуществляется, как правило, перед формированием передней полуокружности анастомоза (рис. 4.3). При формировании механического шва зонд проходит через уже сформированный анастомоз. Ретроградная интраоперационная установка назоинтестинального зонда

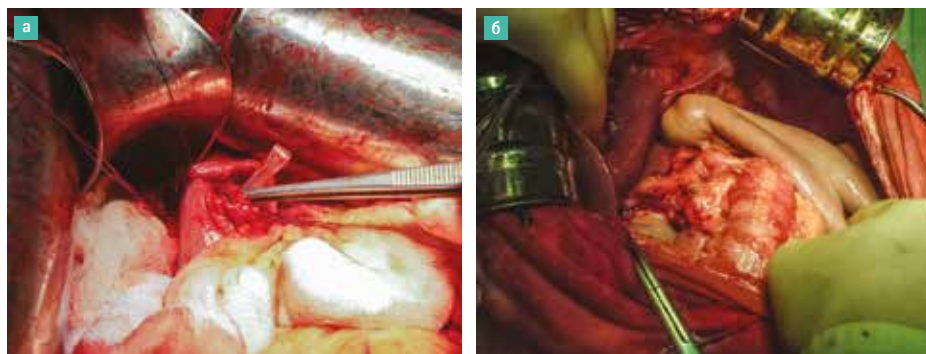


Рис. 4.3. Интраоперационная установка назоинтестинального зонда: а — проведение зонда в двенадцатиперстную и начальный отдел тощей кишки при формировании гастро-дуоденоанастомоза; б — пальпаторный контроль дислокации зонда, проведенного за эзофаго-энтероанастомоз

проводится следующим образом (Сыдығалиев К. С. и соавт., 2005): во время резекции желудка в момент наложения гастро-энтеро- или гастро-дуоденоанастомоза проводится назоинтестинальный зонд. Зонд проводится ретроградным способом до ушивания передней стенки анастомоза путем фиксации его проксимального конца к ранее проведенному обычному толстому желудочному зонду и вытягивания последнего наружу через пищевод и рот. Затем проксимальный конец зонда для энтерального питания выводят трансназально. Дистальный конец назоэнтерального зонда проводится за желудочно-кишечный анастомоз на расстояние 30–45 см. Проведенный назоэнтеральный зонд фиксируется к носовой перегородке (рис. 4.4).

Как упоминалось выше, срок нахождения назогастрального или назоинтестинального зонда в пищеварительной трубке лимитируется сроком в 4–6 недель. При необходимости пролонгированного питания энтеральными смесями ставится вопрос о выполнении гастро- или энтеростомии. Буквально два-три десятилетия назад, при отсутствии качественных и безопасных зондов для проведения энтерального питания, показания для формирования гастро- или энтеростом были значительно шире. В на-

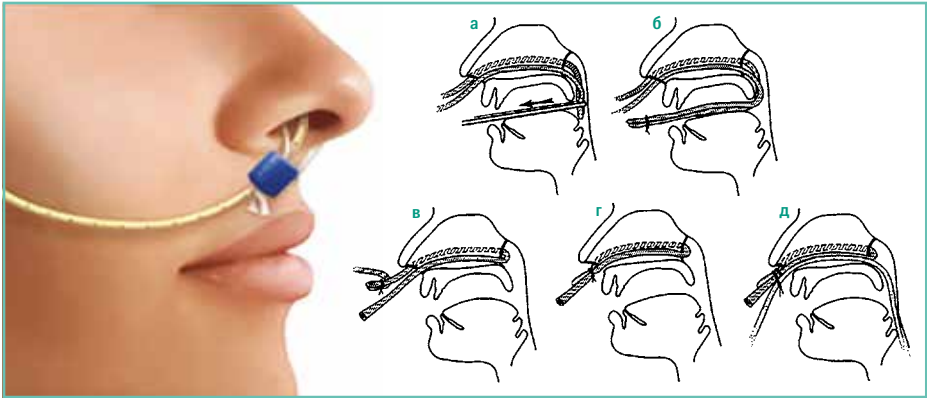


Рис. 4.4. Методика цивилизованного варианта фиксации проксимального участка назогастрального (назоинтестинального) зонда

стоящее время решение о необходимости выполнения данной процедуры ставится в отношении пациентов с наличием обструкции проксимальных отделов пищеварительной трубки, чья хирургическая коррекция либо технически невозможна, либо нецелесообразна вследствие имеющейся терминальной стадии онкопроцесса.

До настоящего времени не потеряли своей актуальности методы формирования трубчатой гастростомы по Витцелю (Witzel), Штамму-Кадеру (Stamm-Kader) и губовидной гастростомы по Г.С. Топроверу (рис. 4.5.).

Аналогично этому, до настоящего времени абсолютно приемлемым считается формирование энтеростомы по Витцелю (Witzel) или подвешивной энтеростомы по С.С. Юдину (рис. 4.6.) в традиционном или лапароскопическом варианте.

Несмотря на абсолютную приемлемость традиционных гастро- и энтеростомии, в настоящее время все большую популярность завоевывают методики чрескожной

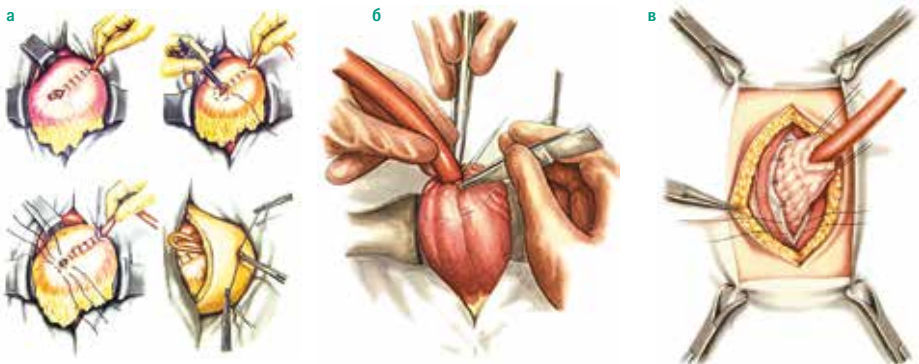


Рис. 4.5. Гастростомия: а) по Витцелю, б) по Штамму-Кадеру, в) по Г.С. Топроверу (по В.Н. Войленко и соавт., 1965)

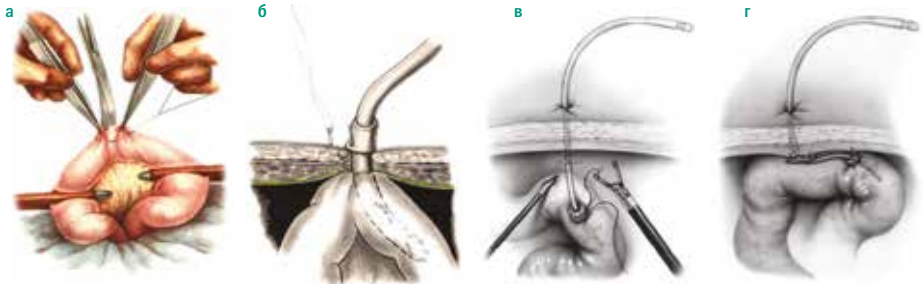


Рис. 4.6. Подвесная энтеростомия по С. С. Юдину: а), б) — традиционный (по В. Н. Войленко и соавт., 1965) и в), г) — лапароскопически модифицированный варианты выполнения

пункционной гастростомии и энтеростомии, в основном, вследствие своей малой инвазивности. Для выполнения пункционных гастро- и энтеростомии существуют противопоказания, в числе которых распространенный перитонит, рак желудка, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (с наличием или отсутствием стенозирования пилоро-бульбарной зоны), выраженное нарушение свертываемости крови, карциноматоз брюшины, выраженный асцит, массивный рубцово-спаечный процесс после предшествующих операций, невозможность выполнения гастроскопии, острый панкреатит тяжелого течения.

Процедура чрескожной пункционной гастростомии имеет в своей основе трансиллюминацию стенки желудка и передней брюшной стенки посредством эндоскопа, введенного в желудок. В процессе процедуры производятся выбор наименее васкуляризованного участка передней стенки желудка, троакарная трансабдоминальная пункция передней стенки желудка и установка в просвет желудка гастростомического катетера. Существует несколько технических вариантов установки гастростомического катетера (рис. 4.7). Однако принципиально важным при любом варианте установки является обеспечение гарантированного плотного контакта передней стенки желудка и париетальной брюшины передней брюшной стенки в месте формирования стомы, что достигается сближением внутренней и наружной прижимной манжет катетера (по сути — видоизмененного катетера Петцера) в течение первые 3–5 суток. Швы на переднюю брюшную стенку при формировании пункционной гастростомы обычно не накладываются. Введение питательных смесей можно начинать непосредственно после формирования гастростомы. Кроме собственно гастростомического катетера через сформированную гастростому (традиционную или пункционную) возможно введение специально предназначенного катетера за привратник в двенадцатиперстную кишку или интестинального зонда для проведения питания непосредственно в просвет тонкой кишки.

В качестве альтернативы традиционной энтеростомии доступ в тонкую кишку может быть сформирован как один из этапов лапаротомного вмешательства. Иглой для пункции подключичной вены производится прокол брюшной стенки в проекции кишечной петли, затем прокол серозной оболочки кишки и тангенциально — вход в просвет кишки. Затем через иглу проводится «туннельное» введение катетера калибра 12–14 Ch в просвет тощей



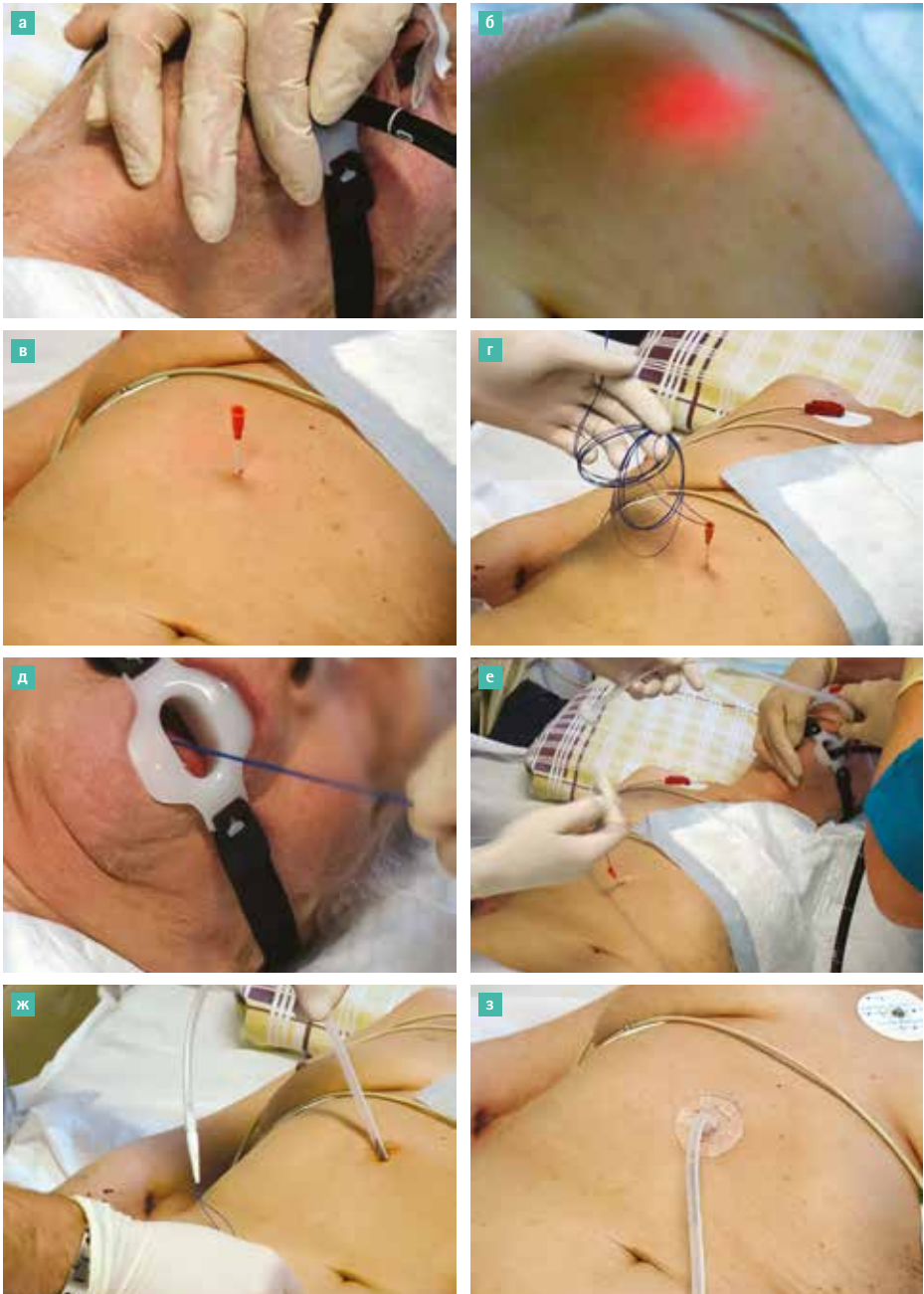


Рис. 4.7. Один из технических вариантов формирования пункционной гастростомы; а—з—последовательность этапов манипуляции (фото Е. Т. Кильдиев, Д. И. Репин)

кишки (так называемая игольно-катетерная техника) (рис. 4.8.). Данный метод также требует фиксации кишки к брюшной стенке в месте введения катетера для предотвращения затекания содержимого тонкой кишки и питательных смесей в брюшную полость до того, как сформируется ограничивающий канал (через 7–10 дней). Иногда используют дополнительную фиксацию приводящей и отводящей петель к передней брюшной стенке для предотвращения перегиба и обструкции кишки в месте еюнотомии. Игла и катетер должны проникать сквозь брюшную стенку косо, соответственно направлению кожного-кишечного канала; это предупредит перегиб трубки в месте ее выведения через кожу.

Не менее важным моментом в проведении искусственного питания энтеральными смесями является выбор скорости введения смеси и оценка ее усвоения пищеварительной трубкой. Выбор оптимальной в данной ситуации и для данного пациента скорости введения энтеральной смеси определяется, с одной стороны, степенью нарушения моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта и динамикой ее восстановления, а, с другой стороны, фактическими потребностями пациента в энергии и белке. Следует еще раз подчеркнуть, что отсутствие аускультативно определяемой перистальтики не является поводом для отказа от начала энтерального питания. Напротив, энтеральное питание является стимулом для восстановления моторной функции пищеварительной трубки, к слову, гораздо эффективнее контролируемого с помощью динамического УЗИ брюшной полости (визуальное определение перистальтики тонкой кишки), нежели с помощью стетоскопа.

Введение энтеральных смесей в раннем послеоперационном периоде принято начинать со стартового режима, предполагающего инфузию смеси энергоемкостью 0,5–1 ккал/мл в зонд или катетер со скоростью 15–25 мл/час на фоне компенсации нутритивной недостаточности проведением парентерального питания. Ежедневно на протяжении первых 3 дней послеоперационного периода скорость введения повышают на 25 мл/час до целевого значения 100 мл/час. При этом основополагающим критерием определения возможного в конкретный момент времени количества вводимой энтеральной смеси является так называемый остаточный объем содержимого желудка или тонкой кишки (зависит от места расположения зонда или катетера). Оценка остаточного объема желудка проводится каждые 4 часа в течение первых 2 суток от начала питания

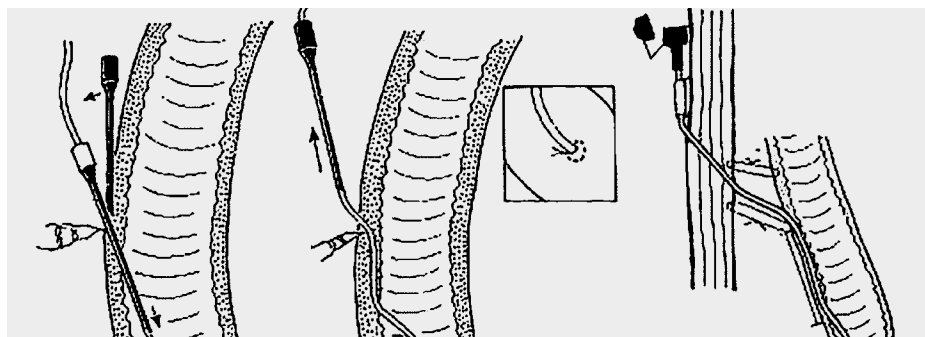


Рис. 4.8. Схема проведения игольно-катетерной энтеростомии

через назогастральный зонд. Значения остаточного объема, не превышающие 100 мл, расцениваются как нормальные и допускающие продолжение зондового питания.

Если остаточный объем превышает 100 мл, но не превышает 250 мл (некоторые авторы рекомендуют пользоваться значением 3 мл/кг), рекомендуют продолжение введения смеси с минимальной скоростью на фоне применения прокинетики (метоклопрамид до 40 мг/сут, домперидон до 60 мг/сут). В случае превышения остаточного объема желудка 250 мл рекомендуется введение смеси прекратить, назначить прокинетики и через 6 часов провести новую оценку. При сохранении прежнего остаточного объема, либо при одномоментной эвакуации через зонд 500 мл содержимого желудка и более, ставятся показания к проведению энтерального питания исключительно через назоинтестинальный зонд.

Причинами увеличения остаточного объема желудка может быть атония желудка, стойкий парез кишечника, органический или функциональный стеноз привратника, обструкция тонкой кишки, прием препаратов, ослабляющих моторику пищеварительной трубки (опиоиды, М-холиноблокаторы, катехоламины и др.). При этом необходимо в первую очередь исключить клинически наиболее значимые причины нарушения эвакуации из желудка — механическую кишечную непроходимость (ранняя спаечная непроходимость, абсцесс брюшной полости, анастомозит) и требующую коррекции причину динамической кишечной непроходимости (послеоперационный перитонит, неадекватное обезболивание). В случае недостаточно активного восстановления перистальтики без очевидных признаков интраабдоминальных послеоперационных осложнений с конца вторых — начала третьих суток может быть использована комплексная стимуляция моторной функции пищеварительной трубки: внутримышечно вводят холиномиметик/антихолинэстеразное средство (прозерин, убретид); через 30 мин — внутривенно в течение 10–15 мин 40–70 мл 10% раствора NaCl, после этого сразу же выполняется клизма (очистительная, гипертоническая или по Огневу). Общеизвестным, весьма эффективным и обязательным в повседневной клинической практике средством профилактики и терапии нарушений моторной функции пищеварительной трубки является продленная эпидуральная блокада, подавляющая афферентную импульсацию из рефлексогенной зоны и ингибирующее моторику влияние симпатической иннервации.

Оценка абсорбционной способности тонкой кишки и, соответственно, ее толерантности к энтеральному питанию основана на тестовом введении в назоинтестинальный зонд или энтеростомический катетер питательных смесей со скоростью 25 мл/ч и объемом 400 мл. После окончания инфузии указанного объема зонд перекрывается на 30–40 минут. Затем зонд открывается и эвакуируется остаточный объем. Если остаточный объем составляет менее 50% от объема вводимой энтеральной смеси, то энтеральное зондовое питание продолжают. В том случае, когда эвакуируемое содержимое из зонда составляет более 50% от объема вводимой смеси, питание прекращают. Ряд авторов в данной ситуации предлагает делать перерыв в введении питательной смеси на 4–6 часов с параллельным введением прокинетики. Другие авторы (А. В. Снеговой и соавт., 2007) рекомендуют переходить на так называемый «кишечный лаваж». При этом в двухпросветный назоинтестинальный зонд через инфузионный канал капельно вводят 2 литра энтеральных растворов, к аспирационному каналу одновременно подсоединяют отсос с разрешением 10–15 см водного столба.

При оценке эффективности стартового режима энтерального питания и толерантности пищеварительной трубки к вводимой нутритивной субстанции используются общепринятые клинические критерии — возобновление перистальтических шумов, отхождение газов, уменьшение или минимизация остаточного объема в желудке и в тонкой кишке. В дальнейшем энтеральное питание проводится через назогастральный/назоинтестинальный зонд, либо через гастро-/энтеростомический катетер в одном из следующих режимов: питание с постоянной скоростью, цикличное питание, периодическое питание, болюсное питание.

Питание с постоянной скоростью является, по сути, продолжением стартового режима и заключается во введении в желудочный зонд или в гастростому сначала изотонических смесей со скоростью 40–60 мл/ч, с последующим увеличением скорости введения на 25 мл/ч при хорошей переносимости смеси каждые 8–12 часов до достижения желаемой скорости 100 мл/ч. При питании через энтеростомический катетер или через назоинтестинальный зонд начальная скорость введения смеси не должна превышать 20–30 мл/ч, особенно в ближайшие сутки после операции. При тошноте, рвоте, судорогах или диарее требуется уменьшить последовательно скорость введения или концентрацию раствора (с 1 до 0,5 ккал/л). Следует помнить и о том, что даже при постоянной скорости введения смеси необходимо делать 4–6 часовые перерывы после 18–20 часов инфузии. Пренебрежение этим правилом может повлечь возникновение у пациента нарушения процесса всасывания, метеоризм и диарею.

*Цикличное питание* представляет собой вариант питания с постоянной скоростью, когда время непрерывного введения постепенно сокращают до 10–12-часового ночного периода.

*Периодическое питание* заключается во введении энтеральной смеси сеансами по 4–6 часов при отсутствии у пациента диареи, отсутствии данных о наличии синдрома мальабсорбции и синдрома короткой кишки, а также при отсутствии у пациента илеостомы.

*Болюсное питание* имеет своей целью имитацию приема обычной пищи для обеспечения режима функционирования пищеварительного тракта, близкого к естественному. Данный вид питания проводится только через назогастральный зонд или через гастростомический катетер. Смесь первоначальным объемом 100 мл вводят капельно или шприцем в течение 30 мин 3–5 раз в день. При хорошей переносимости вводимый объем ежедневно увеличивают на 50 мл до целевого значения 240 мл за 30 минут.

Очевидно, что выбор метода, объема и скорости введения энтеральной смеси определяется индивидуально для каждой клинической ситуации. Вначале, когда на фоне парентерального введения нутриентов энтеральные смеси являются компонентом смешанного питания, целесообразно постоянное капельное введение смесей. Также непрерывное 18–20-часовое питание предпочтительнее других режимов в случаях, когда есть аргументированные сомнения относительно сохранности функций переваривания и всасывания. По мере восстановления моторной функции пищеварительного тракта энтеральное введение смеси многие авторы рекомендуют заменять на интрагастральное. При восстановлении сознания пациента и возможности глотания, при эффективном усвоении смеси из желудка при скорости введения 100 мл/час следует перейти к пероральному сиппингу питательной смесью, а затем — к лечебному питанию. Зондовое питание полностью отменяют, когда обычное лечебное питание обеспечивает не менее 75% суточных энергетических потребностей. Проводя энте-

ральное питание, следует обратить внимание и на то, что стандартные изокалорические питательные смеси (1 ккал/мл) не содержат достаточного для покрытия суточной потребности объема воды. При этом недостающее до суточной потребности количество воды должно вводиться либо болюсно через зонд, либо (что более распространено) внутривенно — в виде солевых растворов и (или) 5% растворов глюкозы.

Введение питательной смеси в зонд или в гастро-/энтеростомический катетер технически может быть осуществлено двумя способами: пассивным (гравитационно-капельное введение) и активным (ручное или аппаратное введение). При гравитационно-капельном способе введение смеси основано на законе сообщающихся сосудов и проводится из некоего резервуара через систему трубок, соединенных с зондом. В недалеком прошлом роль системы для введения энтерального питания играли стеклянный 400-миллилитровый флакон для солевых растворов или глюкозы в качестве резервуара и система для внутривенных инфузий с разрушенным фильтром. В настоящее время инфузию в зонд или в стомический катетер проводят через специальную систему, соединяемую либо с мешком для питательной смеси, либо с контейнером, в который питательная смесь заливается при промышленном производстве. Мешки для питательной смеси и контейнеры, ее содержащие, вместе с прилагаемой к ним системой для инфузии обладают рядом важных для правильного использования характеристик: коннектор подходит к воронке назогастрального/назоинтестинального зонда любого размера, трубка инфузионной системы устойчива к деформации и сплипанию при перегибах, стенки мешка и трубки не содержат латекс, прозрачные, стенки контейнера имеют прозрачную часть, мешок и контейнер для питательной смеси снабжены боковой градуировкой, что позволяет точно контролировать ее количество и расход, горловина мешка имеет крышку, что минимизирует инфицирование питательной смеси, предусмотрено специальное кольцо для фиксации мешка на стандартной стойке, на трубке инфузионной системы имеется зажим для максимально точного регулирования скорости введения питательной смеси, а также камера для визуального контроля (количество капель в минуту) (рис. 4.9). Инфузионные системы, поставляемые без мешка, имеют устройство для прокалывания крышки, позволяющее подключаться как к стеклянным, так и к полимерным емкостям с питанием. Традиционным преимуществом гравитационно-капельного способа считается техническая простота введения энтеральной смеси. Однако, помимо этого, по сравнению с ручным и аппаратным способами пассивный капельный способ снижает риск аспирации и острого расширения желудка, обеспечивает лучшую переносимость больным энтерального питания при снижении риска диареи и лучшей



Рис. 4.9. Системы для гравитационно-капельного введения энтеральных смесей: а) Нутрификс Мультиспайк-НФ — система доставки с коннектором Мультиспайк для энтерального питания в пластиковых пакетах; б) Нутрификс Универсальный адаптер-НФ — система доставки с коннектором «Универсальный адаптер» для энтерального питания в бутылках с узким горлышком, пластиковых контейнерах и бутылках с широким горлом. Обе системы дают возможность вводить дополнительные ингредиенты и промывать зонд пациента через дополнительный порт

усвояемости питания. Помимо этого, капельная инфузия питательной смеси снижает потери тепла пациентом на 100 ккал/сут и оказывает более эффективное профилактическое воздействие в отношении стрессового эрозивно-язвенного поражения пищеварительной трубки. К недостаткам гравитационно-капельного способа относят относительную неточность дозирования скорости инфузии, а также нередкие случаи закупорки инфузионной системы при использовании 15–20% питательных смесей.

Под ручным методом введения питательных смесей понимают дробное дозированное введение смеси с помощью шприцев типа Жане. Данный метод используется при болюсном режиме питания. В последние годы все большее число клиницистов склоняется к мнению о том, что наиболее эффективным является введение смесей с помощью насосов-инфузоров. При этом обеспечивается автоматическая подача смеси непрерывным, капельным или болюсным путем. К очевидным преимуществам аппаратного метода относят обеспечение точной объемной скорости введения смеси и, соответственно, возможность точного расчета количества вводимых энергоносителей и пластических субстанций, введение смеси вне зависимости от ее дисперсности и вязкости, что гарантирует запланированное время и скорость инфузии и исключает необходимость постоянного контроля процесса энтерального питания медперсоналом. Среди немалого числа аппаратов (насосов) для введения питательной смеси различают малогабаритные индивидуальные (емкость для инфузии объемом до 1 литра) и рефрижераторные (емкость для инфузии объемом до 3 литров с возможностью подогрева раствора непосредственно перед введением). В силу целого ряда причин наиболее востребованы в клинической практике малогабаритные индивидуальные аппараты (насосы) для энтерального питания Enteroport, Flexyflo II, Frenta-System II, Kangaroo, Nutromat. В качестве примера приведем характеристики и свойства популярного в отделениях интенсивной терапии насоса для энтерального питания Enteroport Plus (рис. 4.10а). Данный насос является роликовым перистальтическим и предназначен для контролируемого внутрижелудочного и внутрикишечного зондового введения энтерального питания как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Энтеропорт Плюс отличается эргономичным и современным дизайном, делающим управление простым и доступным среднему медперсоналу. При небольших размерах и весе (всего 450 г) аппарат имеет весьма внушительный набор функций: отображение программируемой информации на жидкокристаллическом дисплее, интегрированная система контроля и безопасности (звуковой и визуальный сигнал тревоги при окклюзии, наличии воздуха в системе, пустом контейнере с питанием, низком заряде батареи, окончании введения при достижении заданного времени или объема). Энтеропорт Плюс может функционировать в режимах непрерывного введения с выбором скорости, непрерывного введения с выбором объема/времени, болюсного введения. В аппарате имеются функции памяти с сохранением последней введенной программы, защита от непреднамеренного изменения программы, возможность работы от перезаряжаемой батареи и от сети, возможность вызова персонала. Несмотря на то, что Энтеропорт Плюс может работать с большинством инфузионных систем для энтерального питания, специально для этого устройства разработаны и производятся Энтеропорт Плюс Сет 500/1000/2500 — наборы для ведения энтерального питания с пустым градуированным контейнером объемом 500, 1000 и 2500 мл (рис. 4.10б), а также Энтеропорт Плюс Сет

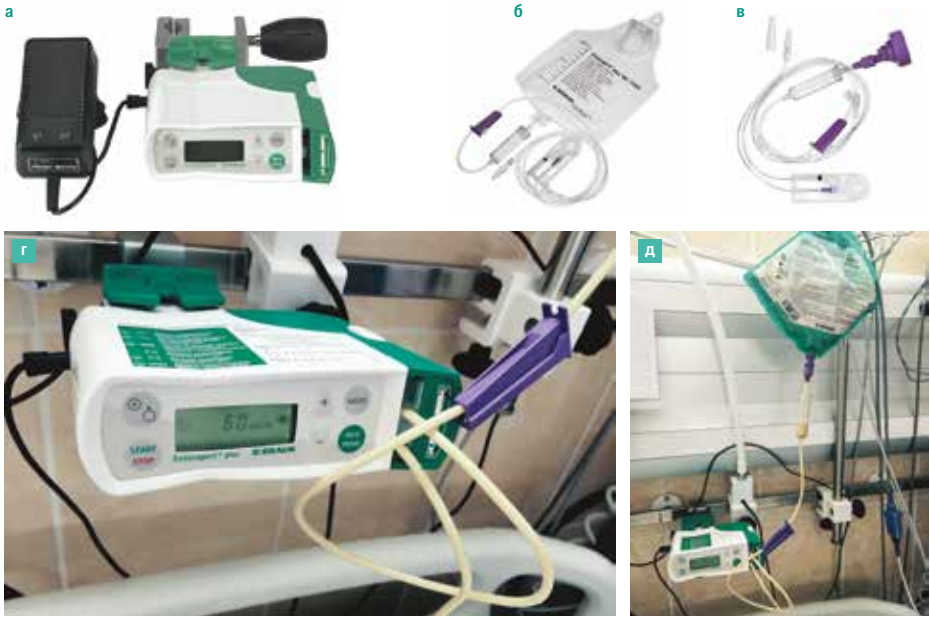


Рис. 4.10. Аппарат (насос) Энтеропорт Плюс (а), набор Энтеропорт плюс сет (б), система Энтеропорт плюс Сет Универсальный адаптер для проведения энтерального питания с помощью насоса (в); работа комплекса Энтеропорт плюс в реальных условиях (г, д)

Универсальный адаптер — система для введения энтерального питания с универсальным адаптером, для использования с любыми емкостями с энтеральным питанием (бутылки с узким и широким горлышком, пластиковые контейнеры (Мультиспайк)): не содержит ДЕНР, имеет адаптер Люэр Лок (female) с конусным коннектором, безыгольный Y-порт для шприцев с разъемом Люэр, роликовый зажим и капельную камеру (рис. 4.10в).

Одним из вопросов энтерального питания, периодически являющимся предметом дискуссий, служит постулируемая некоторыми авторами необходимая последовательность применения различных типов смесей: вначале мономерные электролитные растворы, затем олигомерные (полуэлементные) смеси, и лишь после этого следует вводить стандартные или специализированные смеси. Обоснованием столь жесткой последовательности применения смесей и обязательного начала энтерального питания с моно- и олигомерных смесей служит известный факт дистрофических изменений энтероцитов с естественным нарушением процесса абсорбции при синдроме энтеральной недостаточности. При этом приводятся некие теоретические предпосылки невозможности в данной ситуации пристеночного пищеварения с гидролизом полипептидов и полисахаридов и, соответственно, неэффективности как питания макроорганизма, так и питания самих энтероцитов. Да, действительно, потребление последними до 50% питательных субстанций из просвета пищеварительной трубки делает крайне необходимым даже при выраженном нарушении моторно-эвакуаторной функции энтеральное введение питательных субстанций. Существует специальное понятие — «минимальное энтеральное

питание», под которым подразумевают предоставление субстратов для поддержания морфо-функциональной целостности слизистой оболочки пищеварительной трубки (но не для нутритивной поддержки всего организма) в объеме до 250 мл/сут. Однако необходимость применения для минимального энтерального питания или для стартового режима питания только моно- или олигомерных смесей на сегодняшний день не является доказанной. В 2015 году были опубликованы Canadian Clinical Practice Guidelines, где отдельно обсуждался вопрос субстрата для начала энтеральной нутритивной поддержки. Рекомендации имели своим основанием проведенный мета-анализ 5 рандомизированных клинических исследований, ставивших один единственный вопрос: имеются ли различия в результатах лечения взрослых пациентов в критических состояниях (в том числе и в послеоперационном периоде) — летальности, осложнениях, длительности госпитализации, а также в потреблении калорий и белка — при разных вариантах начала нутритивной поддержки? На основании проведенного анализа были сделаны выводы о том, что по уровню летальности, частоте развития инфекционных осложнений, длительности госпитализации, частоте развития диареи, восполнении дефицита энергии и белка не выявлено достоверных различий между группой пациентов, получавших полуэлементные смеси, и группой пациентов, получавших стандартные энтеральные смеси. На наш взгляд, вполне логичным будет использовать полуэлементные энтеральные смеси в соответствии с показаниями к их применению, а именно: раннее энтеральное питание; лечебное питание больных с нарушенными функциями желудочно-кишечного тракта (синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, болезнь Крона, язвенно-некротические поражения кишечника); острый и хронический панкреатит; энтеропатии в результате лучевой и химиотерапии; непереносимость полимерных энтеральных смесей. В остальных случаях возможно начало энтерального питания со стандартных или специализированных смесей.

На протяжении нахождения в стационаре следует постоянно проводить оценку состояния питания пациента; при необходимости, у пациентов, которые получали искусственное питание после выписки из стационара.

У всех кандидатов для зондового питания, которым выполняется обширное оперативное вмешательство, следует обеспечить тонкоигольную катетерную еюностомию или назеоанальный зонд.

В том случае, когда наложен анастомоз проксимального отдела желудочно-кишечного тракта, энтеральное питание следует обеспечивать через зонд, установленный дистальнее анастомоза.

При необходимости длительности зондового питания более 4 недель, например, при тяжелой черепно-мозговой травме, следует рассмотреть вопрос об использовании чрескожного эндоскопического зонда (например, чрескожная эндоскопическая гастростомия).

Для большинства пациентов адекватным является препарат на основе цельного белка.

В периоперативном периоде независимо от риска, обусловленного нарушением питания, у следующих категорий пациентов лучше использовать энтеральное питание, содержащее иммуномодуляторы (аргинин, омега-3 жирные кислоты, нуклеотиды):

- подвергающихся обширным оперативным вмешательствам на органах в области шеи (ларингэктомия, фарингэктомия),
- подвергающихся крупным оперативным вмешательствам по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости (эзофагоэктомия, гастрэктомия, панкреатодуоденэктомия),
- после тяжелой травмы.

По возможности, данные препараты необходимо начать использовать за 5–7 дней до операции и продолжать в течение 5–7 дней после неосложненного оперативного вмешательства.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в хирургии (2009)*



Следует еще раз подчеркнуть, что при любом техническом способе введение любого вида энтеральной смеси начинают со скорости 10–25–50 мл/час в первые сутки питания. Каждые последующие сутки скорость введения смеси увеличивают на 25 мл/час. При этом максимальная скорость введения смеси не должен составлять более чем 125 мл/час. Энтеральное питание следует осуществлять в течение 18–20 часов в сутки с обязательным последующим перерывом на 4–6 часов и регулярным контролем остаточного объема.

## 4.2. Парентеральное питание

Парентеральное питание как составная часть нутритивной поддержки пациентов в наше время перестала быть абсолютной прерогативой специалистов-нутрициологов или врачей отделений интенсивной терапии и стала обязательным компонентом ведения пациента в пред- и послеоперационном периоде врачами-хирургами.

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. 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.

Еще в 1980 году A. Wretling и A. Shenkin весьма лаконично сформулировали показания к парентеральному питанию в клинической медицине. По мнению авторов, парентеральное питание назначается в трех типовых ситуациях, а именно:

- 1) когда пациент не может питаться через рот — при невозможности питания обычным путем (после травм и вмешательств в области лицевого черепа, на пищеварительном тракте);
- 2) когда пациент не должен питаться через рот — при нецелесообразности энтерального питания из-за опасности или развития острого панкреатита и кишечной недостаточности в связи с так называемым синдромом короткой кишки

(после обширной резекции тонкой кишки), при высоких тонкокишечных свищах (с выделением жидкости более 500 мл/сут), при механической илистой динамической кишечной непроходимости, при тяжелом течении болезни Крона или неспецифического язвенного колита;

- 3) когда пациент питается через рот неадекватно потребностям его организма — при недостаточности энтерального питания для покрытия избыточных потребностей организма, находящегося в критической ситуации (политравма, тяжелые ожоги, состояния гиперкатаболизма после обширных операций, септические состояния).

По мнению Ю. В. Думанского и соавт. (2015), среди показаний к парентеральному питанию в хирургическом стационаре выделяют:

- 1) гастроэнтерологические (по ряду причин невозможно питаться через желудочно-кишечный тракт, болезнь Крона, непроходимость пищеварительного тракта);
- 2) метаболические (перитонит, сепсис, полиорганная недостаточность);
- 3) предоперационная подготовка у пациентов для улучшения результатов хирургического вмешательства в тех случаях, когда собственные белково-энергетические резервы ограничены.

Очевидно, что основными целями парентерального питания являются обеспечение организма энергией (углеводы и липиды) и пластическим материалом (аминокислоты); поддержание активной белковой массы; восстановление закономерно возникающих при катаболизме потерь.

Поскольку парентеральное питание является по своей сути отдельным лечебным мероприятием, к его применению существуют противопоказания. К ним относятся:

- 1) метаболическая непереносимость отдельных составляющих парентерального питания;
- 2) рефрактерный шоковый синдром;
- 3) гипергидратация пациента;
- 4) диагностированная жировая эмболия (для жировых эмульсий);
- 5) непереносимость или анафилаксия на составляющие питательных сред.

Различают следующие режимы проведения парентерального питания.

1. Круглосуточное введение инфузионных сред:
  - оптимально для больных в ОРИТ;
  - наилучшая переносимость и утилизация субстратов.
2. Продленная инфузия в течение 18–20 часов:
  - хорошая переносимость пациентом;
  - в интервалах следует вводить внутривенно 5% глюкозу.
3. Циклический режим инфузии в течение 8–12 часов с последующим перерывом:
  - удобно при домашнем парентеральном питании;
  - хорошая переносимость после периода адаптации.

При рассмотрении компонентов парентерального питания на протяжении многих десятилетий важнейшей его составляющей считали источником 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» (S. Dudrick, 1966) базируется в прямом смысле именно на концентрированных растворах глюкозы, обеспечивающих покрытие почти всех энергопотребностей 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 метаболическим нарушениям, реализуемым в виде нарушений гомеостаза (некорректируемая гипергликемия, гипофосфатемия, дефицит незаменимых жирных кислот, осмотическая полиурия), органических дисфункций (дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность) и иммуносупрессии. Данное обстоятельство — отнюдь не артефакт, поскольку развитие системной воспалительной реакции как патогенетического компонента хирургических заболеваний, травм, в том числе и операционной, имеет своим следствием инсулинорезистентность и нарушение утилизации углеводов.

Практически одновременно с американской была предложена «европейская концепция» нутритивной поддержки, основанная на обеспечении 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, 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» (табл. 4.2).

Табл. 4.2  
Средняя энергетическая ценность сред для парентерального питания

Препарат	Энергоемкость ккал/л (кДж/л)
<b>Растворы глюкозы</b>	
5 %	200 (835)
10 %	400 (1670)
20 %	800 (3340)
40 %	1600 (6680)
<b>Жировые эмульсии</b>	
10 %	1100 (4593)
20 %	2000 (6680)
<b>Растворы аминокислот</b>	
5 %	200 (835)
10 %	400 (1670)
<b>Раствор этанола 5 % (не рекомендован для парентерального питания)</b>	335 (1480)

Тем не менее, именно углеводы являются наиболее традиционными источниками энергии в практике парентерального питания. Для практики парентерального питания используются преимущественно растворы D-глюкозы. Важной особенностью глюкозы является то, что в организме она окисляется до окончательных продуктов — углекислоты и воды. Глюкоза является одной из составных частей молекул РНК и в этом плане имеет прямое отношение к синтезу белка. Введение глюкозы позволяет сохранить от распада собственные белки. Одновременно глюкоза оказывает и анаболическое действие на обмен аминокислот, который, вероятнее всего, обусловлен усилением продукции инсулина поджелудочной железой в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. Анаболический эффект глюкозы по отношению к аминокислотам проявляется при совместном введении, если же между их введением допускается разрыв в 4–5 часов, азотсберегающий эффект может не проявиться. Введение глюкозы вместе с инсулином оказывает более сильный анаболический эффект, чем раздельное их введение. В присутствии инсулина глюкоза эффективно предупреждает развитие кетоацидоза, способствует нормальному распределению в организме калия и натрия. Растворы глюкозы 5% почти изотоничны плазме крови, и их широко используют для коррекции водного баланса, питания, дезинтоксикации и других целей. К сожалению, столь малое количество глюкозы в растворе незначительно влияет на калорийный баланс организма. Литр этого раствора дает всего 200 ккал, а для того, чтобы обеспечить организм необходимой энергией, надо ввести 10 л такого раствора, что является с физиологической точки зрения недопустимым. Энергетическую ценность растворов глюкозы повышают, увеличивая ее концентрацию до 10–50%. Гипертонические растворы глюкозы часто оказывают раздражающее действие на венозную стенку, приводят к флебитам, в связи с чем растворы свыше 10% стараются не вводить в периферические вены. Верхний предел дозы при инфузии глюкозы не должен превышать 1,5 г/кг/сутки. С целью предупреждения гипергликемии при введении значительных количеств глюкозы в виде гипертонических ее растворов вводят инсулин из расчета 1 ЕД на 4–5 г глюкозы.

В практике парентерального питания чаще всего применяются концентрированные растворы глюкозы.

Концентрация	Энергетическая ценность	Осмолярность
10%	400 ккал/литр	555
20%	800 ккал/литр	1100
25%	1000 ккал/литр	1390
40%	1600 ккал/литр	2200

Наиболее распространенными являются 20–25% растворы глюкозы. Применение именно таких концентраций глюкозы имеет два объяснения. Во-первых, применение концентраций выше 25% вызывает риск развития гиперосмолярного синдрома. Во-вторых, низкоконцентрированная 10 и 5% глюкоза имеет низкую энергоёмкость и вследствие этого не может использоваться в практике парентерального питания. Как и в случае с растворами аминокислот, скорость введения растворов углеводов является строго лимитированной.

Вещество	Доза	Скорость введения
Глюкоза	<b>Взрослые:</b> до 6 г/кг веса <b>Дети:</b> 8–15 г/кг веса в сутки	До 0,5 г/кг в час Как можно медленнее
Фруктоза	До 3,0 г/кг веса в сутки	До 0,25 г/кг в час

Фруктоза (левулеза, плодовый сахар) является моносахаридом, относящимся к группе гексоз, и по калорийности равна глюкозе. В организме фруктоза может фосфорилироваться без инсулина, и ее обмен в начальных этапах находится вне зависимости от этого гормона. Фруктоза в основном метаболизируется в печени, а поступающие в кровь продукты ее метаболизма (глюкоза, молочная кислота и липиды) могут утилизироваться другими тканями. Фруктоза быстрее, чем глюкоза, элиминируется из сосудистого русла, и потери ее с мочой меньше. При введении фруктозы образование гликогена в печени происходит быстрее, она оказывает более энергичное белоксохраняющее и гепатопротекторное действие. Особенно выгодным является введение фруктозы в постагрессивном периоде (операция, послеоперационный период, травма, шок), когда усвояемость глюкозы резко падает. В то же время, следует указать, что гликогеносинтез в мышцах при введении фруктозы протекает медленнее, чем при введении глюкозы. Независимость обмена фруктозы от инсулина неполная, так как основная масса фруктозы превращается в печени в глюкозу, обмен которой зависит от инсулина. После введения фруктозы возрастает содержание глюкозы в крови и возникает глюкозурия. Перегрузки фруктозой, как и другими моносахаридами, вызывают неблагоприятные последствия. В частности, из-за опасности лактацидемии и гиперурикемии, в основе которой лежит быстрое расходование АТФ на фосфорилирование этого сахара, фруктозу можно вводить лишь в умеренных дозах. Для инфузий применяют 10% растворы фруктозы. Естественно, что при такой концентрации количество доставляемой в организм энергии сравнительно небольшое и не может иметь самостоятельного значения. Фруктозу применяют в качестве добавок к некоторым препаратам и включают в состав многокомпонентных растворов для парентерального питания. Рациональность создания последних основана на том, что утилизация отдельных входящих в их состав углеводов (моносахаров и спиртов) происходит разными путями, что позволяет при высокой калорийности препарата избежать перегрузки организма отдельными субстратами. Предельно допустимая дозировка фруктозы — 0,25 г/кг/час и не более 1,5 г/кг/сутки. Следует заметить, что в инструкции по применению внутривенных растворов фруктозы представлен обширный список противопоказаний к ее использованию — гипоксия, ацидоз, декомпенсированный диабет, декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигоанурия. Препарат не рекомендуют применять при наличии у пациента печеночной или почечной недостаточности, а также в детском возрасте. Особое внимание должно уделяться выявлению пациентов с наличием гиперчувствительности к фруктозе, что требует обязательного выполнения теста на уровень гликемии (не ниже 3,5 ммоль/л) и лактадемии (не выше 1,2 ммоль/л) после пятикратного (!) внутривенного введения 0,2 г/кг фруктозы. Согласитесь, что некие, во многом весьма эфемерные, преимущества, которые может дать внутривенное применение фруктозы как компонента парентерального питания, как минимум не

оправдывают тех рисков и затрат (и в буквальном смысле тоже, так как фруктоза намного дороже глюкозы), сопровождающих ее использование в рутинной клинической практике.

В 1990-е годы в качестве альтернативных глюкозе источников энергии использовали спирты — сорбитол и ксилитол. С 2005 года в связи с настоятельными рекомендациями национальных обществ по нутритивной поддержке растворы ксилитола и сорбитола были декларативно исключены из практики парентерального питания в большинстве европейских стран. Это связано с достоверно установленным в конце 1990-х и начале 2000-х годов влиянием внутривенного введения данных соединений на возникновение острого некроза печени с развитием фульминантной печеночной недостаточности, а также церебрального оксалоза на фоне введения ксилитола (Б.Р. Гельфанд и соавт., 2009).

Говоря об углеводах как об облигатном компоненте парентерального питания, следует еще раз обратить внимание на крайне негативные последствия их избыточного применения как по общему количеству, так и по скорости их инфузии. Как это ни странно звучит, но в отношении именно растворов углеводов даже у пациентов с выраженной нутритивной недостаточностью правильным будет утверждение о том, что «лучше недокормить, чем перекормить». Последствия избыточного введения сахаров, как указывалось выше, могут стать весьма серьезными, требующими дополнительной и весьма трудоемкой коррекции метаболизма. В то же время 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 (см. табл. 4.4). Введение аминокислот не столько компенсирует энергопотребности, сколько поддерживает азотистый баланс и определяет возможность синтеза эндогенного белка. Основным источником энергии в рамках Европейской концепции являются жировые эмульсии. Доля липидов в энергообеспечении при стрессовых состояниях (послеоперационный период, сепсис) достигает 50–60% от всех небелковых калорий.

Таблица 4.4

**Определение количества инсулина, необходимого для введения при парентеральном питании**

Содержание глюкозы в сыворотке крови при инфузии 5% р-ра глюкозы	Доза инсулина (на 25г глюкозы, 500 мл 5% раствора глюкозы, 250 мл 10% раствора глюкозы), ЕД
7,2 ммоль/л	6
8,3 ммоль/л	10
11,1 ммоль/л	18
13,9 ммоль/л	25

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 3,4 ккал/г и 4 ккал/г у аминокислот и углеводов соответственно). Очевидно, что введение в инфузионную среду для парентерального питания жировой эмульсии закономерно повышает ее калораж. Кроме того, при одинаковой энергоемкости 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 подчеркивает главное достоинство такого подхода – применение жировых эмульсий в качестве альтернативного углеводам 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 применения углеводов. В течение 7 суток послеоперационного периода пациенты получали липиды в составе MCT/LCT 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, 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 образованию кетоновых тел и кетоацидозу. Вследствие этого жировые эмульсии применяют все-таки только в сочетании с парентеральной углеводной поддержкой. Несмотря на то, что соотношение белки/жиры/глюкоза в калорическом отношении должно составлять приблизительно 20/30/50%, в настоящее время не существует консенсуса о правильном соотношении глюкоза/липиды в небелковых калориях. При этом имеется тенденция рекомендовать соотношение от 50/50% до 60/40% или даже 70/30% небелковых калорий калорий из-за проблем, возникающих в отношении развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени, которая иногда сопровождается холестазом и у некоторых пациентов может прогрессировать до безалкогольного стеатогепатита. Однако соотношение глюкоза/липиды должно

быть адаптировано к конкретной клинической ситуации (действующие рекомендации ESPEN, 2009 г.). Тем не менее, 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 $\omega$ -6) и  $\alpha$ -линоленовой (18:2 $\omega$ -3) — неизбежно возникающего при отсутствии их экзогенного введения.

В настоящее время необходимость применения липидов в парентеральном питании 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; используются для реституции легочного сурфактанта при остром повреждении легких. Кроме того, введение в программу парентерального питания жировых эмульсий имеет преимущество в том, что не вызывает перегрузки системы кровообращения из-за незначительности вводимого объема и не приводит к развитию гиперосмотического 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 жирных кислот. При этом именно входящие в состав жировых эмульсий жирные кислоты определяют в целом как биологические свойства нутритивной субстанции, так и целесообразность ее использования у тех или иных хирургических пациентов. 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). 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. Так, например, длинноцепочечные жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота (C<sub>20:4</sub>  $\omega$ -6), эйкозапентаеновая кислота (C<sub>20:5</sub>  $\omega$ -3) и докозагексаеновая кислота (C<sub>22:6</sub>  $\omega$ -3) являются исходными субстратами для синтеза провоспалительных и 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



H. 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 недостаточности, автор не отметил у этих больных 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 бесспорные позитивные эффекты 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 E и K. Однако, уже в работах, датированных 1970–80-ми годами, появились аргументированные утверждения о том, что применение жировых эмульсий из соевого и хлопкового масла обуславливало целый ряд значимых иммунодепрессивных эффектов, таких как снижение 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 Lipotul вызывало развитие гемолитической анемии) и вследствие этого были изъяты из клинической практики. Поводом к принятию окончательного решения о возможности применения жировых эмульсий в клинической практике послужили результаты исследования F. Battistella et al. (1997), проведенного у пациентов с тяжелой политравмой (величина APACHE II составляла не меньше 23 баллов). Одна группа пациентов получала  $\omega$ -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  $\omega$ -6 жирные кислоты, как минимум, в отделениях интенсивной терапии.

Опыт применения жировых эмульсий I поколения продемонстрировал те 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  $\omega$ -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 (LCT) из масла сои и среднецепочечными (MCT) жирными кислотами из масла кокоса в соотношении 1:1. Представители данного поколения жировых эмульсий, например, Lipofundin, до настоящего времени используются в клинической практике. Разновидностью жировых эмульсий II поколения являются так называемые структурированные жировые эмульсии с эквимолярным соотношением LCT и MCT и уменьшенным количеством октаеновой кислоты. Дальнейшие попытки уменьшения доли  $\omega$ -6 жирных кислот привели к появлению жировых эмульсий, 80% которых приходится на олеиновую кислоту (20:3  $\omega$ -9), получаемую из оливкового масла. Несмотря на снижение иммуносупрессивного эффекта  $\omega$ -6 жирных кислот, чрезмерное количество олеиновой кислоты в жировой эмульсии способно вызывать дефицит незаменимых жирных кислот, что и было подтверждено в клинике.

Появление жировых эмульсий III поколения датируется 1991 годом, когда впервые для парентерального питания стали доступны эмульсии, включавшие в качестве компонента  $\omega$ -3 жирные кислоты, получаемые из рыбьего жира и продемонстрировавшие в эксперименте и в клинике свое противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, востребованное у значительной части хирургических больных. Примером данного типа жировых эмульсий является препарат Lipoplus, имеющий в своем составе 50% MCT-триглицеридов из масла кокоса, 40%  $\omega$ -6 LCT-триглицеридов из масла сои и 10%  $\omega$ -3 LCT-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 является создание препаратов, не усугубляющих процессы свободно-радикального окисления, не подавляющих клеточный иммунитет, не усиливающих реакции системного воспаления и тромбообразования.

Таблица 4.5

**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

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 стен наших *alma mater* (см. табл. 4.5.). 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 нейтрофи-

лах 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 резервов антиоксидантной системы, что определяется, в том числе, и предсуществующей нутритивной недостаточностью, и недостаточным обеспечением экзогенными нутриентами. 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, том числе сепсиса и полиорганной недостаточности.

Ключевым следствием окислительного стресса 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  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислотах, служащих основной мишенью для ПОЛ. Именно поэтому данные типы жирных кислот закономерно ассоциируются с повышенным риском развития окислительного стресса. В этой связи в состав жировых эмульсий, содержащих большое количество полиненасыщенных жирных кислот, нередко добавляют  $\alpha$ -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 (LCT) на триглицериды, в состав которых входят среднецепочечные жирные кислоты (MCT). 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, содержащей смесь триглицеридов с LCT- и MCT-жирными кислотами (1:1) и  $\alpha$ -токоферол, показали их меньшую склонность к активизации ПОЛ по сравнению с рутинным применением жировых эмульсий, содержавших только LCT-жирные кислоты. Известно, что метаболизм MCT-жирных кислот существенно отличается от метаболизма длинноцепочечных жирных кислот. MCT-жирные кислоты при переносе в митохондрии не требуют участия карнитина и, как предполагается, именно это определяет быструю утилизацию среднецепочечных жирных кислот. Жировые эмульсии, содержащие помимо длинноцепочечных жирных кислот MCT-жирные кислоты, получили название жировых эмульсий II поколения.

Дальнейшие разработки в отношении резистентных к ПОЛ жировых эмульсий привели к использованию в качестве субстрата для производства оливкового масла,

содержащего в том числе мононенасыщенные жирные кислоты всего с одной двойной связью в молекуле. Данный тип жирных кислот, например, олеиновая кислота ( $C_{18:1}$   $\omega$ -9), менее чувствителен к пероксидации, чем  $\omega$ -6 и  $\omega$ -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 митохондриях 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  $\alpha$ -токоферолом, и у пациентов, получавших дериваты соевого масла с  $\alpha$ -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, экспрессии генов и процесса апоптоза. В частности, применение  $\omega$ -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, были выявлены 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 LCT-жирными кислотами, было выявлено достоверное нарастание лейкоцитоза и угнетение цитотоксической активности лейкоцитов, в то время как при использовании жировых эмульсий с  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами были отмечены прямо противоположные эффекты. Введение в состав жировых эмульсий, как компонента нутритивной поддержки хирургических больных, дериватов рыбьего жира с  $\omega$ -3 жирными кислотами, по данным A. Heller (2006) имело своим следствием сокращение сроков пребывания пациентов в ОРИТ, снижение потребности в антибиотиках и снижение летальности. MCT-жирные кислоты по сравнению с LCT-жирными кислотами считаются относительно нейтральными в плане влияния на иммунитет. Кроме этого, в ряде исследований было отмечено иммуномодулирующее действие среднепечочных жирных кислот. Установлено, что жировые эмульсии с MCT-жирными кислотами *in vivo* увеличивают активность моноцитов, адгезивную способность нейтрофилов и их дегрануляцию. В клинических исследованиях T. Grau (2003) было показано, что применение MCT/LCT-жировых эмульсий по сравнению с применением только соевых LCT-жировых эмульсий у пациентов, перенесших лапаротомию, досто-

верно уменьшало число интраабдоминальных инфекционных осложнений. При изучении влияния жировых эмульсий, произведенных из оливкового масла и содержащих  $\omega$ -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  $\omega$ -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- $\alpha$ ). Более того, P. Calder (2003) установлено, что повышение концентрации TNF- $\alpha$  имеет место при введении соевых жировых эмульсий и не наблюдается при введении тех же эмульсий с МСТ-жирными кислотами.

В отличие от провоспалительного эффекта  $\omega$ -6-полиненасыщенных жирных кислот, для  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой, 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 докозагексаеновая кислоты становятся превалирующими субстратами для липооксигеназы, трансформируясь в эйкозаноиды с принципиально меньшей биологической 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 LTB<sub>4</sub> (синтезируемых из арахидоновой кислоты) к не обладающим провоспалительным эффектом LTB<sub>5</sub> (синтезируемых из эйкозапентаеновой кислоты). Следствием этого является достоверное снижение концентрации медиаторов воспаления IL-6 и TNF- $\alpha$ . У пациентов с абдоминальным сепсисом концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , высвобождаемых из мононуклеарных лейкоцитов, по данным K. 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  $\omega$ -3 жирными кислотами. Жировые эмульсии из оливкового масла, в отношении их влияния на системное воспаление, до настоящего времени изучены недостаточно. Тем не менее, существует обоснованное мнение об относительно меньшем влиянии олеиновой кислоты на продукцию медиаторов воспаления, чем ЛСТ-жировые эмульсии. Препринциальные исследования A. Buenestado (2006) показали, что жировые эмульсии из оливкового масла

при септических состояниях не оказывают влияния на индуцированную липополисахаридами бактерий продукцию провоспалительных интерлейкинов и TNF- $\alpha$ . 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  $\omega$ -3 жирных кислот перманентно проводится сравнение их эффективности при парентеральном и пероральном введении. Исторически первые результаты по применению  $\omega$ -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 et al. (2008) в своем анализе указывают, что, например, терапевтический эффект при энтеральном назначении  $\omega$ -3 жирных кислот наступает медленно, что делает такой путь введения неприменимым при острых заболеваниях. При использовании капсул с рыбьим жиром биодоступность молекул  $\omega$ -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  $\omega$ -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 et al. (2008), при внутривенной инфузии жировой 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  $\omega$ -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 годы 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  $\omega$ -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 LCT-эмульсий. В работе I. Porta (1993) отмечено, что у пациентов в критических состояниях достоверные различия в скорости тромбоцитарной агрегации при применении LCT- или MCT-жировых эмульсий отсутствуют.

Рекомендуемый объем вводимых жировых эмульсий и скорость инфузии составляют:

*Дозировка*

Взрослые: до 1,5 г/кг в сутки

*Скорость введения*

до 0,1 г/кг в час.

Современным стандартом компенсации дефицита белка в организме является применение растворов кристаллических аминокислот. Гидролизаты белков в настоящее время исключены из клинической практики парентерального питания. Растворы аминокислот — основной источник азота и пластического материала для синтеза белка. Ранее сложившиеся подходы к азотистой составляющей парентерального питания предполагали коррекцию азотистого баланса и, в первую очередь, возможность устранения отрицательного азотистого баланса. Вместе с тем метаболическая реакция на агрессию характеризуется развитием не только отрицательного баланса азота, но и типичными изменениями внеклеточного и внутриклеточного профиля аминокислот. Количественная и качественная потребность в аминокислотах изменяется, возникает избирательная недостаточность отдельных аминокислот. В связи с этим ряд аминокислот стали рассматривать как фармакологические агенты, активно стимулирующие органические метаболические процессы.

Аминокислоты, введенные в организм внутривенно, входят в один из двух возможных метаболических путей — анаболический путь, в котором аминокислоты связываются пептидными связями в конечные продукты — специфические белки, и метаболический путь, при котором происходит трансаминация аминокислот и их использование в качестве энергетического субстрата. Точно предсказать вариант использования организмом в тот или иной момент времени экзогенно вводимых аминокислот крайне затруднительно, однако очевидно, что минимизировать утилизацию аминокислот только в качестве энергетического материала возможно лишь при условии достаточного обеспечения организма собственно энергоносителями — углеводами и липидами.

Требования, предъявляемые к идеальному раствору аминокислот, достаточно просты. Это должен быть 5–10% раствор, состоящий из L-аминокислот, по соотношению соответствующий составу яичного белка или стандарту «яйцо-картофель». Раствор должен содержать не менее  $\frac{1}{3}$  незаменимых аминокислот и иметь соотношение лейцин/изолейцин (LEU/ILE) около 1,60. Основным условием адекватного парентерального питания с использованием растворов аминокислот является обязательное содержание всех незаменимых аминокислот, синтез которых не может осуществиться в организме человека, это изолейцин, фенилаланин, лейцин, треонин, лизин, триптофан, метионин, валин. 6 аминокислот — аланин, глицин, серин, пролин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты — синтезируются в организме из углеводов. Четыре аминокислоты (аргинин, гистидин, тирозин и цистеин) синтезируются в недостаточном количестве. К условно-незаменимым аминокислотам относятся L-аргинин и L-гистидин, так как в их отсутствие процессы синтеза белка значительно снижены, и при некоторых патологических состояниях они могут синтезироваться в недостаточном количестве. Следует отметить, что наличие в инфузируемом растворе всех двадцати аминокислот является отнюдь не обязательным, поскольку часть аминокислот синтезируется в организме путем взаимной трансформации.

При определении оптимального состава инфузируемых растворов аминокислот и выбора конкретного препарата для парентерального питания следует учитывать необходимость присутствия в растворах целого ряда химических субстанций, играющих важную роль в коррекции метаболизма пациента. Так, аминокислота L-аргинин способствует

наиболее эффективному превращению аммиака в мочевины. L-аргинин связывает токсичные ионы аммония, которые образуются при катаболизме белков в печени. В свою очередь, L-яблочная кислота необходима для регенерации L-аргинина в этом процессе и как энергетический источник для синтеза мочевины. Аминокислоты L-орнитин аспартат, L-аланин и L-пролин уменьшают потребность организма в глицине. Орнитин стимулирует глюкозо-индуцированную выработку инсулина и активность карбамоилфосфатсинтетазы, что способствует увеличению утилизации глюкозы периферическими тканями и синтезу мочевины, а в сочетании с аспарагином — уменьшению уровня аммиака. Содержащийся в растворах фосфор активизирует глюкозо-фосфатный цикл.

Ряд стандартных растворов аминокислот содержат катионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^+$  и анион  $\text{Cl}^-$ . Ион натрия вместе с хлорид-анионом является важнейшим элементом для поддержания гомеостаза. Ион калия — основной катион интрацеллюлярной жидкости. Установлено, что достижение положительного азотистого баланса при общем парентеральном питании возможно только при добавлении в инфузионный раствор ионов калия. Ион магния необходим для сохранения целостности митохондрий и для возникновения и проведения импульса в мембранах нервных и мышечных клеток, а также для передачи высокоэнергетических фосфатов при синтезе АТФ. У больных на длительном парентеральном питании гипомагниемия часто сопровождается гипокалиемией.

Необходимость введения в стандартные растворы аминокислот витаминов комплекса В (рибофлавин, никотинамид, пантенол и пиридоксин) обусловлена их ограниченными резервами в организме и необходимостью ежедневного введения при парентеральном питании. Никотинамид переходит в депо в форме пиридин нуклеотида, который играет важную роль в окислительных процессах организма. Совместно с лактофлавином никотинамид участвует в промежуточных процессах метаболизма и в форме трифосфопиридина нуклеотида участвует в синтезе белка. Никотиновая кислота уменьшает уровень сывороточных липопротеинов очень низкой и низкой плотности, в то же время повышая уровень липопротеинов высокой плотности. D-пантенол, как кофермент-А, является фундаментальной основой промежуточных процессов метаболизма, участвует в метаболизме углеводов, глюконеогенезе, катаболизме жирных кислот, а также в синтезе стерола, стероидных гормонов и порфирина. Пиридоксин является составной частью групп многих ферментов и коферментов, играя ключевую роль в процессах метаболизма углеводов и жиров. Этот витамин необходим для образования порфирина, синтеза гемоглобина и миоглобина. Следует еще раз подчеркнуть, что при полном парентеральном питании непременным условием усвоения аминокислот является обеспечение данного процесса энергией углеводов и (или) жиров. При этом соотношение между энергодающими питательными субстратами и источниками азота должно соответствовать правилу Scifart: не менее 30 небелковых килокалорий на 1 г аминокислот. Некоторые растворы аминокислот уже имеют в своем составе глюкозу в необходимой пропорции.

Растворы аминокислот, применяемые для парентерального питания, подразделяют на стандартные и специальные. Стандартные растворы предназначены для взрослых больных. Специальные растворы включают питательные смеси для парентерального



питания детей, больных с острой и хронической почечной недостаточностью, пациентов с различными заболеваниями печени и для лечения печеночной энцефалопатии. Стандартные сбалансированные аминокислотные растворы являются важнейшим компонентом современного парентерального питания. Стандартными препаратами, сбалансированными по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот, являются Аминоплазмаль Б. Браун Е 5%, 10%, Инфезол 40, Инфезол 100, Аминосол — 600, 800, КЕ (см. табл.). Введение всех аминокислот, необходимых для синтеза белков (включая условно заменимые и заменимые аминокислоты), содержащихся в данных препаратах, обеспечивает высокую питательную эффективность и снижает нагрузку на организм при синтезе белка. Для исключения метаболизма вводимых аминокислот в качестве источника энергии, необходимо одновременное введение с ними источников энергии, таких как жировые эмульсии и растворы углеводов. Помимо собственно аминокислот, растворы аминокислот для парентерального питания содержат минеральные вещества, необходимые для поддержания водно-электролитного и кислотно-основного равновесия.

Вводимые внутривенно аминокислоты поступают во внутрисосудистые и внутриклеточные депо эндогенных свободных аминокислот и, также как и они, функционируют в качестве субстрата для синтеза белков организма. Биодоступность всех компонентов растворов аминокислот при внутривенном введении приближается к 100%. В Аминоплазмаль Б. Браун Е5 индивидуальные концентрации аминокислот подобраны таким образом, чтобы при внутривенном введении данного раствора относительный рост концентрации каждой аминокислоты в плазме не выходил за пределы нормы, что обеспечивает поддержание гомеостаза аминокислот в плазме. Аминокислоты, не вовлеченные в синтез белков, метаболизируются следующим образом: в результате трансаминирования аминокислотной группы отделяются от углеродного скелета, далее углеродные цепи или окисляются до  $\text{CO}_2$ , или используются в качестве субстрата в реакции глюконеогенеза в печени. Аминокислоты метаболизируются в печени до мочевины.

Очевидно, что при различных патологических состояниях имеют место нарушения метаболизма, являющиеся частью патогенеза и характерные для данной патологии. Соответственно, меняется количественная и качественная потребность в аминокислотах, вплоть до возникновения избирательной недостаточности отдельных аминокислот. В связи с этим для патогенетически направленной коррекции метаболизма с помощью парентерального питания были разработаны и широко применяются в клинической практике специальные растворы аминокислот, так называемые аминокислотные смеси направленного действия.

Отличительной особенностью растворов аминокислот для больных с печеночной недостаточностью (Аминоплазмаль Гепа 10%, Аминостерил Гепа 5% и 8%, Гепасол Нео) является снижение содержания ароматических (фенилаланин, тирозин) аминокислот и метионина с одновременным увеличением содержания аргинина до 6–10 г/л и разветвленных незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) — до 43,2 г/л. Количество аргинина увеличивается для обеспечения функции цикла мочевины и тем самым активации детоксикации аммиака в печени и предупреждения гипераммониемии. Исключение ароматических аминокислот из смесей обусловлено тем, что при пече-

ночной недостаточности в плазме повышается концентрация ароматических аминокислот и метионина. Одновременно концентрация разветвленных аминокислот снижается. Увеличение транспорта ароматических аминокислот в головной мозг усиливает синтез патологических медиаторов, вызывающих симптомы печеночной энцефалопатии. Введение препаратов с повышенным содержанием разветвленных незаменимых аминокислот уменьшает эти проявления (см. табл. 4.6).

Таблица 4.6

**Характеристика специализированных аминокислотных растворов, применяемых при печеночной недостаточности**

	Аминостерил — Гела, 8 %	Аминоплазмаль Гела, 10 %	Гепасол Нео, 8 %
Незаменимые АК, %	59,4	50%	59,4
Разветвленные АК, %	42,0	33,0	42,0
Азот, г/л	12,9	15,3	12,9
Осмолярность, мосм/л	770	875	770
Углеводы и электролиты	Нет	Нет	Нет

Для парентерального питания и лечения больных с острой и хронической почечной недостаточностью применяют специальные растворы аминокислот: Нефротект, Нефрамин. Соотношение незаменимых и заменимых аминокислот составляет 60:40. Препараты данной группы содержат восемь незаменимых аминокислот и гистидин, что дает возможность при их введении снизить азотемию. За счет взаимодействия специально подобранного спектра аминокислот с азотистыми шлаками организма происходит выработка новых заменимых аминокислот и синтез белка, в результате чего уменьшается уремия. Концентрация аминокислот составляет 5–7%, количество углеводов и электролитов в растворе минимально.

При принятии решения о необходимости и возможности инфузии того или иного препарата следует иметь в виду, что современные растворы аминокислот должны соответствовать следующим требованиям:

- бесцветность и прозрачность;
- максимальное содержание всех незаменимых и заменимых аминокислот;
- концентрация для взрослых 10–15%, для детей до 3 лет — 6%;
- указание на упаковке количества общего азота и осмолярности, перечисление всех аминокислот раствора.

При планировании парентерального питания следует учитывать максимально возможные количество и скорость введения растворов аминокислот для разных категорий пациентов.

Пациенты	Доза	Скорость введения
Взрослые	до 1,5 г/кг веса тела в сутки	до 0,05 г/кг массы тела в час

Резюмируя раздел, посвященный аминокислотному компоненту парентерального питания (табл. 4.7), следует еще раз суммировать имеющиеся в современной литературе рекомендации:

- общая доза вводимых аминокислот составляет до 2 г/кг/сут, скорость введения — до 0,1 г/кг/ч;
- растворы должны содержать все незаменимые аминокислоты (изолейцин, фенилаланин, лейцин, треонин, лизин, триптофан, метионин, валин, а также гистидин — для больных с почечной недостаточностью и детей; тирозин, цистеин и таурин — для детей);
- растворы должны содержать не менее 1/3 незаменимых аминокислот (оптимально — около 50 %, т.е. соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты должно составлять около 1);
- соотношение лейцин/изолейцин должно приближаться к 1,6;
- для пациентов с необходимостью ограничения объема инфузии предпочтительны растворы аминокислот с концентрацией 10 %.

Таблица 4.7

Растворы аминокислот, наиболее часто применяемые в современной клинической практике

Название	Производитель	Количество АК / % НАК	Содержание, г/л		Осмолярность, мосм/л
			АК	Азот	
<b>Стандартные аминокислотные растворы</b>					
Аминоплазмаль Б. Браун Е 5 %	B. Braun	18/42	50	7,9	588
Аминоплазмаль Б. Браун Е 10 %	B. Braun	18/42	100	15,8	1021
Аминоплазмаль Е 15 %	B. Braun	18/34	150	24,0	1480
Аминовен 5 %	Fresenius Kabi	16/41	50	8,1	495
Аминовен 10 %	Fresenius Kabi	16/41	100	16,2	990
Аминовен 15 %	Fresenius Kabi	16/33	150	25,7	1505
Аминосол-Нео 10 %	Hemofarm	16/41	100	16,2	990
Аминосол-Нео Е, 10 %	Hemofarm	13/41	100	16,4	1137
Аминосол-Нео, 15 %	Hemofarm	16/33	150	25,7	1505
Инфезол 100	Berlin-Chemie	19/41	100	15,6	1145
Инфезол 40	Berlin-Chemie	14/40	40	6,3	802
<b>Аминокислотные растворы при печеночной недостаточности</b>					
Аминостерил-Гепа 8 %	Fresenius Kabi	15/59,4	80	12,9	770
Аминоплазмаль Гепа 10 %	B. Braun	20/50,0	100	15,3	875
Гепасол Нео 8 %	Hemofarm	15/59,4	80	12,9	770
<b>Аминокислотные растворы при почечной недостаточности</b>					
Нефротект 10 %	Fresenius Kabi	17/56	100	16,3	935

Европейская концепция парентерального питания предполагает необходимость строгого соблюдения целого ряда правил, что обеспечивает (но не гарантирует) эффективность и безопасность нутритивной поддержки:

- углеводы и липиды должны вводиться параллельно с аминокислотами;
- 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.

Кроме того, при проведении парентерального питания нужно следить за соблюдением максимальной скорости инфузии и суточной дозы нутриентов. Максимальная скорость введения аминокислот—0,1 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза—2 г/кг/сут. Максимальная скорость введения глюкозы—0,5 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза—6 г/кг/сут. Максимальная скорость введения жировых эмульсий—0,15 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза—2 г/кг/сут (скорость инфузии жировых эмульсий не должна превышать 10%—100 мл/час и 20%—50 мл/час).

Очевидно, что при проведении многокомпонентного (или 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. 4.11).

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. Основной идеей создания системы «всё в одном» являлось стремление к стандартиза-



Рис. 4.11. Модульное питание в хирургическом отделении: «новогодняя елка», так нелюбимая медсестрами (а), «анти-асептические» импровизации в соединении компонентов у единого венозного доступа

ции парентерального питания с целью достижения максимального клинического эффекта и минимизации возможных осложнений, особенно у больных в критических состояниях с синдромом гиперметаболизма. Использование двух- и трехкомпонентных контейнеров 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 макронутриентов; 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 и соотношение глюкозы и жиров. Технические преимущества использования систем «всё в одном» состоят в том, что для одного пациента используется всего один контейнер, одна инфузионная система и один инфузионный насос. Принципиально важно, что система «всё в одном» гарантирует стабильную скорость введения нутриентов, снижает риск ошибок, в том числе, связанных с неправильными манипуляциями, препятствует дополнительной микробной контаминации и значительно снижает нагрузку на медицинский персонал больницы. Мультицентровые исследования, посвященные оценке риска инфицирования и фармакоэкономической эффективности парентерального питания с применением системы «три в одном» по сравнению с традиционной модульной (флакционной) методикой, доказали снижение риска контаминации на 50–60% и уменьшение стоимости парентерального питания на 12–23% (K. Achach et al., 2002). Именно данные обстоятельства сделали парентеральное питание для пациентов хирургических отделений не «теоретически возможным», а практически осуществимым (рис. 4.12).



Рис. 4.12. Применение систем «три в одном» (Нутрифлекс липид): а— в ОРП; б— проведение дополнительного (наряду с энтеральным зондовым) парентерального питания в хирургическом отделении, скорость инфузии контролируется с помощью дозатора Эксадрон

Следует заметить, что необходимость и потенциальные преимущества совместного и одновременного введения основных нутриентов стали очевидными для клиницистов достаточно давно. Исторически промышленному производству двух- и трехсекционных контейнеров системы «всё в одном» предшествовал в своем роде кустарный способ комплексного введения препаратов парентерального питания, при котором все необходимые в течение суток питательные вещества смешивали в одном пластиковом мешке в аптеке больницы непосредственно перед началом парентерального питания. Очевидная трудоемкость и ответственность приготовления подобных инфузионных сред определялась необходимостью привлечения опытных и хорошо обученных провизоров, а также выделения специально оборудованных помещений в аптеке для соблюдения строгой асептики, что, естественно, ограничивало применение метода в клинической практике. За последние десятилетия компании-производители препаратов для парентерального питания, используя новейшие технологии, освоили промышленное производство двух- и трехсекционных пластиковых контейнеров, содержащих макро- и микронутриенты в различных комбинациях.

В настоящее время реализация программы нутритивной поддержки «всё в одном» принципиально возможна 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 (рис. 4.13, табл. 4.8–4.11).

Нутрифлекс (Nutriflex) – комбинированное средство для парентерального питания, двухкамерная универсальная система («два в одном») для комплексного парентерального питания. Нутрифлекс содержит в одной камере аминокислоты, являющиеся субстратом для синтеза белка, и минеральные вещества, необходимые для поддержания водно-электролитного и кислотно-основного состояния крови, а во второй

камере – раствор глюкозы с растворами электролитов. Препарат возмещает недостаточность аминокислот, глюкозы, макро- и микроэлементов. Основное терапевтическое действие Нутрифлекса состоит в обеспечении организма субстратами для синтеза белков и энергии за счет глюкозы при парентеральном питании. Индивидуальные концентрации аминокислот в Нутрифлексе подобраны таким образом, чтобы при внутривенном введении раствора повышенные концентрации каждой аминокислоты в плазме крови не выходило за пределы нормы, обеспечивая поддержку гомеостаза аминокислот. Глюкоза – наиболее адаптированный для организма энерго-



Рис. 4.13. Схема систем для парентерального питания «Два в одном» (Нутрифлекс) и «Три в одном» (Нутрифлекс липид)

носитель — обеспечивает потребность организма в небелковых калориях, защищая аминокислоты от нецелевого использования.

Нутрифлекс содержит в своем составе изолейцин, лейцин, лизина гидрохлорид, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин, аргинина моноглутамат, гистидина гидрохлорида моногидрат, аланин, аспарагиновую кислоту, глютаминовую кислоту, глицин, пролин, серин, магния ацетата тетрагидрат, натрия ацетата тригидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, калия дигидрофосфат, калия гидроксид, натрия гидроксид, глюкозы моногидрат, натрия хлорид, кальция хлорида дигидрат, электролиты: натрий, калий, кальций, магний, хлорид, фосфат, ацетат; азот.

**Нутрифлекс 40/80** — универсальный вариант препарата для введения в периферические и центральные вены для полного, неполного и смешанного парентерального питания, в том числе в амбулаторных и домашних условиях. Комбинация ингредиентов, использующихся в Нутрифлекс 40/80, дает возможность вводить его через периферические вены, что значительно расширяет показания для его применения у разных категорий терапевтических и хирургических больных (находящихся в отделениях интенсивной терапии, на амбулаторном лечении и в домашних условиях). 1 литр Нутрифлекс 40/80 содержит аминокислот 40 г, глюкозы 80 г. Общая калорийность 480 (2010) ккал (кДж); небелковая калорийность 320 (1340) ккал (кДж); осмолярность 900 мОсм/л.

**Нутрифлекс 48/150** — для парентерального питания пациентов в стационарных и амбулаторных условиях. Нутрифлекс 48/150 предназначен для питания через центральные вены. 1 литр Нутрифлекс 48/150 содержит аминокислот 48 г, глюкозы 150 г. Общая калорийность 790 (3310) ккал (кДж); небелковая калорийность 600 (2510) ккал (кДж); осмолярность 1400 мОсм/л.

**Нутрифлекс 70/240** — для парентерального питания пациентов с ограничением вводимой жидкости (почечная, сердечная недостаточность) в стационарных и амбулаторных условиях. Нутрифлекс 70/240 предназначен для питания через центральные вены. 1 литр Нутрифлекс 70/240 содержит: аминокислоты 70 г, глюкоза 240 г. Общая калорийность 1240 (5190) ккал (кДж); небелковая калорийность 960 (4020) ккал (кДж); осмолярность 2100 мОсм/л.

Из систем «три в одном» в российской клинической практике используются трехкомпонентные препараты для парентерального питания Кабивен (Kabiven), Оликлиномель (Oliclinomel), Нутрифлекс липид (Nutriflex lipid), СМОФКабивен (SMOFKabiven), состав препаратов представлен в таблицах 4.8–4.11. В то время как первые два препарата содержат в своем составе ЛСТ-жировые эмульсии, Нутрифлекс липид и СМОФКабивен включают в себя МСТ/ЛСТ-жировую эмульсию (в случае Нутрифлекс липид — это Липофундин), а СМОФКабивен дополнительно содержит дериваты оливкового масла и рыбьего жира. Нутрифлекс липид имеет во многом уникальный физиологический баланс белков, небелковых калорий, жидкости, имеет наиболее полный аминокислотный состав для удовлетворения потребностей в белке, содержит глютаминовую кислоту, сбалансированное содержание глюкозы предупреждает развитие гипергликемии, содержит цинк для активации процесса заживления ран, удовлетворяет основную потребность в электролитах. Описанные свойства Нутрифлекс липид предоставляются

врачу возможность технологически простого и в то же время комплексного решения проблемы нутритивной поддержки, а разнообразие предлагаемых решений по концентрации и объему трехкомпонентных контейнеров позволяет удовлетворить потребности практически всех пациентов (не менее 80%) в различных клинических ситуациях.

**Нутрифлекс 40/80 липид** предназначен для введения в периферические вены. Полноценное содержание белков в стандартном объеме жидкости. Минимальный риск гипергликемии. 1 литр Нутрифлекс липид 40/80 содержит аминокислот 40 г, углеводов 80 г, липидов 50 г. Общая калорийность 955 (4000) ккал (кДж); небелковая калорийность 795 (3330) ккал (кДж); калорийность жиров 475 (1990) ккал (кДж); калорийность углеводов 320 (1340) ккал (кДж); осмолярность 840 мОсм/л.

**Нутрифлекс 48/150 липид** предназначен для введения в центральные вены. Повышенное содержание энергии и белка в стандартном объеме жидкости. 1 литр Нутрифлекс 48/150 липид содержит аминокислот 48 г, углеводов 150 г, липидов 50 г. Общая калорийность 1265 (5300) ккал (кДж); небелковая калорийность 1075 (4500) ккал (кДж); калорийность жиров 475 (1990) ккал (кДж); калорийность углеводов 600 (2510) ккал (кДж); осмолярность 1215 мОсм/л.

**Нутрифлекс 70/180 липид** предназначен для введения в центральные вены. Повышенное содержание энергии и белка в ограниченном объеме жидкости. 1 литр Нутрифлекс липид 70/180 содержит аминокислот 71,8 г, углеводов 180 г, липидов 50 г. Общая калорийность 1475 (6176) ккал (кДж); небелковая калорийность 1195 (5005) ккал (кДж); калорийность жиров 475 (1990) ккал (кДж); калорийность углеводов 720 (3015) ккал (кДж); осмолярность 1545 мОсм/л.

Как нетрудно заметить, аминокислотный и электролитный состав Нутрифлекс-липид аналогичен таковому в препарате Нутрифлекс. К очевидным преимуществам проведения парентерального питания препаратом Нутрифлекс липид следует отнести:

- высокую безопасность, надежность и удобство в применении;
- возможность индивидуального подхода обеспечивается различными вариантами контейнеров;
- оптимальную концентрацию аминокислот, позволяющую ввести достаточное количество белка без риска перекармливания;
- сбалансированное содержание глюкозы, предупреждающее развитие гипергликемии у пациента;
- быстрое, безопасное и полное усвоение жиров, благодаря наличию Липофундина МСТ/ЛСТ;
- активацию репаративных процессов (в том числе заживления ран), благодаря цинку, который содержится в физиологической концентрации;
- удовлетворение основной потребности пациента в электролитах без дополнительных инфузий солевых растворов.



Таблица 4.8

Характеристика зарегистрированных в России двух- (Нутрифлекс) и трехкамерных (Нутрифлекс Липид) контейнеров для парентерального питания

	Нутрифлекс (на 1 л)			Нутрифлекс Липид (на 1 л)		
	40/80	48/150	70/240	40/80	48/150	70/180
АК, г	40	48	70	32	38,4	57,5
Азот, г	5,7	6,8	10,0	4,6	5,44	8,0
Незаменимые АК, %	45,5	45,5	45,5	45,5	45,5	44,2
Лейцин/изолейцин	1,34	1,33	1,33	1,34	1,33	1,33
Глюкоза, г	80	150	240	64	120	144
Жиры, г	Нет	Нет	Нет	40	40	40
Азот/небелковые ккал	1:56	1:88,2	1:96	1:138	1:158	1:119,5
Энерг. ценность, ккал	480	790	1240	764	1012	1180
Осмолярность, мосм/л	900	1400	2100	840	1215	1545

#### Примечания

- Нутрифлекс 40/80 и Нутрифлекс 40/80 Липид могут использоваться для периферического парентерального питания.
- Двухкамерные Нутрифлекс 40/80 и Нутрифлекс 48/150 выпускаются объемом 1000 мл и 2000 мл, Нутрифлекс 70/240 – объемом 1500 мл.
- Трехкамерные Нутрифлекс 40/80 липид и Нутрифлекс 48/150 липид выпускаются объемом 1250 и 1875 мл, Нутрифлекс 70/180 липид – объемом 625, 1250 и 1875 мл.
- Все формы выпуска Нутрифлекс липид содержат электролиты в суточной потребности и цинк для улучшения процессов регенерации и заживления ран
- В качестве жировой эмульсии в контейнерах Нутрифлекс липид содержится Липофундин МСТ/ЛСТ

Таблица 4.9

Характеристика зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров Оликлиномель

	Для периферического доступа		Для центрального доступа			
	Оликлиномель № 4		Оликлиномель № 7		Оликлиномель № 8	
	1 л	1,5 л	1 л	1,5 л	1 л	2 л
Аминокислоты, г	22	33	40	60	50	100
Азот, г	3,6	5,4	6,6	9,9	8,25	16,5
Незаменимые АК, %	40,5	40,5	40,5	40,5	40,5	40,5
Лейцин/изолейцин	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Жиры, г	20	30	40	60	30	60
Глюкоза, г	80	120	160	240	125	250
Энерг. ценность, ккал	610	910	1200	1800	1000	2000
Азот/небелк. ккал	144	144	158	158	97	97
Осмолярность, мосм/л	750	750	1450	1450	1230	1230

#### Примечание

- Препараты производятся в контейнерах следующего объема: Оликлиномель N4-550E – 1 л, 1,5 л и 2 л; Оликлиномель N7-1000E – 1 л, 1,5 л; 2 л; Оликлиномель N8-800 – 2 л.

Таблица 4.10

Характеристика зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров Кабивен для парентерального питания.

	Для периферического доступа		Для центрального доступа		
	1920 мл		1026 мл	1540 мл	2053 мл
АК, г / азот, г	45/7,2		34/5,4	51/8,1	68/10,8
Азот, г	7,2		5,4	8,1	10,8
Незаменимые АК, %	45%		45%	45%	45%
Лейцин/изолейцин	1,45		1,41	1,44	1,38
Жиры, г	68		40	60	80
Глюкоза, г	130		100	150	200
Глюкоза/липиды, %	55/45		55/45	55/45	55/45
Энергетическая ценность, ккал	1400		900	1400	1900
Азот/небелк. ккал	1/167		1/148	1/148	1/148
Осмолярность, мосм/л	750		1060	1060	1060

**Примечание**

- В качестве жировой эмульсии в контейнерах Кабивен содержится чистая соевая эмульсия первого поколения Интралипид.

Таблица 4.11

Характеристика зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров СМОФКабивен для парентерального питания

	Для периферического доступа		Для центрального доступа		
	1206 мл	1904 мл	986 мл	1477 мл	1970 мл
АК, г / азот, г	38	60	50	75	100
Азот, г	6,2	9,8	8	12	16
Незаменимые АК, %	41	41	41	41	41
Лейцин/изолейцин	1,47	1,47	1,48	1,47	1,48
Жиры, г	34	54	38	56	75
Глюкоза, г	85	135	125	187	250
Глюкоза/липиды, %	57:43	57:43	58:42	58:42	58:42
Энергетическая ценность, ккал	800	1300	1100	1600	2200
Азот/небелк. ккал	113	112	112,5	108,3	112,5
Осмолярность, мосм/л	850	850	1500	1500	1500

Одним из объективных факторов, ограничивавших еще совсем недавно парентеральное питание в хирургических отделениях, была необходимость обязательного наличия центрального венозного доступа, поскольку парентеральное питание подразумевало возможность инфузии только в крупные вены с большой скоростью кровотока. Известные особенности ухода и наблюдения за центральными венозными катетерами, создающие процедурным и палатным медсестрам дополнительные проблемы, а хирургам лишнюю головную боль, действительно ограничивали применение парентеральной нутритивной поддержки. Появившиеся в последние годы растворы для проведения парентерального питания в периферические вены во многом нивелировали указанные проблемы. Возможность периферического введе-

ния растворов и эмульсий для парентеральной нутритивной поддержки, в том числе и системами «всё в одном», определяется главным образом осмолярностью раствора или смеси препаратов, величина которой не должна превышать 800–900 мосмоль/л (по рекомендациям ESPEN, 2009г. – 1100 мосмоль/л не более 10 суток). Превышающая данные значения осмолярность вводимых растворов чревата развитием флебита с последующим склерозированием подкожной вены. Ранее практиковавшееся назначение высококонцентрированных высокоосмолярных растворов глюкозы для обеспечения необходимого калоража может быть полностью исключено с учетом рекомендации по снижению энергоемкости питательных субстанций до 20–30 ккал/кг для большинства больных в отделениях хирургии (а не 30–45 ккал/кг, как считалось ранее). Кроме того, использование жировых эмульсий позволяет снизить осмолярность смеси и уменьшить повреждающее действие на стенку вены (табл. 4.12).

К наиболее очевидным преимуществам периферического парентерального питания следует отнести очевидную простоту венозного доступа и простой уход за ним, отсутствие рисков, связанных с катетеризацией центральной вены, а также снижение суммарных затрат на проведение парентерального питания. Следует заметить, что периферическое парентеральное питание является более оправданным для пациентов, которые требуют только поддерживающего (дополнительного) парентерального питания при неадекватном объеме перорального или энтерального потребления пищевых субстратов. Вместе с тем, на сегодняшний день строгих рекомендаций по выбору способа парентерального питания (центральное или периферическое) нет. Решающими факторам выбора должны служить осмолярность раствора, предполагаемая длительность парентерального питания, наличие уже установленного в операционной или в ОРИТ центрального венозного катетера. В качестве примера сред для проведения парентерального питания через периферический венозный доступ можно привести трехкомпонентные системы Nutriflex 40/80 lipid (830 мОсмоль/л), Olclinomel N4-550E (750 мОсмоль/л), Kabiven peripheral (750 мОсмоль/л).

К неоспоримым преимуществам проведения парентерального питания системами «всё в одном» перед использованием модульных вариантов относятся:

- высокая технологичность, удобство и простота применения;
- доступность для среднего медицинского персонала независимо от уровня подготовки;

Таблица 4.12

Осмолярность сред для парентерального питания

Препарат	Осмолярность, мОсмоль/л
<b>Глюкоза</b>	
5%	277
10%	555
20%	1100
50%	2500
70%	3500
<b>Жировые эмульсии</b>	
10%	280
20%	330
<b>Аминокислоты</b>	
5%	588
10%	925
<b>Системы «три в одном»</b>	
Для центральных вен	1485
Для периферических вен	750–830
Плазма крови	290
Раствор NaCl 0,9%	308

- низкий потенциал ошибок при инфузии, высокий уровень безопасности для пациента;
- оптимальный баланс макро- и микронутриентов;
- объективное снижение риска инфекционных осложнений;
- экономически менее затратная технология.

Последний пункт особенно любопытен и актуален в нынешней крайне непростой ситуации с финансовым обеспечением учреждений здравоохранения. В одном когортном исследовании было продемонстрировано, что стоимость суточного парентерального питания в модульном варианте (51,62 €) на 9,36 € дороже аналогичного по продолжительности питания системой «три в одном» (42,26 €). Десять суток парентерального питания в модульном варианте обошлись уже на 93,65 € дороже применения систем «три в одном» (Т.Е. Морозова, 2012). Специальными многоцентровыми исследованиями в Аргентине, Бразилии и ряде других стран было доказано, что применение систем «всё в одном» может не только снизить частоту инфицирования пациентов, определяемую по случаям попадания инфекции в кровяное русло и таким образом уменьшить смертность, но и значительно сократить расходы на лечение, связанные с возникающими осложнениями при применении модульного питания. Небольшой выигрыш в цене при использовании модульного питания с относительно недорогими компонентами оборачивается большими затратами из-за необходимости последующего применения антибактериальных препаратов для лечения возникающих осложнений инфекционного характера, а также увеличения срока пребывания пациента на больничной койке. Тщательный мониторинг микробиологического состояния крови показал, что применение модульного питания сопровождалось инфицированием крови в среднем в 48 случаях на 1000 поставленных центральных сосудистых катетеров. После введения в практику питания систем «всё в одном» частота инфицирования в четырех отделениях интенсивной терапии в Аргентине снизилась до 3 на 1000 центральных сосудистых катетеров (допустимое количество инфицирования для США и стран Западной Европы составляет от 0 до 8 случаев на 1000 центральных сосудистых катетеров). Эти показатели свидетельствуют об очевидной необходимости перехода к применению в практике парентерального питания преимущественно систем «всё в одном» (V. Rosenthal, 2004).

В процессе проведения парентерального питания непременным условием должно являться динамическая оценка его эффективности. Адекватность обеспечения пациента энергией и пластическими субстанциями оценивается обычно по приросту содержания сывороточных белков (общий белок выше 60 г/л, альбумин выше 35 г/л), уровню гемоглобина выше 90 г/л, отсутствию значительной гипергликемии (не выше 6 ммоль/л крови через 2 ч после завершения инфузии препаратов для парентерального питания), уменьшению продуктивной азотемии (по отношению мочевины/креатинин крови). Некоторые авторы предлагают для оценки эффективности проводимого парентерального питания использовать критерий восстановления активности сывороточной холинэстеразы (!) и уровень холестерина крови (у взрослого пациента — выше 4,5 ммоль/л). Однако на практике для наиболее распространенной (и простой) клини-

ческой оценки эффективности парентерального питания используются такие очевидные показатели положительной динамики в состоянии больного как стабильность гемодинамических показателей, активизация репаративных процессов в ране (появление активных грануляций), стабилизация и прирост массы тела, возможность физической активизации пациента, восстановление функции пищеварительного тракта.

Актуальные на сегодняшний день 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 возможность 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.
- Парентеральное питание необходимо пациентам, которым энтеральное питание не может быть начато в течение 24 часов пребывания в клинике интенсивной терапии. Голодание или недостаточное питание у пациентов в хирургической клинике повышает уровень летальности.
- Послеоперационное парентеральное питание в течение не менее чем 7 дней показано пациентам с послеоперационными осложнениями, ухудшающими функции желудочно-кишечного тракта, которые делают невозможным получение и адекватное усвоение энтерального питания.
- Послеоперационное парентеральное питание рекомендуется пациентам с недостаточностью питания, которым невозможно обеспечить полноценное и достаточное энтеральное питание.
- Жировые эмульсии МСТ/LCT рекомендованы для пациентов в критических состояниях как безопасные препараты, наряду с LCT эмульсиями и препаратами, содержащими оливковое масло и рыбий жир.
- Имеются данные о лучшей клинической переносимости МСТ/LCT жировых эмульсий по сравнению с чистыми LCT эмульсиями.
- Жировые эмульсии третьего поколения обладают доказанным действием на течение системного воспалительного процесса. Добавление омега-3 жирных кислот рыбьего жира к липидной эмульсии имеет выраженное положительное действие на клеточные мембраны и течение воспалительного процесса. Обогащенные рыбьим жиром липидные эмульсии снижают продолжительность нахождения в стационаре пациентов с критическими состояниями.

Для расчетов часто используется формула, согласно которой расход энергии и потребность в ней приблизительно составляют 25 ккал/кг идеальной массы тела. В условиях тяжелого стресса потребность в энергии может достигать 30 ккал/кг идеальной массы тела.

Ежедневное введение при заболевании/стрессовом состоянии азота в количестве, соответствующем количеству белка, составляющего 1,5 г/кг идеальной массы тела (или приблизительно 20% общей потребности в энергии), способствует ограничению потерь азота.

Соотношение белка, жиров и глюкозы должно приблизительно составлять 20:30:50%.

В настоящее время имеется тенденция к увеличению соотношения энергии, обеспечиваемой глюкозой, и энергии, обеспечиваемой жирами, с 50:50 до 60:40 или даже до 70:30, что обусловлено опасностью осложнений, обусловленных гиперлипидемией и развитием жировой дистрофии печени, которые иногда сопровождаются холестазом, а у некоторых пациентов могут прогрессировать вплоть до развития неалкогольного стеатогепатита.

Как было показано, сохранение азота было максимальным, когда все компоненты парентерального питания вводились одновременно в течение суток.

Пациенты, у которых отсутствуют серьезные сопутствующие заболевания, как правило, не нуждаются в индивидуализированном питании.

В оптимальный состав парентерального питания, по-видимому, должны входить омега-3 жирные кислоты. Требуется проведение проспективных рандомизированных исследований для укрепления доказательной базы этой рекомендации.

Недостаточно данных, подтверждающих, что пациенты, имеющие удовлетворительный нутриционный статус, у которых возможность перорального или энтерального питания восстановится к 5 дню после операции, нуждаются во внутривенном введении витаминов и микроэлементов.

Пациентам, нуждающимся в послеоперационном периоде в полном или почти полном парентеральном питании, которым невозможно проводить питание энтеральным путем, следует ежедневно вводить полный набор витаминов и микроэлементов.

Постепенная отмена парентерального питания не является обязательной.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в хирургии (2009)*

Всем пациентам, в отношении которых ожидается, что в течение 3 дней они не будут получать нормальное питание, при наличии противопоказаний к проведению энтерального питания (ЭП) или плохой его переносимости следует в течение 24–48 часов начинать проведение парентерального питания (ПП).

В состав ПП, которое получают пациенты ОРИТ, должны входить все нутриенты в количестве, полностью удовлетворяющем потребности в них.

При остром заболевании количество вводимой энергии должно быть максимально близким к умеренному расходу энергии, чтобы энергетический баланс не стал отрицательным.

При отсутствии возможности выполнить непрямую калориметрию, пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) должны сначала получать энергию в количестве 25 ккал/кг/сут. В течение следующих 2–3 суток это количество постепенно увеличивают до расчетного.

У всех пациентов, у которых в течение 2 суток не удастся довести объем энтерального питания до необходимого, следует рассмотреть вопрос о проведении вспомогательного ПП.

Минимальное количество углеводов составляет около 2 г/кг массы тела глюкозы в сутки.

Гипергликемия (уровень глюкозы крови >10 ммоль/л) способствует увеличению риска смерти у пациентов, находящихся в критических состояниях;

также не следует допускать ее возникновения, чтобы снизить риск инфекционных осложнений.

Липиды должны быть неотъемлемой частью ПП. Они являются источником энергии, а для пациентов ОРИТ, получающих ПП в течение продолжительного времени, — также источником незаменимых жирных кислот.

Введение жировых эмульсий (длинноцепочечные или среднецепочечные триглицериды, или их смесь) в количестве от 0,7 г/кг до 1,5 г/кг в течение 12–24 ч безопасно.

Подтверждена хорошая переносимость жировых эмульсий на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов при стандартном применении.

В ряде исследований было показано наличие у них определенных преимуществ, по сравнению с эмульсией на основе длинноцепочечных триглицеридов (LCT) соевого масла, однако это должно быть подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Парентеральное питание с использованием эмульсии на основе оливкового масла хорошо переносится пациентами, находящимися в критических состояниях.

Как было показано, добавление эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты (ЭПК и ДГК соответственно) к жировым эмульсиям оказывает влияние на состояние клеточных мембран и теч-

ние воспалительных процессов. Использование жировых эмульсий на основе рыбьего жира, вероятно, способствует снижению длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

В тех случаях, когда показано проведение ПП, сбалансированную смесь аминокислот следует вводить в количестве, составляющем приблизительно 1,3–1,5 г/кг идеальной массы тела в сутки в сочетании; при этом организм должен быть обеспечен достаточным количеством энергии.

В тех случаях, когда пациентам ОРИТ показано проведение ПП, в раствор аминокислот должен входить L-глутамин, который следует вводить в количестве 0,2–0,4 г/кг/сут (что соответствует 0,3–0,6 г/кг/сут. дипептида аланил-глутамин).

Каждая смесь для ПП должна содержать мультивитамины и микроэлементы в суточной дозе. Чтобы вводить высокоосмолярные растворы для ПП

в количестве, необходимом для полного удовлетворения нутриционных потребностей, требуется установка центрального венозного доступа.

Установку периферического венозного доступа рассматривают в том случае, если предполагается введение низкоосмолярных (<850 мОсм/л) растворов, предназначенных для проведения ПП с целью частичного удовлетворения нутриционных потребностей и предотвращения возникновения отрицательного баланса энергии.

Если ПП, проводимое периферическим путем, не способно полностью удовлетворить потребности пациента, его следует проводить с использованием центрального венозного доступа.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в отделениях реанимации и интенсивной терапии (2009)*

### 4.3. Иммунонутритивная поддержка хирургического пациента

**Глутамин.** Поскольку глутамин формально является заменимой аминокислотой, организм имеет большой его резерв, синтезируя глутамин в достаточных количествах. Однако при состояниях гиперкатаболизма теоретически возможно развитие дефицита глутамина, поскольку его потребление резко возрастает и синтез становится недостаточным. В условиях стресса свободный глутамин истощается очень быстро, организм компенсирует уровень свободного глутамина за счет распада белков мышечной ткани и повышенного синтеза глутамина (табл. 4.13). После хирургических вмешательств и при других критических состояниях внутримышечная концентрация глутамина снижается в 2 раза и этот дефицит сохраняется до 20–30 дней. Причина развития дефицита глутамина – большое количество метаболических реакций и функций, которые прямо или косвенно зависят от глутамина, и резко возросшая потребность в нем быстропролиферирующих клеток. Это стало основанием считать глутамин при критических состояниях условно-незаменимой аминокислотой и обосновать необходимость экзогенного введения в составе дипептидов в количестве 10–12 г/сут.

Глутамин является важным источником углерода и азота для различных субстратов. Доказано, что быстроделящиеся клетки, в том числе клетки слизистой оболочки кишки, поджелудочной железы, легочных альвеол и клетки иммунной системы используют глутамин для энергетических и пластических нужд. Предполагается, что возникающий при стрессе

Табл. 4.13

**Баланс глутамина в посттравматическом периоде (С. Н. Ложкин с соавт., 2003)**

Потребление глутамина ЖКТ	– 10–14 г/сут
Потребление глутамина иммунными клетками	– 2–4 г/сут
Потребление глутамина почками	– 4 г/сут
Выделение глутамина из мышц и легких	– 8–10 г/сут
Экзогенное поступление глутамина	+ 18–22 г/сут
<b>Баланс глутамина</b>	<b>– 10–12 г/сут</b>

дефицит глутамин играет ключевую роль в возникновении критического энергодифицита указанных органов и в развитии СПОН.

Известно, что глутамин — это главный источник энергии для энтероцитов и колоноцитов. При стрессе на фоне повышения использования глутамин кишечника возникает его дефицит. В этой связи, вплоть до настоящего времени, в большинстве работ по нутритивной поддержке акцентируется внимание на необходимость включения глутамин в программу энтерального питания в основном с целью поддержания морфологической и функциональной целостности слизистой кишечника, снижения уровня бактериальной транслокации за счет предотвращения атрофии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на иммунную функцию лимфоидного аппарата кишечной стенки. Внутрикшечное введение глутамин уменьшает шок-индуцированную мезентериальную вазоконстрикцию; глутамин является основным пластическим материалом для энтероцитов тонкой кишки и лимфоидной ткани кишечной трубки, уменьшает выраженность цитокин-индуцированного апоптоза, стимулирует синтез противовоспалительных медиаторов на фоне СВР через пероксисомальную систему и обеспечивает полноценную регенерацию слизистой тонкой кишки (F. Moore, 2009). По данным R. Kosar (2008), у пациентов в критических состояниях энтеральное питание, дополненное глутамином, снижает сброс по назогастральному зонду, уменьшает выраженность метеоризма, принципиально улучшает переносимость питательных смесей.

Помимо энтерального введения глутамин нередко используют его парентеральную инфузию. Согласно рекомендациям ESPEN (2009), пациент в критическом состоянии должен получать 0,2–0,4 г/кг глутамин в сутки. В клинической практике получило распространение отдельное введение глутамин в виде дипептида аланин-глутамин (препарат Дипептивен). В 20 г препарата содержится 13,5 г глутамин. Препарат вводят внутривенно вместе с коммерческими растворами кристаллических аминокислот для парентерального питания. Средняя суточная доза составляет 1,5–2,0 мл/кг, что соответствует 100–150 мл дипептивена в день для больного с массой тела 70 кг. Препарат рекомендуют вводить не менее 5 дней, считая данный срок необходимым для поддержания нормальных значений глутамин в плазме. Тем не менее, следует помнить о том, что «...в ежедневной практике концентрацию вещества в плазме рассматривают как параметр его синтеза. Это не совсем правильно, так как концентрация в плазме может быть высокой как при избыточном синтезе, так и (или) при нарушении его утилизации организмом. Это значит, что низкая концентрация в плазме может вводить в заблуждение и не давать реальную информацию о дефиците этого вещества» (N. Deutz, 2007). Из сообщений P. Rodas et al. (2012) и J. Perez-Barcena et al. (2014) следует, что как высокие, так и низкие концентрации глутамин в плазме крови являются предикторами неблагоприятного исхода (глутамин менее 400 мкмоль/л увеличивает риск летального исхода в 2,41 раза, глутамин выше 930 мкмоль/л — в 4,11 раз). Более того, при сравнении исходного уровня глутамин при тяжелой травме оказалось, что его концентрация в первые сутки не влияет на летальность и выравнивается в динамике как выживших, так и умерших пациентов.

Для правильного понимания потенциальной эффективности парентерального введения глутамин необходимо учитывать ряд особенностей его фармакокинетики. Па-



парентеральный глутамин приводит к увеличению глутамина в плазме крови только на время инфузии, плазменная концентрация глутамина немедленно падает при прекращении его инфузии, парентеральное введение глутамина не приводит к увеличению количества глутамина в мышцах и не влияет на его синтез.

Применению парентеральных форм глутамина в клинической практике, в том числе в отделениях хирургии и интенсивной терапии, посвящено весьма значительное число исследований. При этом результаты исследований, вопреки ожиданиям, оказались весьма неоднозначными. Так, в ряде клинических исследований были выявлены такие положительные эффекты от введения дипептидов глутамина в программу парентерального питания как восстановление положительного азотистого баланса и, соответственно, повышение синтеза белка, предотвращение атрофии слизистой кишки, вызванное травмой, снижение частоты мукозитов, улучшение иммунитета, снижение выброса провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF), улучшение функции печени, снижение частоты инфекционных осложнений, продолжительности госпитализации, летальности, уменьшение затрат на лечение (А.В. Беляев, 2013). При абдоминальном сепсисе было показано снижение летальности, снижение затрат на лечение в ОРИТ на 25%, снижение частоты инфекционных осложнений. При больших абдоминальных операциях выявлено улучшение азотистого баланса, улучшение функции кишки, снижение продолжительности госпитализации, снижение летальности, снижение затрат на лечение, снижение частоты осложнений. При перитонитах установлено снижение летальности, снижение продолжительности госпитализации, снижение затрат на лечение, улучшение функции кишки и улучшение азотистого баланса, стимуляция иммунитета. При панкреатите установлено снижение частоты осложнений, снижение летальности, снижение выброса провоспалительных цитокинов (IL-6 и др.), коррекция воспалительной реакции (уровень CRP). При колоректальных опухолях выявлено снижение атрофии слизистой ЖКТ и мукозитов, вызванных химиотерапией, улучшение функции кишки, стимуляция иммунитета. При тяжелых ожогах доказано снижение частоты бактериемии, снижение частоты инфекционных осложнений, снижение летальности (К.В. Романенко и соавт., 2006).

Тем не менее, по мнению Т.Е. Заячниковой (2015), результаты научных исследований эффектов парентерально вводимого глутамина у критических больных нельзя назвать однозначными. В 2002 г. Novak F. и соавт. провели систематический обзор 14 рандомизированных исследований, сравнивающих использование препаратов глутамина у хирургических и реанимационных пациентов. У хирургических больных введение глутамина может ассоциироваться с уменьшением частоты инфекционных осложнений и снижением времени госпитализации. У больных в критических состояниях введение глутамина ассоциируется со снижением частоты осложнений и снижением летальности. В отличие от предыдущих, метаанализ, произведенный L. Bollhalder et al. (2013), не доказал достоверного влияния глутамина, включенного в парентеральное питание, на смертность у критически больных взрослых пациентов. Возможно, это обусловлено методологически некорректно проведенными исследованиями и, в ряде исследований, слишком малыми дозами глутамина. Было сделано заключение о том, что эффективность экзогенно введенного глутамина у пациентов в критических состояниях остается неопределенной.

В 2014 году D. Heyland et al. опубликовали результаты самого крупного рандомизированного клинического исследования, посвященного применению парентерального глутамина у пациентов в критических состояниях (исследование REDOX), в котором авторы преследовали цель оценить эффективность раннего назначения глутамина и антиоксидантов больным в критическом состоянии. Для этого было выполнено рандомизированное слепое многоцентровое исследование у пациентов с полиорганной недостаточностью, которым обеспечивали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В исследуемой группе назначали глутамин в виде его дипептидов внутривенно или энтерально. Кроме этого, пациентов также рандомизировали в зависимости от применения селена внутривенно в комбинации со следующими витаминами и микроэлементами энтерально: селен, цинк, бета-каротин, витамин Е и С. Препараты назначали в течение 24 ч от момента госпитализации в отделение интенсивной терапии. Основным показателем исхода считали летальность в течение 28 сут. В исследование были включены данные 1223 пациентов из 40 отделений Канады, США, Европы. Зафиксирована тенденция к увеличению летальности при назначении глутамина (32,4% в сопоставлении 27,2%,  $P=0,05$ ). Показатели госпитальной летальности и осложнений в течение 6 мес были статистически достоверно больше у больных, получавших глутамин. Глутамин не влиял на частоту недостаточности органов и инфекционных осложнений. Применение антиоксидантов не оказывало влияние на показатель летальности в течение 28 сут (30,8% в сопоставлении 28,8%,  $P=0,48$ ) и другие данные. Авторы приходят к заключению, что раннее назначение глутамина и антиоксидантов больным в критическом состоянии не улучшает показатели исхода и даже сопровождается ростом летальности. Данное обстоятельство нашло отражение в рекомендациях Канадского общества клинического питания: «...следует с осторожностью использовать глутамин у пациентов в состоянии шока и СПОН ввиду возможного вреда, как продемонстрировано по результатам исследования REDOX».

Учитывая очевидный диссонанс в результатах исследований по парентеральному применению глутамина, D. Maratea et al. в 2014 году подвергли результаты целого ряда клинических исследований одному из самых совершенных методов математического анализа — *trial sequential analysis* (TSA). Этот метод не только учитывает кумулятивное влияние фактора на исход (как мета-анализ), но и позволяет оценить, как менялись результаты анализа с течением времени. По результатам TSA двадцати двух рандомизированных контролируемых исследований по использованию глутамина у пациентов в критических состояниях, включившем 3344 пациента, было установлено, что результаты более ранних исследований не могут дать заключение об эффективности глутамина, а в последние годы эффективность применения глутамина относится к зоне «futility» («никчемности»).

Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошецкий и соавт. (2012) указывают, что обеспечение нормогликемии, положительного азотистого баланса и достаточного количества основных нутриентов может избавить от необходимости введения экзогенного глутамина. По-видимому, изменение стратегии нутритивной поддержки в последние годы во всем мире с уклоном на добавочное парентеральное питание, обеспечение адекватным количеством энергии и белка, нивелировало потенциальную пользу от вводимого парентерально глутамина у пациентов в критических состояниях.

На сегодняшний день согласованная международная позиция по применению парентерального глутамина выглядит следующим образом. «Основываясь на 9 исследованиях 1 уровня и 19 исследованиях 2 уровня, применение глутамина можно обсуждать при использовании парентерального питания. Мы жестко рекомендуем не использовать парентеральный глутамин при шоке и СПОН» (Critical Care Nutrition, 2013). «Недостаточно доказательств эффекта от применения парентерального глутамина в хирургии» (Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в хирургии, 2009). «Следует обсуждать парентеральное применение глутамина при остром панкреатите» (Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию при остром панкреатите, 2009). Парентеральное введение глутамина противопоказано при печеночной и почечной недостаточности.

**Аргинин.** Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют сегодня говорить о том, что аргинин играет весьма значимую роль в регуляции иммунных процессов и белковом метаболизме. Основа биологической активности аргинина сводится к его способности при введении в организм усиливать синтез оксида азота (NO). Физиологические функции NO реализуются в результате сложных химических превращений, основными участниками которых являются переходные металлы, тиолы, кислород, супероксид и другие радикалы. В ходе иммуногистохимических исследований было установлено, что цитотоксические и цитостатические эффекты NO, которые в совокупности определяют его антипролиферативное действие в отношении вне- и внутриклеточных бактериальных патогенов. Для оксида азота установлены и специфические иммунотропные эффекты, в частности, его способность оказывать влияние на баланс Th1/Th2. Селективно угнетая активность Th1-клеток, NO способствует развитию Th2-ответа, является мощным активатором хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов. Отмеченное угнетение оксидом азота активности Th1-клеток сопровождается снижением продукции интерлейкина-2 и интерферона- $\gamma$ . NO не изменяет базальный синтез TNF- $\alpha$  покоящимися моноцитами периферической крови, но ингибирует синтез TNF- $\alpha$ , гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, интерлейкина-1 $\beta$  активированными моноцитами и тканевыми макрофагами. В свою очередь, метаболизм L-аргинина в иммунокомпетентных клетках определяется экспрессией индуцируемой NO-синтазы, синтез которой стимулируется цитокинами Th1 (IL-1, TNF- $\alpha$ , и  $\gamma$ -интерферон) и аргиназами, индукция синтеза которых обеспечивается цитокинами Th2 (IL-4, IL-10, IL-13, а также трансформирующим фактором роста  $\beta$ ). Доказано, что под влиянием аргинина происходит активация пролиферации лимфоцитов, стимуляция клеточного лизиса макрофагами, продукция интерлейкина IL-2 лимфоцитами и повышение их рецепторной активности. Аргинин стимулирует развитие цитотоксических T-клеток и повышает кинетику воздействия IL-2 на активированные T-лимфоциты.

Для людей аргинин считается условно незаменимой аминокислотой. Его эндогенный синтез осуществляется главным образом из цитруллина, который синтезируется в слизистой тонкого кишечника как конечный продукт глутаминового/глутаматного метаболизма и током крови почти весь доставляется в почки, где при участии аспартата

в цикле мочевого кислоты превращается в аргинин. Количество аргинина, синтезируемого у взрослого человека (примерно 2 грамма в день), достаточно, чтобы обеспечить его физиологические потребности в нормальных условиях. Значительные количества аргинина расходуются на синтез креатина, который является субстратом креатинкиназной ферментативной системы, ответственной в клетке за депонирование и транспорт энергии в виде КрФ от источников ее образования к местам использования. Взрослый организм в результате спонтанного, без участия ферментов, расщепления ежедневно теряет 1–2 г креатина, на синтез которого требуется 1,75–3,5 г аргинина. Поэтому для восполнения клеточного фонда креатина необходимо дополнительное поступление его или аргинина из экзогенных источников.

Помимо влияния на иммунную систему, аргинин оказывает ряд метаболических эффектов и стимулирующее воздействие на эндокринные железы. L-аргинин используется в организме как строительный и энергетический материал, а также функционирует как сигнальная молекула. Он в больших количествах входит в состав основных белков. Среди них ядерные белки протамины и гистоны, играющие исключительную роль в формировании структуры и регуляции функции генов, а также пептиды, такие как тафцин — тетрапептид с выраженным иммуномодуляторным действием. При дефиците аргинина в первую очередь снижается синтез и уменьшается содержание этих белков, пептидов и полиаминов. Из аргинина, как глюкогенной аминокислоты, образуется D-глюкоза и гликоген. Аргинин стимулирует образование ряда цитокинов, а также высвобождение из гипофиза гормона роста и пролактина, а из поджелудочной железы — глюкагона и инсулина; активизирует углеводный и липидный обмен.

При стрессовых состояниях, сопровождающихся возникновением дефицита ферментов синтеза аргинина, эта аминокислота становится незаменимой и обязательно должна в необходимых количествах поступать в организм извне. Энтеральный путь поступления аргинина является менее эффективным в сравнении с инфузиями, так как эта высокополярная аминокислота плохо всасывается в кишечнике, ее значительная часть легко метаболизируется микрофлорой кишечника и не поступает в кровяное русло. Всасывание аргинина из пищеварительной системы особенно снижается при различных дисбактериозах, сопровождающихся уменьшением pH. Поэтому в последнее время для перорального потребления аргинина предлагаются различные его производные (L-аргинина альфакетоглютарат, этиловый эфир аргинина), которые почти полностью всасываются в кровяное русло, однако инфузия аргинина по-прежнему остается наиболее эффективным путем доставки его в организм (Л.А. Северьянова, И.И. Бобынцев; 2006).

Экспериментальные исследования позволяют утверждать, что нутритивная поддержка с дополнительным введением в ее состав аргинина способствует изменению иммунного статуса организма с возрастанием количества и функциональной активности Т-лимфоцитов. Принято считать, что аргинин является мощным иммуномодулятором и может быть использован в условиях катаболизма (тяжелый сепсис, стресс после операции) для иммунокоррекции. В этой связи в большинстве сред для нутритивной поддержки обязательно присутствует L-аргинин в количестве, превышающем суточную

норму здорового человека (4–6 г). Так, в 1000 мл раствора аминокислот Аминоплазма Б. Браун Е 10% содержится 9,2 г аргинина, что достаточно для компенсации дефицита данной аминокислоты, возникающего в условиях постагрессивного стресса.

**Жирные кислоты  $\omega$ -3.** Как уже указывалось выше, инфузии жировых эмульсий, содержащих  $\omega$ -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 иммунонутритивной 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 и пациенты, поступающие с уже имеющимся ССВР на фоне обширного некротического (панкреонекроз) или инфекционного процесса (распространенный перитонит), это и пациенты с политравмой и обширными ожогами (рис. 4.14), это и пациенты с развившимися в послеоперационном периоде гнойно-септическими осложнениями. Доказанные иммуномодулирующие свойства  $\omega$ -3 жирных кислот послужили закономерной предпосылкой к исследованию их протективного действия именно у хирургических пациентов и прежде всего — у пациентов с сепсисом.

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- $\gamma$ , экспрессия моноцитами HLA, пролиферативная и секреторная активность Т-лимфоцитов. Весьма распространена точка зрения, согласно которой сепсис начинается с фазы гиперовоспаления, что проявляется развитием ССВР. Затем воспалительная реакция ограничивается компенсаторной противовоспалительной системой (Counter Anti-inflammatory Response System), что выражается состоянием иммуносупрессии. В то же время, существует аргументированное мнение о том, что про- и противовоспалительная активность развиваются синхронно. В этой связи очевидно, что как неконтролируемая гиперактивация продукции провоспалительных цитокинов, так и их полная инактивация в равной степени определяют критические нарушение гомеостаза и гибель организма. В первом случае



Рис. 4.14. Распространенный перитонит (а) и обширные инфицированные ожоги (б)—типичные примеры септических состояний с выраженным ССВР

чрезмерно выраженный ССВР обуславливает генерализованное повреждение эндотелия, системную гипоперфузию и полиорганную недостаточность. Во втором случае дополнительная внешняя стимуляция компенсаторной противовоспалительной системы приводит к иммуносупрессии и закономерному развитию экзо- и эндогенной инфекции. Баланс 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 лимитируется не столько сложностью, сколько потенциальными рисками неконтролируемости. 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  $\omega$ -3 жирные кислоты, являлось 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 жировых эмульсий, содержащих рыбий жир, сопровождалось снижением концентрации провоспалительных тромбоксана  $TxB_2$  и лейкотриена  $LTC_4$  и содружественным повышением концентрации противовоспалительных тромбоксана  $TxB_3$ , лейкотриена  $LTC_5$  и простагландинов  $PgA_1$ ,  $PgD_2$ ,  $PgF_{2\alpha}$  (рис. 4.15, табл. 4.14).

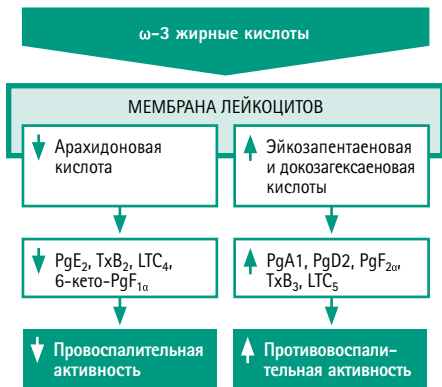


Рис. 4.15. Иммуномодулирующее действие  $\omega$ -3 жирных кислот, основанное на изменении синтеза эйкозаноидов

Табл. 4.14

**Суммарные эффекты инфузии  $\omega$ -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 $\omega$ -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

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  $\omega$ -3 жирные кислоты, являлось 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 жировых эмульсий, содержащих рыбий жир, сопровождалось снижением концентрации провоспалительных тромбоксана  $TxB_2$  и лейкотриена  $LTC_4$  и содружественным повышением концентрации противовоспалительных тромбоксана  $TxB_3$ , лейкотриена  $LTC_5$  и простагландинов  $PgA_1$ ,  $PgD_2$ ,  $PgF_{2\alpha}$  (рис. 4.15, табл. 4.14).

По данным I. Breil et al. (1996), замещение эмульсий из соевого масла на эмульсии из рыбьего жира в ходе инфузионной терапии приводило к 50% сни-

жению концентрации  $\text{LTC}_4$  с синхронным возрастанием на ту же величину концентрации  $\text{LTC}_5$ . 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  $\omega$ -3 жирными кислотами, определяется снижением провоспалительных эйкозаноидов ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{TxB}_2$ , 6-кето- $\text{Pgf}_{1\alpha}$ ) и цитокинов. Другой причиной иммуномодулирующей активности  $\omega$ -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.

Клинические исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали выраженный позитивный эффект применения жировых эмульсий с  $\omega$ -3 жирными кислотами у больных с хирургическим сепсисом. В работе I. Grecu et al. (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. Подобных результатов не было отмечено при использовании соевых эмульсий. Авторами было отмечено, что введение жировых эмульсий с содержанием  $\omega$ -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 et al. (2003), также констатируя улучшение исходов лечения больных с абдоминальным сепсисом при использовании эмульсий с  $\omega$ -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  $\text{LTB}_5$ , стимулирующего нейтрофилы. При этом, в отличие от соевых эмульсий, инфузии эмульсий с  $\omega$ -3 жирными кислотами не способствовали увеличению концентрации провоспалительных медиаторов  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$ .

В исследование A. Heller et al. (2006) было включено 268 пациентов с абдоминальным сепсисом. Все пациенты получали только эмульсии с  $\omega$ -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  $> 0,05$  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  $\omega$ -3 жирными кислотами в адекватной дозировке способно принципиально улучшить результаты лечения и поэтому должно являться обязательным.

Оперативные вмешательства большого объема закономерно вызывают и (или) усиливают системный воспалительный ответ, что увеличивает риск послеоперационных осложнений, нередко связанных с развитием органной и полиорганной недостаточ-

ности (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 гипервоспаления, так и иммуносупрессии (в том числе, методами иммунонутритивной поддержки) способно принципиально улучшить непосредственные результаты оперативных вмешательств.

Влияние содержащих  $\omega$ -3 жирные кислоты жировых эмульсий на особенности изменений общего состояния и клинико-лабораторных показателей у оперированных больных, а также на само течение послеоперационного периода изучалось достаточно давно. Еще в 1991 году S. Meydani et al. 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, выражено 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 et al. (1996), P. Wachtler et al. (1997) и I. Keibel et al. (2002) показали, что инфузия эмульсий из рыбьего жира непосредственно после оперативных вмешательств сопровождалась снижением в стимулированных *ex vivo* лейкоцитах производных арахидоновой кислоты — лейкотриенов  $LTB_4$ ,  $LTC_4$  и тромбксана  $TXA_2$  при одновременном повышении уровня производных эйкозапентаеновой кислоты — лейкотриенов  $LTB_5$  и  $LTC_5$ .

Еще одним свойством  $\omega$ -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 (см. выше). P. Marik et al. (2010) приводят данные о том, что операционная травма приводит к снижению количества циркулирующего аргинина с увеличением активности аргиназы. B. Mizock et al. (2010) указывают, что дефицит аргинина возникает уже на ранних стадиях сепсиса и усугубляется при его прогрессировании. В мета-анализе J. Drover et al. (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 et al. (2010) отмечается, что параллельные введению аргинина инфузии  $\omega$ -3 жирных кислот уменьшают активность аргиназы-1 — фермента, определяющего биодegradацию аргинина. Соответственно, нормализация уровня аргинина может и должна достигаться не только его экзогенным введением (что чревато чрезмерным повышением его концентрации с последующими негативными девиациями иммунитета), но и параллельным снижением активности аргиназы-1, что возможно при инфузии эмульсий с дериwатами рыбьего жира (рис. 4.16).



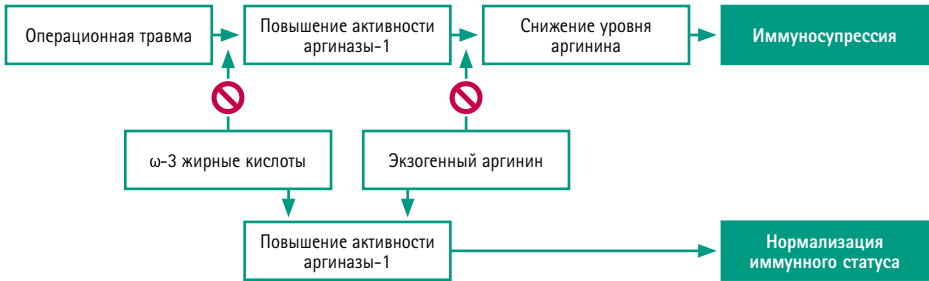


Рис. 4.16. Один из иммунонутритивных эффектов  $\omega$ -3 жирных кислот у оперированных пациентов: нормализация уровня аргинина

В последующих клинических исследованиях авторы сосредоточили свое внимание на установлении связи между применением жировых эмульсий с  $\omega$ -3 жирными кислотами и особенностями течения послеоперационного 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 et al. (2002) были проанализированы формальные результаты оперативного лечения на фоне инфузий изучаемых жировых эмульсий, такие как продолжительность госпитализации, показывающие клиническую эффективность применения  $\omega$ -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 et al. (2004) также сообщили о значительном снижении длительности госпитализации и повторных переводов из общехирургического отделения в ОРИТ (очевидно, вследствие системных осложнений) у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств на фоне парентеральной нутритивной поддержки с включением  $\omega$ -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 функции 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  $\omega$ -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 et al (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 et al. (2007), 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, отмечено, 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 этих исследованиях недостаточно подробно (или нарочито скромно вследствие «неполного соответствия» догмам доказательности) описаны многие важные нюансы, иллюстрирующие влияния  $\omega$ -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 исследованиях процессы инкорпорирования длинноцепочечных полиненасыщенных  $\omega$ -3 жирных кислот в мембраны лейкоцитов и клеток других тканей. При этом, как и предполагалось ранее, индуцированная  $\omega$ -3 жирными кислотами иммуномодуляция играет ключевую роль в возникновении позитивных эффектов их применения. Так, P. Wachtler et al. (1997) показали, что на фоне пятисуточного применения жировых эмульсий с дериватами рыбьего жира на 6–10 сутки инфузии концентрация  $\alpha$ -TNF, IL-6 в плазме пациентов оказались достоверно ниже, чем при приеме MCT/LCT-жировых эмульсий. В уже упомянутом исследовании G. Weiss et al. (2002) инфузии дериватов рыбьего жира начинали накануне оперативного вмешательства на толстой кишке. При этом на 5 сутки послеоперационного периода были установлены снижение стимулированной бактериальными эндотоксинами продукции  $\alpha$ -TNF и интерлейкинов IL-6. В работе P. Schauder et al. (2002) при сравнении влияния на иммунитет оперированных пациентов инфузий LCT-жировых эмульсий и эмульсий, содержащих  $\omega$ -3 жирные кислоты, продемонстрировано, 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  $\gamma$  оказывалась достоверно выше в группе пациентов, получавших эмульсии с  $\omega$ -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  $\gamma$  на 4 сутки послеоперационного периода, а также IL-1, IL-8, интерферона  $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  на 7 сутки послеоперационного периода. Помимо этого, у пациентов, получавших  $\omega$ -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 эйкозаноидов и цитокинов, что, в свою очередь, является профилактикой индуцированной операционной травмой снижения антигенпрезентирующей клеточной активности и продукции цитокинов Т-лимфоцитами.

В качестве обзора, резюмирующего клинический опыт применения эмульсий с  $\omega$ -3 жирными кислотами у оперированных пациентов, авторы считают необходимым привести анализ 505 сообщений о проведенных по различному дизайну исследованиях, представленных 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  $\omega$ -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  $\omega$ -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  $\alpha$ -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  $\omega$ -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  $\omega$ -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 аналогичных ситуациях, но уже у пациентов с ССВР, экономия выглядела более впечатляющей — 107, 45 и 35 \$ на лечение одного больного соответственно.

Общеизвестно, что 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 толерантности 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. Trauer (2003) показали, что посттравматические осложнения имеют в своем основании именно гиперметаболические процессы и связанные с ними гипергликемию, лактатный ацидоз 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- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, играет существенную роль в пролонгации гиперметаболического состояния.

К сожалению, в настоящее время работы в данной области крайне немногочисленны и касаются по большей части опыта применения при обширных повреждениях глутамина. Тем не менее, в ряде исследований показана позитивная роль жировых эмульсий у пациентов с политравмой, в том числе и как компонента иммунонутритивной поддержки. Еще в 1995 году F. Battistella установил, что введение в программу парентерального питания жировых эмульсий (тогда речь шла лишь о LCT-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 LCT и MCT/LCT (Lipofundin) жировых эмульсий. Автор отметил почти двукратное снижение длительности ИВЛ и продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ на фоне инфузии Lipofundin. Применяя те же MCT/LCT 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 LCT-жировые эмульсии.

В современной клинической практике используются три препарата для парентерального введения, содержащие  $\omega$ -3 жирные кислоты: Липоплюс (Lipoplus), СМОФ липид и Омегавен (Omegaven). Наибольшее число исследований в контексте совместного с парентеральным питанием введения  $\omega$ -3 жирных кислот посвящены оценке клинической эффективности эмульсии Липоплюс. В уже упомянутом исследовании M. Wichmann et al. (2007) было продемонстрировано значительное сокращение длительности пребывания в стационаре при применении Липоплюс по сравнению с Интралипид. Опубликованные результаты многоцентрового исследования по применению обогащенной омега-3 жировой эмульсии, проведенные у 256 хирургических больных после обширных абдоминальных вмешательств, из которых 127 пациентов получали Липоплюс 20, а 129 пациентов — чистую соевую эмульсию (LCT), продемонстрировали достоверное снижение длительности пребывания в стационаре (22 в группе LCT эмульсии и 17 суток в группе Липоплюс 20,  $p < 0,007$ ), что также сопровождалось увеличением концентрации противовоспалительных эйкозаноидов в группе больных, получавших 3 поколение жировых эмульсий. Прямых сравнительных исследований Липоплюс, СМОФ липид и Омегавен до настоящего времени не проводилось.

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  $\omega$ -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 замещение углеводов калорий на калории жировых эмульсий несет в себе целый ряд метаболических эффектов. Являвшиеся многие годы стандартом в парентеральном питании соевые эмульсии с  $\omega$ -6 полиненасыщенными жирными кислотами обладают выраженным провоспалительным действием, и многочисленные исследования показали наличие зависимости между дозировкой данных эмульсий и их побочным действием. С учетом данных обстоятельств были предприняты попытки уменьшения количества вводимых  $\omega$ -6 жирных кислот без снижения в инфузируемых питательных смесях доли липидных калорий. Так появились МСТ/LCT жировые эмульсии, где доля длинноцепочечных  $\omega$ -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/LCT жировых эмульсий сопровождалось принципиальным уменьшением иммуносупрессивных эффектов. Дополнительное введение  $\omega$ -3 жирных кислот в состав МСТ/LCT жировых эмульсий придало последним противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства: отмечено снижение интенсивности воспалительного ответа при бактериальной эндотоксемии без явлений иммуносупрессии, применение  $\omega$ -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/LCT эмульсий с  $\omega$ -3 жирными кислотами (например, Lipoplus) в качестве эффективного источника 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.

#### 4.4. Обеспечение безопасности искусственного питания

Поскольку нутритивная поддержка является типичным лечебным мероприятием, то, помимо показаний и противопоказаний к его проведению, по определению должны существовать и осложнения данного мероприятия. Как мы знаем, в медицине существует четкая корреляция между степенью инвазивности метода и величиной осложнений при его выполнении. Соответственно, парентеральное питание (как более инвазивный метод) в большей степени, и энтеральное питание (как менее инвазивный метод) в меньшей степени имеют свой круг осложнений. Данные осложнения, к счастью для нас и наших пациентов, в подавляющем большинстве случаев являются известными и прогнозируемыми. Следовательно, обеспечение профилактики данных осложнений и проведение безопасного парентерального и энтерального питания является не столько возможностью, сколько обязанностью медицинского персонала. Традиционно все потенциально возможные осложнения нутритивной поддержки принято разделять на технические, инфекционные и метаболические (некоторые авторы из метаболических осложнений отдельно выделяют еще и органспецифические осложнения).

К техническим осложнениям проведения парентерального питания относят собственно осложнения сосудистого доступа, чаще — осложнения центрального сосудистого доступа, реже — периферического сосудистого доступа. К теоретически возможным техническим осложнениям как центрального, так и периферического венозных доступов относятся надрыв катетер-несущей вены, формирование гематомы, экстравазация инфузируемых растворов с развитием инфильтрата, тромбофлебит и флеботромбоз, воздушная и тромбоэмболия. К специфическим осложнениям центрального венозного доступа относят развитие пневмоторакса и гидроторакса, синдром верхней полой вены.

Наиболее часто возникающее осложнение венозных доступов — флеботромбоз — большинство исследователей связывают с перманентной миграцией дистального конца катетера и травматизацией стенки вены. Надежная фиксация катетера к коже в месте его входа и контроль положения при каждой перевязке значительно уменьшают возможность случайного смещения катетера. Тем не менее, даже при правильном его положении может возникнуть тромбоз вены, особенно у тяжелых больных с сепсисом, гиперкоагуляционным синдромом и замедленной циркуляцией. Очевидным и частым фактором возникновения тромбофлебита и флеботромбоза является введение в периферические вены гипертонических растворов (более 900 мосм/л), предназначенных для инфузии только в центральные вены. Центральный венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии — потенциально смертельные осложнения. Вероятность развития центрального венозного тромбоза значительно увеличивается при проведении длительного (на протяжении нескольких недель) парентерального питания. Клиническая симптоматика центрального венозного тромбоза в бассейне верхней полой вены (наиболее часто используемый центральный венозный доступ) характеризуется отечностью лица, гипертензией коллатеральной венозной сети и/или болями при выполнении внутривенных инъекций. Диагностика центрального венозного тромбоза основана на проведении эхокардиографических и доплерографических исследований, компьютерной томографии и/или ангиографии. Центральный венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии, по мнению Р.Ф. Тепаева и соавт. (2013), могут быть связаны с рецидивирующими ЦВК-инфекциями, повторяющимися и ассоциированными с изменениями положения ЦВК, проксимальным расположением кончика ЦВК в верхней полой или внутренней яремной вене, частыми заборами крови, введением концентрированных растворов глюкозы, химиотерапевтических агентов. Диагностированный острый тромбоз верхней полой вены является показанием к назначению антикоагулянтов и рассмотрению вопроса о целесообразности проведения тромболитика. В данной ситуации многие авторы склоняются к необходимости удаления центрального катетера, что является обязательным при признаках его инфицирования. В. Koletzko (2006) для снижения риска венозных тромбозов и тромбоэмболий рекомендует пациентам, длительно получающим парентеральное питание, назначать антагонисты витамина К или профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Следует заметить, что при парентеральном питании через периферические вены удается избежать большинства технических осложнений, присущих инфузиям

через центральные венозные катетеры. Наиболее частые нежелательные последствия катетеризации периферических вен — флебиты и поверхностные инфильтраты — можно предупредить путем одновременной инфузии жировых эмульсий. Кроме уменьшения осмолярности и увеличения pH инфузата, добавление жиров обеспечивает непосредственную механическую защиту вены от флебита. Профилактика осложнений центрального венозного доступа определяется соблюдением техники установки и эксплуатации катетера. За последнее десятилетие частота технических осложнений при постановке центральных венозных катетеров существенно снизилась благодаря четкому соблюдению всех правил осуществления этих манипуляций и обязательному рентгенологическому контролю положения катетера в центральной вене.

Большинству пациентов, нуждающихся в введении парентерального питания (ПП), требуется установка центрального венозного доступа (то есть, венозного доступа, который позволит вводить нутриенты непосредственно в верхнюю полую вену или правое предсердие).

В ряде ситуаций, например, при введении растворов с низкой осмолярностью, при преимущественном использовании липидов в качестве источника небелковых калорий, более безопасным является проведение ПП через периферический венозный доступ (короткая канюля или венозный катетер средней длины).

Периферическое ПП (проводимое через короткую периферическую канюлю или катетер средней длины) рекомендуется проводить в течение ограниченного времени и только при использовании растворов, осмолярность которых не превышает 850 мОсм/л.

При проведении периферического ПП через короткие канюли или катетеры средней длины необходимо иметь высокую настороженность в отношении развития тромбоза флебита.

Для проведения ПП в течение продолжительного времени и проведения домашнего парентерального питания (>3 месяцев) обычно требуется устройство, предназначенное для установки на длительное время. Можно выбирать между туннелированными катетерами и полностью имплантируемыми устройствами. Если использовать венозный доступ планируется часто (ежедневно), предпочтительней устанавливать туннелированные устройства.

Выбор вены определяется несколькими факторами, включая методику венепункции, риск механических осложнений, возможность адекватного ухода за местом установки катетера и риск тромбоза эмболических и инфекционных осложнений.

Имеются относительные противопоказания для проведения ПП через бедренную вену, так как в этом случае высок риск контаминации места введения катетера в паховой области, а также риск развития венозного тромбоза.

Не рекомендуется использовать высокие доступы к внутренней яремной вене (передний или задний доступ по отношению к грудино-ключично-сосцевидной мышце), так как адекватный уход за этим местом обеспечить трудно и имеется высокий риск контаминации катетера и развития катетер-ассоциированных инфекционных осложнений.

Большинство устройств центрального венозного доступа для ПП можно без каких-либо опасений промывать и заполнять физиологическим раствором на те периоды времени, в течение которых они не используются.

Если это рекомендуется производителем, раствор гепарина можно вводить в качестве замка (после промывания физиологическим раствором) в имплантируемые порты и катетеры, выходящие на поверхность кожи, которые будут оставаться закрытыми в течение более 8 часов.

Окклюзия просвета центрального венозного катетера может быть предотвращена при соблюдении адекватного протокола ухода за катетером, включая использование инфузионных насосов для проведения ПП.

Предотвращение тромбоза центральных вен, связанного с катетером. Чтобы избежать развития тромбоза, используют такие методы установки катетера, при которых происходит наименьшее повреждение вены. Они включают:

- осуществление ультразвукового контроля при установке;
- выбор катетера с наименьшим диаметром, совместимого с необходимой пациенту инфузионной терапией;
- позиционирование кончика катетера в зоне атрио-кавального соединения.

Проведение профилактики с ежедневным подкожным введением низкомолекулярного гепарина оказывает эффект только у пациентов с высоким риском тромбоза.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в отделениях реанимации и интенсивной терапии (2009)*



К техническим аспектам безопасности парентерального питания следует отнести также сохранение стабильности инфузируемых сред и отсутствия лекарственного взаимодействия до и во время инфузии. При этом стабильность сред означает, что растворы и эмульсии в смеси или изолированно через определенный период времени сохраняют те же физико-химические свойства, как и в начале их применения, а именно: устойчивый размер липидных глобул; отсутствие осаждения нерастворимых комплексов; биологическая доступность всех компонентов; отсутствие возникновения химических реакций между компонентами смеси. В соответствии с рекомендациями производителей допустимо как одновременное параллельное введение нескольких препаратов, так и введение препаратов типа «два в одном» или «три в одном». В первом случае проводят раздельное введение углеводов, электролитов, аминокислот и липидов. Во втором случае проводится инфузия одной смеси «всё в одном», содержащей воду, глюкозу, 15–16 аминокислот, липиды, 10–12 электролитов, 9 микроэлементов и 11–12 витаминов в одном контейнере и имеющей в своем составе суммарно до 100 химических веществ. При этом производители систем «три в одном», вводимых через одну линию, полностью гарантируют стабильность показателей раствора и эмульсии. Для обеспечения стабильности вводимых компонентов при использовании систем «два в одном» рекомендуют использовать терминальные фильтры и инфузионные системы с фильтрами. В настоящее время самостоятельное смешивание нескольких составляющих в одном растворе (эмульсии) *ex tempore* считается небезопасным вследствие даже теоретической невозможности обеспечения стабильности полученной смеси. Единственное, чем можно снизить риск введения нестабильной многокомпонентной субстанции, так это проведением, помимо визуальной проверки смеси на агрегацию, разделения и дезинтеграции эмульсии перед и в процессе введения (что, согласитесь, практически неосуществимо в условиях хирургического отделения). Известно, что стабильность инфузируемой среды может зависеть не только от факта смешивания нескольких субстанций, но и непосредственно от химической структуры препарата. Так, D. Driscoll et al. (2001) указывают на тот факт, что жировые эмульсии I поколения, содержащие в своем составе только длинноцепочечные жирные кислоты (LCT), остаются стабильными лишь в течение 12 часов от введения во флакон (контейнер) заборной части инфузионной системы. В то же время, жировые эмульсии II и III поколения, имеющие в своем составе длинно- и среднецепочечные жирные кислоты (LCT/MCT), остаются стабильными и через 30 часов от начала инфузии. При этом наличие LCT жировых эмульсий I поколения в системах «три в одном» (Kabiven, Oliclinomel) также определяет возникновение нестабильности всей смеси в отличие от стабильного состояния смеси «три в одном» Nutriflex lipid, содержащей в своем составе эмульсию MCT/LCT жировых эмульсий II поколения (D. Driscoll et al.; 2007).

Биологическое взаимодействие лекарственных препаратов в организме после инфузии является естественным и закономерным. Тем не менее, возникновение биологического взаимодействия может иметь достаточно выраженный негативный оттенок вследствие несбалансированности по компонентам, чрезмерного увеличения скорости инфузии и, как следствие, возникновения дисметаболических нарушений. Ясно,

что при проведении парентерального питания, помимо контроля скорости инфузии, необходимо соблюдать правильное соотношение между макроэлементами, электролитами, витаминами и микроэлементами. Теоретически дисметаболические нарушения могут быть предупреждены путем введения нутриентов в следующих пропорциях: на 1 г азота от 150 до 200 ккал энергии, 1,8 ммоль кальция, 2,9 ммоль фосфора, 1,0 ммоль магния, 10 ммоль калия, 7 ммоль натрия и хлоридов, 1,2 мг цинка.

Очевидно, что еще один вариант взаимодействия — химические или физико-химические реакции между отдельными компонентами смеси перед или в процессе инфузии — является крайне нежелательным. В связи с этим следует еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день единственно приемлемым по уровню безопасности вариантом одновременной инфузии растворов углеводов, электролитов, аминокислот и жировых эмульсий в хирургическом отделении является применение систем «всё в одном», где стабильность смеси и взаимная инертность ее составляющих обеспечивается самой технологией фармацевтического производства. Контроль скорости инфузии при традиционном отсутствии в хирургических отделениях инфузоматов и перфузоров может быть достаточно точно обеспечен применением дозирующей системы Exadrop.

Инфицирование венозного катетера и возникновение катетер-ассоциированного ангиогенного сепсиса является нечастым, но весьма серьезным осложнением парентерального питания. Известно, что сосудистые катетеры ответственны за возникновение 10–15% случаев всех внутрибольничных инфекций. Хотя частота подтвержденных катетер-ассоциированных (ангиогенных) инфекций составляет всего 3–5 на 100 случаев, именно сосудистые катетеры являются основной причиной септических состояний с явной клинической манифестацией (Р.Ф. Тепаев и соавт., 2013). При сепсисе, вызванном постановкой венозного катетера, один и тот же микроорганизм выделяется и с катетера, и из крови. На катетере имеется компактный рост данного возбудителя, то есть катетер служит источником инфекций. При этом венозные катетеры можно считать причиной необъяснимой лихорадки лишь тогда, когда они были установлены более 2 суток назад.

Ключевым моментом в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций является формирование на внутренней и/или наружной поверхности катетера микробной биопленки из состава нормальной микрофлоры кожи пациента при нарушении асептики при уходе за катетером, при использовании контаминированных инфузионных растворов или гематогенно. Из микроорганизмов, входящих в состав микрофлоры кожи пациента, чаще всего колонизируют катетеры *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* С кожи рук медицинского персонала при нарушении асептики в катетер кроме перечисленных микроорганизмов могут попадать также *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*. Коагулазонегативные стафилококки, являющиеся преобладающей в случае катетер-ассоциированной инфекции флорой, в 80% устойчивы к антибиотикам, которые уничтожают коагулопозитивные штаммы (метициллин, цефалоспорины, аминогликозиды). Антибиотиками выбора при верификации метициллинрезистентных и ванкомицинрезистентных штаммов бактерий являются, как известно, ванкомицин и линезолид соответственно.

Принципиально возможны три пути инфицирования венозных катетеров. Микроорганизмы могут попасть в кровоток через соединения в инфузионной системе. Не исключено, что микроорганизмы могут с кожи перемещаться вдоль раневого канала, созданного катетером. Для долгосрочных катетеров (при продолжительности нахождения катетера в вене более 10–15 суток) основной причиной колонизации являются манипуляции с венозным доступом, которые способствуют миграции микроорганизмов по направлению к просвету катетера. Способность микроорганизмов к адгезии на белках макроорганизма, таких как фибронектин, которые обычно присутствуют на дистальном конце катетера, способствует колонизации. Микроорганизмы могут уже находиться в кровотоке (например, из желудочно-кишечного тракта), в дальнейшем они оседают на катетере и размножаются на нем. То есть в этом случае катетер становится вторичным (метастатическим) очагом эндогенной инфекции. При этом рана входного отверстия катетера даже в случаях подтвержденной инфекции кровотока может оставаться чистой.

Инфекцию, обусловленную венозной катетеризацией, следует заподозрить в случаях клинически манифестированного септического состояния, если:

- отсутствуют явные причины гипертермии и лейкоцитоза при наличии венозного (как правило — центрального венозного) катетера, установленного более 72 ч назад;
- имеются признаки локальной воспалительной реакции вокруг места введения катетера;
- из места введения катетера выделяется (был выдавлен) гнойный экссудат.

Кровь для получения гемокультуры (двукратно) следует брать только из подозрительного на наличие контаминации катетера. Подозрительный катетер следует удалить и также направить на исследование. После извлечения катетера его дистальная часть (5–7 см) отрезается стерильными ножницами и помещается в стерильную пробирку (Д. Ш. Биккулова и соавт., 2014).

Наиболее простым и надежным способом лечения катетер-ассоциированных инфекций является удаление колонизованного или подозрительного катетера. Основным вопросом, который необходимо решить, является выбор метода установки нового катетера — замена по проводнику или использование нового доступа. Во всех случаях предпочтительнее использование нового доступа, поскольку в процессе замены по проводнику новый катетер, скорее всего, также окажется колонизованным и через некоторое время потребует замены.

Решение о назначении эмпирической антибиотикотерапии зависит от тяжести септических проявлений. При наличии очевидной угрозы для жизни пациента, связанной с катетер-ассоциированной инфекцией, даже после удаления катетера следует назначать антибиотикотерапию в деэскалационном ее варианте. Как известно, препаратом выбора при инфекциях, вызванных коагулазонегативными и метициллинрезистентными штаммами стафилококков, является ванкомицин. У больного с лихорадкой на фоне антибиотикотерапии больше 7 дней следует заподозрить диссеминированный кандидоз и назначить специфическую противомикотическую терапию — амфотерицин В.

Профилактика инфекционных осложнений заключается в соблюдении правил асептики в процессе установки и использования катетера, ежедневном уходе за катетерами,

использовании силиконированных венозных катетеров и защитных пленок. Обоснованные данные об оптимальной частоте плановой смены повязки катетера отсутствуют. Вероятно, менять повязку следует не реже 1 раза в 5–7 дней, за исключением случаев, когда место катетеризации загрязняется кровью или намокает, или когда повязка отклеивается. Место наложения повязки должно быть обработано тем же раствором антисептика, что и место постановки катетера (Е.Ю. Матвеева и соавт., 2011).

Следует еще раз подчеркнуть, что проведение парентерального питания через периферические вены позволяет избежать многих септических и технических осложнений, свойственных центральным венозным катетерам. Кроме того, использование систем «все в одном», сопровождающееся частотой инфицирования венозного доступа примерно на 10% меньшей, чем при применении модульного варианта питания, также может являться методом профилактики инфекционных осложнений парентерального питания.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск катетер-ассоциированных инфекционных осложнений может быть снижен путем:

- использования туннелированных и имплантируемых катетеров (подтверждено только для долгосрочной установки);
- использования катетеров, имеющих антимикробное покрытие (подтверждено только для краткосрочной установки);
- использования однопросветных катетеров;
- использования, при возможности, ЦВК, устанавливаемых через периферические вены;
- правильного выбора места установки;
- использования ультразвукового контроля при веневакциации;
- максимального использования барьерных способов защиты во время установки катетера;
- адекватного обучения и тренинга персонала;
- адекватного мытья рук;
- использования 2% раствора хлоргексидина для обработки кожи;
- правильного наложения повязок на место установки катетера, своевременной их смены;
- дезинфекции портов, кранов и безыгольных коннекторов;
- регулярной смены инфузионных систем.

Ряд мероприятий неэффективен в отношении снижения риска инфекционных осложнений, в связи с чем нет необходимости в их проведении. К ним относятся:

- использование фильтров в инфузионных системах;
- регулярная плановая замена центральных венозных катетеров;
- антибиотикопрофилактика;
- введение гепарина.

**Диагностика катетер-ассоциированного сепсиса.** Наилучшими методами диагностики сепсиса

являются (а) количественная или полуколичественная культура катетера (при удалении катетера или его замене по проводнику) или (b) парные количественные культуры крови или парные качественные культуры крови, взятой из периферических вен и из катетера, с постоянным мониторингом разницы времени начала роста (в том случае, если катетер остается на месте).

Лечение катетер-ассоциированного сепсиса (при краткосрочном использовании венозного катетера). Центральные катетеры, установленные на небольшое время, должны быть удалены в случае (а) наличия явных признаков воспаления в месте введения катетера, (b) развития клинической картины сепсиса, (c) положительной культуры катетера, который заменили по проводнику, (d) положительных парных культур крови (взятых из периферических вен и из катетера). После удаления катетера необходимо провести адекватную антибактериальную терапию.

Лечение катетерассоциированного сепсиса (при долгосрочной установке). Устройства, предназначенные для обеспечения долгосрочного венозного доступа, должны быть удалены в случае (а) развития инфекционно-воспалительного процесса в туннеле или абсцесса в месте установки порта, (b) наличия клинических признаков септического шока, (c) роста грибов или высоковирулентных бактерий в парных культурах крови и/или (d) развития осложненных инфекционных процессов (например, эндокардита, септического тромбоза или других метастатических инфекционных процессов). В других случаях можно попытаться сохранить устройство, используя методику введения замка с антибиотиком.

*Рекомендации ESPEN по парентеральному питанию в отделениях реанимации и интенсивной терапии (2009)*

Метаболические осложнения парентерального питания являются следствием несбалансированного по количеству и качеству введения нутритивных субстанций. По мнению И. Е. Хорошилова (2010), метаболические осложнения парентерального питания и следующие за ними нарушения гомеостаза следует подразделять на:

- гипо- и гиперсостояния, в том числе гипер- и гипогликемию, дизэлектремию (гипер- и гипокалиемию, натриемию, хлоремию, фосфатемию и т. д.), гипертриглицеридемию и др.;
- нарушения осмолярности (гиперосмолярная кома);
- расстройства кислотно-щелочного состояния, в том числе — гиперхлоремический ацидоз.

Наиболее часто метаболические нарушения связаны с введением углеводных растворов. Гипергликемический синдром развивается в результате избыточной скорости инфузии растворов глюкозы (особенно высококонцентрированных) при сопутствующем выраженном гликогенолизе в катаболической фазе послеоперационного периода. По данным K. Jeejeebhoy et al. (2001) и J. Maroulis et al. (2000), возникновение гипергликемии характерно не менее чем в 50% всех случаев парентерального питания. Давно известно, что применение растворов глюкозы, в особенности при интенсивной терапии критических состояний, отнюдь не является совсем безопасным мероприятием. Ее избыточное введение или недостаточная коррекция инсулином могут достаточно быстро привести к гипергликемии и глюкозурии с развитием гиперосмолярного синдрома. Гипергликемия может являться также и наиболее ранним признаком сепсиса, в том числе и катетер-ассоциированного. Избыток глюкозы вызывает осмотический диурез, стимулирует секрецию инсулина, который, в свою очередь, способствует переходу калия и фосфора из внеклеточной жидкости внутрь клетки. У истощенных больных со сниженными запасами калия и фосфора это особенно опасно из-за риска аритмии и других сердечно-сосудистых нарушений, а также дыхательных и неврологических нарушений. Коррекция гипергликемии заключается в создании условий для полной утилизации глюкозы и коррекции возникших нарушений гомеостаза. Для этого проводят инфузии 5% раствора глюкозы с инсулином, доза которого рассчитывается по уровню гликемии: 1 ЕД инсулина корригирует избыточную гликемию в 1 ммоль/л при содержании глюкозы крови в пределах 8,3–11 ммоль/л; если гликемия превышает 11 ммоль/л, на каждые последующие 2,8 ммоль/л вводят дополнительно по 10 ЕД инсулина. Существует еще более простая формула для расчета количества необходимого инсулина: 1 ЕД на 4–5 г глюкозы (1:4–1:5), при нарастании уровня катаболизма следует поэтапно изменять соотношение — 1:3–1:2–1:1. Необходимо иметь в виду, что избыточное добавление в концентраты глюкозы инсулина или резкое прекращение инфузии может вызывать гипогликемию.

Гипогликемический синдром возникает при гликемии ниже 2,5 ммоль/л и, как правило, связан с передозировкой инсулина. Данное состояние развивается значительно реже гипергликемического, но является потенциально более опасным осложнением. Причиной гипогликемии могут быть также клинически не проявляющиеся

острая почечная и печеночная недостаточности. При быстро развивающейся гипогликемии развивается кома с возможной необратимой утратой корковых функций (у пожилых с сопутствующими нарушениями мозгового кровообращения и у детей до 1 года). При аргументированном подозрении на гипогликемическую кому необходимо экстренно внутривенно ввести 60–80 мл 40% раствора глюкозы, в том числе и в качестве диагностического метода: если восстановления сознания не происходит, можно предполагать наличие глубокой комы или считать данное состояние пациента гипогликемическим. Мерой профилактики гипогликемических состояний принято считать поддержание в процессе парентерального питания умеренной контролируемой гипергликемии (8,3–13,8 ммоль/л) и завершение инфузии концентрированных растворов глюкозы введением 5% раствора глюкозы.

Гиперосмолярность плазмы возникает в связи с инфузиями растворов, содержащих глюкозу, электролиты, аминокислоты с высокой осмолярностью, как правило на фоне уже имеющегося изменения данного показателя в результате воздействия стресс-гормонов (АКТГ, глюкагона, альдостерона). Осмотически активные частицы, образовавшиеся вследствие катаболизма белков и аминокислот, медленно элиминируются, способствуя еще большему увеличению осмолярности плазмы. Следствием гиперосмолярности является развитие гипертонической гипергидратации с симптоматикой в виде жажды, судорог, комы. Коррекция гиперосмолярного состояния заключается в стимуляции диуреза на фоне инфузий гипоосмолярных растворов, а профилактика — в оценке осмотических характеристик инфузируемых растворов при учете исходного осмотического состояния.

Метаболический ацидоз может развиваться или усугубляться вследствие инфузии чрезмерного количества углеводов, белков и жиров при их неполном метаболизме, когда в избытке образуются промежуточные продукты обмена (молочная кислота, кетоновые тела), а также при снижении объема периферической перфузии, гипергликемии, острой почечной недостаточности. Терапия этого состояния, кроме устранения причины, заключается во внутривенном введении растворов гидрокарбоната натрия или калия, трис-буфера (ТНАМ), лактата натрия или калия в соответствующих молярных концентрациях, что является уже прерогативой врача-реаниматолога. Естественно прекращаются инфузии аминокислотных растворов, жировых эмульсий и снижается количество вводимых углеводных растворов.

Гиперазотемия может являться следствием введения чрезмерного количества аминокислотных растворов, не обеспеченного при этом достаточной энергией (150 ккал на 1 г вводимого азота); при проведении нутритивной поддержки в период выраженного катаболизма (первые сутки после больших и травматичных операций, острый период ожоговой травмы и т. д.), при латентно протекающей почечной недостаточности. В случаях, когда стандартные аминокислотные растворы вводятся больным с нарушениями функции печени, можно ожидать ухудшения состояния психики, связанного с печеночной энцефалопатией.

На сегодняшний день не разработано эффективных тестов, позволяющих контролировать достаточность и безопасность введения большого количества аминокислотных растворов. Оптимально использовать для этой цели показатель азотистого балан-

са, однако в практической медицине для интегральной оценки состояния белкового обмена используется мочевины. Контроль рекомендуется проводить с периодичностью 1 раз в 5–7 дней. При этом низкий уровень мочевины (менее 1,8 ммоль/л) будет свидетельствовать о недостаточной нагрузке белком. С другой стороны, повышение уровня мочевины не может однозначно трактоваться как маркер чрезмерной белковой нагрузки. Мочевина может повышаться также вследствие почечной недостаточности (тогда будет также повышаться уровень креатинина) и быть маркером повышенного катаболизма и недостатка энергетических субстратов. Очевидно, что терапия гиперазотемии проводится с учетом ее причины (коррекция количества вводимого белка, обеспечение азотистого обмена необходимой энергией, уменьшение объема белкового питания в фазе выраженного катаболизма). При развитии у пациента клиники почечной недостаточности и повышении уровня креатинина выше 160 мкмоль/л следует снизить введение аминокислотных растворов до 0,5 г/кг/сут.

Гипергидратация при парентеральном питании является следствием инфузии несоответственно большого объема жидкости при недостаточном учете метаболической эндогенной воды, образующейся при катаболизме (в том числе и экзогенных) жиров, белков и углеводов. Данное состояние корректируется введением осмодиуретиков и салуретиков, инфузией альбумина и, разумеется, ограничением объема инфузий.

Противоположное состояние — гипогидратация — развивается на фоне некорригированной гипергликемии, введения диуретиков и многоатомных спиртов (сорбитол, ксилитол), при неверно оцененном водном балансе и сниженном объеме инфузий, наличии высоких кишечных свищей или постоянной аспирации содержимого пищеварительной трубки. Лечение пациентов с гипогидратацией проводится инфузией 5% раствора глюкозы с равным объемом раствора Рингера до 40–50 мл/кг/сут с возможным дополнением растворами коллоидов и доведением общего объема инфузии до 60–100 мл/кг/сут.

Недостаточность эссенциальных жирных кислот возникает при полном углеводно-белковом парентеральном питании, продолжающемся более 7 суток. Клиническими маркерами данного состояния служат очаговые дерматиты и мукозиты, тромбоцитопения. Для профилактики данного осложнения при парентеральном питании обязательным компонентом должно являться введение жировых эмульсий в дозе, соответствующей суточной потребности организма в линолевой кислоте: 4–8 г или 50–100 мг/сут в пересчете на 20% жировые эмульсии.

Гипофосфатемия развивается при резком увеличении энергообмена (особенно в катаболической стадии послеоперационного периода) и одновременно недостаточном поступлении в организм фосфора (на фоне сахарного диабета, цирроза печени, исходной нутритивной недостаточности). Клиническими проявлениями являются мышечная слабость, парестезии, диспепсия, судороги, в тяжелых случаях — кома. Лечение и профилактика обеспечиваются ранним использованием фосфатсодержащих сред (Липофундин, одно- и двузамещенные фосфаты в дозах, восполняющих дефицит фосфора).

Помимо вышеуказанных потенциально возможных негативных последствий проводимое в течение длительного времени парентеральное питание может приводить

к развитию анемии, гиповитаминоза (наиболее значим дефицит витамина К, приводящий к нарушениям гемокоагуляции) и дефицита микроэлементов, а также к ряду органоспецифических нарушений (холестаз, остеопатии, связанные с дисметаболизмом витамина D). Длительное введение углеводных растворов может приводить к активации липонеогенеза с формированием жировой инфильтрации печени (табл. 4.15).

Таблица 4.15

## Динамика осложнений полного парентерального питания

Первые 48 часов	Первые 2 недели	Более 3 месяцев
<b>Механические</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Неправильная установка катетера</li> <li>▪ Пневмоторакс</li> <li>▪ Гемоторакс</li> <li>▪ Гематома</li> <li>▪ Отсоединение катетера от заглушки, кровотечение и воздушная эмболия</li> <li>▪ Экстравазация растворов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Смещение катетера (чаще – силиконового)</li> <li>▪ Отсоединение катетера от заглушки, кровотечение и воздушная эмболия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсоединение катетера от заглушки, кровотечение и воздушная эмболия</li> <li>▪ Поломка катетера, утечка из него</li> </ul>
<b>Метаболические</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гиперволемия</li> <li>▪ Гипергликемия</li> <li>▪ Гипофосфатемия</li> <li>▪ Гипокалиемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Сердечно-легочная недостаточность</li> <li>▪ Гиперосмолярная кома</li> <li>▪ Нарушения КЩР</li> <li>▪ Электролитные нарушения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Дефицит незаменимых жирных кислот</li> <li>▪ Дефицит цинка, меди, хрома, селена, молибдена</li> <li>▪ Авитаминозы</li> <li>▪ Усиление отеков при нормализации питательного статуса после истощения</li> <li>▪ Метаболическое поражение костей</li> <li>▪ Поражение печени</li> </ul>
<b>Инфекционные</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Катетерный сепсис</li> <li>▪ Инфекция в месте венопункции (инфильтрат, флегмона)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Катетерный сепсис</li> <li>▪ Туннельные инфекции</li> <li>▪ Инфекция в месте венопункции</li> </ul>

Несмотря на то, что энтеральное питание вполне обоснованно считается более безопасным, чем парентеральное, данный вид нутритивной поддержки также потенциально сопряжен с рядом осложнений. По аналогии с парентеральным питанием осложнения энтеральной нутритивной поддержки разделяют на технические, инфекционные, метаболические. Кроме того, особо выделяют специфические гастроинтестинальные осложнения. Ряд авторов указывает, что достаточно высокая частота осложнений энтерального питания является одним из основных лимитирующих факторов его широкого применения у больных в критических состояниях. При этом возникновение осложнений ведет не к коррекции, а часто к прекращению энтерального питания и переходу на, как мы понимаем, еще менее безопасное парентеральное питание. При этом для высокой частоты осложнений энтерального питания имеются вполне объективные причины. Среди них – проведение энтерального питания изначально тяжелой категории пациентов с мультиорганным поражением, в том числе и с дисфункцией пищеварительного тракта. Дисфункция пищеварительного тракта проявляется intolerантностью к естественному питанию. Энтеральное питание является введением не столько биологических, сколько искусственных химических субстанций, что закономерно опре-



деляет режим функционирования пищеварительной трубки и пищеварительных желез как весьма далекий от нормального.

К техническим осложнениям энтерального питания относятся проблемы, связанные непосредственно с установкой и функционированием устройств доставки питательных смесей — назогастральных и назоинтестинальных зондов и стомических катетеров, а именно:

- неправильная установка зонда (установка непосредственно в трахеобронхиальное дерево, ятрогенное формирование трахео-пищеводного свища);
- неправильное положение дистального конца зонда (введение недостаточной длины зонда, самопроизвольная дислокация зонда, удаление зонда пациентом, перфорация стенки пищеварительной трубки);
- непроходимость зонда (обтурация зонда питательной смесью, перегиб, ротация или скручивание зонда);
- регургитация желудочного содержимого и аспирация;
- дислокация гастро- или энтеростомического катетера наружу (с ретракцией стомы или без нее, с закрытием или с сохранением фистулы);
- местные неинфекционные осложнения гастро- и энтеростомы (непроходимость катетера в стоме, кровотечение, выделение наружу желудочного или кишечного содержимого, дерматит, формирование желудочно-толстокишечного свища).

Для профилактики технических осложнений энтерального питания достаточно соблюдения медицинским персоналом ряда простых правил.

Так, после установки зонда или при подозрении на его смещение расположение зонда должно контролироваться рентгенологически, в том числе с применением контрастирования. Проводник (мандрен) никогда не вводят в назогастральный и, тем более, в назоинтестинальный зонд, если зонд находится в просвете пищеварительной трубки, во избежание перфорации ее стенки. Для профилактики дислокации зонда и его удаления пациентом зонд следует надежно фиксировать к носу подшиванием и формированием уздечки.

Очевидно основным способом снижения риска регургитации и аспирации является выбор правильной скорости введения энтеральной смеси и контроль за ее усвоением. Предположение о возможности снижения частоты аспираций при глубоком введении зондов в тонкую кишку на практике не подтвердилось. Тем не менее, принято считать, что положение пациента полулежа, под углом 45°, уменьшает риск аспирации. Лучшим вариантом обеспечения необходимой скорости введения энтеральной смеси безусловно является использование насосов для энтерального питания.

Во избежание засорения зонд или стомический катетер необходимо промывать 30 мл воды каждые 6 часов, а также после каждого сеанса питания или введения медикаментов. Некоторые лекарственные препараты несовместимы с питательными смесями и приводят к выпадению осадка в просвет зонда или катетера. При энтеральном питании через назогастральный зонд нельзя вводить сукралфат. При возникнове-

нии непроходимости зонда или катетера с помощью шприца Жане при умеренном избыточном давлении проводят его многократное промывание водой объемом 30–50 мл с добавлением соды, папаина, панкреатических ферментов. Применение больших объемов жидкости так же, как и создание чрезмерного давления, чревато развитием регургитации. После промывания зонда или катетера рекомендуется проведение рентгенологического контроля положения его дистального конца. При неэффективности мероприятий по устранению непроходимости зонда или катетера следует перейти к процедуре его замены.

Профилактикой дислокации стомических катетеров, кровотечения из сформированной фистулы и ее негерметичности является правильная техника формирования пункционных или традиционных открытых стом и надежная фиксация катетера к коже ее прошиванием. При дислокации катетера наружу (самопроизвольная дислокация или удаление пациентом) в первые 10–14 дней после формирования фистулы существует реальная угроза ретракции стенки стомированного органа в брюшную полость с развитием перитонита, что диагностируется клинически и рентгенологически (пероральное контрастирование). Данное осложнение диктует, как правило, необходимость лапаротомии. Если катетер дислоцировался наружу в более поздние сроки, ретракции стенки пищеварительной трубки обычно не происходит, и возможна повторная установка катетера через уже сформированную к этому сроку фистулу. Перед возобновлением питания необходимо рентгенологически удостовериться в том, что катетер находится в просвете пищеварительной трубки.

Профилактика дерматита в месте введения гастростомического или энтеростомического катетера заключается с одной стороны в обеспечении герметичности стомы подбором катетера соответствующего диаметра, осушении кожи сменой повязок по необходимости и, с другой стороны, превентивным применением защитных паст (типа цинковой пасты). Окклюзионную повязку на область стомы накладывать не следует.

Единственно действенной мерой профилактики возникновения эрозивно-язвенного процесса в пищеводе (реже в желудке) как следствия длительного расположения там зонда является использование термопластичных назогастральных и назоинтестинальных зондов относительно небольшого диаметра.

Инфекционные осложнения энтерального питания сводятся к осложнениям, связанным с установкой зондов и формированием фистул, а также с микробной контаминацией пищеварительной трубки. В первом случае возникающая вследствие длительного нахождения зонда окклюзия устьев придаточных пазух носа и евстахиевой трубы приводит к развитию синуситов и/или среднего отита. Возникновение регургитации и аспирации имеет своим следствием развитие аспирационной (нередко — абсцедирующей) пневмонии. Неправильная техника формирования гастро- или энтеростомы может являться причиной развития раневой или интраабдоминальной инфекции (нагноение раны, флегмона подкожной клетчатки, абсцесс брюшной полости, перитонит). Указания некоторых авторов на эффективность и целесообразность использования средств антибиотикопрофилактики данных осложнений вызывают весьма серьезные сомнения.

Контаминация пищеварительной трубки во время энтерального питания также относится к инфекционным осложнениям данного метода нутритивной поддержки.

L. Vodoky (2006) приводит данные о серьезных инфекциях, обусловленных использованием контаминированных смесей у пациентов в критических состояниях. У здоровых людей пероральное или назогастральное кормление редко создает проблемы благодаря антибактериальным свойствам слюны и желудочного сока, а также нормально функционирующей иммунной системе. Автор указывает, что введение контаминированного питания в двенадцатиперстную кишку или тонкий кишечник, а также интрагастральное введение у пациентов с нейтральным показателем pH вследствие ахлоргидрии, приводит к внутрипросветной пролиферации бактерий и вследствие клинически не манифестированной аспирации вызывает развитие бронхопневмоний. Л. А. Мальцева и соавт. (2006) указывают, что, с одной стороны, смеси для энтерального питания являются идеальной средой для размножения микроорганизмов и, с другой стороны, в отделениях интенсивной терапии (и в меньшей степени в хирургических отделениях) есть все условия для бактериальной агрессии полирезистентной флорой. Опасность представляет как возможность заражения больного микроорганизмами из питательной смеси, так и интоксикация уже образовавшимся эндотоксином. Необходимо принимать во внимание, что энтеральное питание всегда проводится в обход бактерицидного барьера ротоглотки и, как правило, энтеральные смеси не подвергаются обработке желудочным соком, который обладает выраженными бактерицидными свойствами. Л. А. Мальцева и соавт. (2006) рекомендуют для предотвращения бактериальной контаминации пищеварительной трубки в ходе энтерального питания: использование не более 500 мл приготовленной на месте смеси; использование приготовленных *ex tempore* смесей в течение не более чем 6 часов (для стерильных заводских растворов — 24 часов); представляется обоснованной замена систем для введения в зонд и емкостей со смесью не реже чем раз в 24 часа, а также применение стерильного питания и соблюдение строжайшей гигиены при использовании специальных контейнеров, соединительных систем и энтеральных зондов.

Гастроинтестинальные осложнения энтерального питания являются, по большому счету, закономерной реакцией пищеварительного тракта на искусственные нутритивные субстанции с не совсем физиологическим режимом введения и проявляются тошнотой и рвотой (12–19%), метеоризмом (13–19%), диареей (2–68%) или обстипацией (16–59%), наличием остаточного объема смеси (25–39%).

Остаточным объемом — критерием толерантности к энтеральному питанию — называется количество смеси в желудке, стабильно остающееся во время и после проведения питания через назогастральный или, реже, через назоинтестинальный зонд. Очевидно, что остаточный объем зависит от восстановления моторики желудка и тонкой кишки. Критическим остаточным объемом, угрожающим регургитацией и требующим приостановки питания, принято считать 200 мл (3 мл/кг) и более. Методом профилактики и коррекции остаточного объема могут являться дробное питание с наличием пауз через каждые 6 часов, применение прокинетиков, максимально глубокая (в тощую кишку) установка зонда для питания.

Причины возникновения при энтеральном питании тошноты, рвоты или диареи во многом схожи: массивный и неравномерный объем поступления смеси через зонд, слишком высокая или низкая температура смеси, гиперосмолярность смеси (выше

400 мОсмоль/л). Диареей при проведении энтерального питания принято считать не менее чем пятикратный жидкий стул в течение суток с общим объемом испражнений не менее 2000 мл. Помимо вышеуказанных причин диарея может возникать как следствие мальабсорбции питательных веществ, в том числе, и после резекций тонкой кишки. Ряд авторов связывает возникновение диареи в первую очередь с введением через зонд растворов антибиотиков или сорбитола. Рекомендации по купированию диареи, связанной с энтеральным питанием, сводятся к следующему. Не следует использовать ингибиторы моторики кишечника, поскольку их влияние на диарею рассматриваемого генеза сомнительно, а провоцирование последующего запора — весьма однозначно. Для питания следует использовать только изотонические изоосмолярные растворы. Не следует вводить антациды, содержащие магния сульфат, а также иные лекарственные средства, способствующие возникновению диареи (например, теофиллин). Рекомендуется использование ферментируемых волокон, например, пектина. Волокна этого типа задерживают опорожнение желудка, помогают ему более эффективно снижать осмотическую концентрацию питательных растворов. При введении смеси в тонкую кишку целесообразно снизить скорость введения в два раза и затем медленно увеличивать ее в последующие 3–4 дня. Если это не скажется на осмолярности смеси, лучше уменьшить долю воды в вводимой субстанции. При уменьшении объема вводимой энтеральной смеси возникает необходимость перехода на смешанное энтерально-парентеральное питание. Большинство авторов настоятельно рекомендует не прекращать полностью энтеральное питание, поскольку существует реальный риск усугубления диареи при возобновлении зондового питания. Не следует забывать, что 20–50% всех случаев нозокомиальной диареи связывают с *C. difficile*, продуцирующей А-энтеротоксин и В-цитотоксин. *C. difficile* является причиной развития псевдомембранозного колита, сопровождающегося водянистым стулом без геморрагии, лихорадкой и даже септическим состоянием (диагноз ставится по результатам посева стула, ректороманоскопии или тестов на цитотоксин). Для лечения применяют ванкомицин, метронидазол.

Нивелирования метеоризма (при исключении пареза пищеварительной трубки) можно достичь коррекцией темпа введения и изменением качественного состава питательной смеси, заместительной ферментной терапией, применением таких средств как активированный уголь или эспумизан. Обстипация (запор) является вполне закономерным следствием длительного введения энтеральных смесей, содержащих легкоусвояемые субстанции и не имеющих в своем составе пищевой клетчатки, необходимой для нормального функционирования толстого кишечника. Разрешение запора никогда не было серьезной проблемой для любого хирургического отделения, вопрос традиционно решается применением слабительных (вазелиновое масло) и клизмами. Однако в настоящее время эта проблема может быть легко устранена переводом пациента на энтеральное питание типа Файбер.

К наиболее распространенным метаболическим нарушениям энтерального питания относят гипергликемию, гипер- и гипокалиемию, гипер- и гипонатриемию, возникновение дефицита микроэлементов, витаминов, эссенциальных жирных кислот. Очевидно, что качественный клинический и лабораторный мониторинг водно-электролитного баланса и соответствующее регулирование содержания электролитов в питательных сме-

ся позволяет избежать этих осложнений. Следует заметить, что большинство из доступных в современной клинической практике смесей для энтерального питания имеют полностью сбалансированный по макро- и микронутриентам состав, что сводит риск развития вышеуказанных осложнений к минимуму. Значительно более актуальными в плане клинической значимости и необходимости профилактики являются синдром возобновления питания (refeeding syndrome) и гипералиментация (overfeeding), наблюдаемые как при энтеральном, так и при парентеральном питании.

Впервые клиническая ситуация, заключающаяся в возникновении летальных исходов при интенсивном питании после длительного голодания и получившая впоследствии название синдрома возобновления питания, была описана в годы Второй мировой войны среди освобожденных узников концлагерей. При этом патологоанатомическое исследование умерших не находило иного морфологического субстрата летального исхода, как дистрофия внутренних органов (сердца, печени, селезенки), вполне укладывавшуюся в анамнестические данные о длительном голодании. В 1977 г. на основании серии клинических наблюдений J. P. Knochel выдвинул гипотезу о том, что смерть при резком возобновлении питания у людей с алиментарной кахексией наступает вследствие развития острой гипокалиемии и гипофосфатемии (50% всех случаев зарегистрированной тяжелой гипофосфатемии связаны с возобновлением питания у истощенных больных). Предполагается, что поступление экзогенной глюкозы (инфузия или энтеральное введение) вызывает выброс инсулина, способствующий проникновению больших количеств глюкозы, калия и фосфата через клеточные мембраны в ткань печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Правомочность данной концепции подтверждается установленным фактом снижения сывороточного содержания калия, фосфора и магния после начала энтеральной или парентеральной нутритивной поддержки у больных, находящихся в состоянии выраженного катаболизма. При отсутствии или даже задержке интенсивной коррекции нарастающих метаболических нарушений развивается синдром полиорганной недостаточности с системной гипоперфузией вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности, острой дыхательной недостаточностью, генерализованной мышечной дистрофией вследствие массивного рабдомиолиза, отеком головного мозга, ацидозом, тромбоцитопенией. Для профилактики синдрома возобновления питания рекомендуется у пациентов с выраженными нарушениями трофологического статуса начинать нутритивную поддержку с энергообеспечения, меньшего по сравнению с расчетным. Выход на номинальный калораж вводимого питания рекомендуется проводить в течение последующих 2–3 суток, буквально следуя выражению *start low, go slow*.

Избыточный калораж вводимых питательных смесей является основой гипералиментации (overfeeding). Любопытно, что если сегодня гипералиментация считается безусловно негативным следствием неправильно спланированной нутритивной поддержки, то еще несколько десятилетий назад данный термин обозначал значительное целевое увеличение питания больных с выраженной нутритивной недостаточностью. Согласно современным представлениям, гиперкалорическое питание, независимо от метода введения нутриентов и исходного трофологического статуса пациентов, считается однозначно вредным. Многочисленными исследованиями последних пятнадцати лет установлена четкая корреляция между превышением необходимого калоража и увеличением частоты

послеоперационных метаболических и инфекционных осложнений. При этом основой гипералиментации принято считать избыточное введение в организм пациентов именно углеводного компонента нутритивной поддержки. Как указывалось в соответствующей части II раздела, характерной особенностью гиперметаболического состояния является возникновение стойкой гипергликемии, связанной с феноменом инсулинорезистентности. Очевидно, что экзогенное введение глюкозы усугубляет имеющуюся гипергликемию и имеет своим следствием усиление катаболизма белка с ростом интенсивности глюконеогенеза из аминокислот распадающихся мышц при усугублении инсулинорезистентности и снижении анаболических эффектов инсулина, гликилирование иммуноглобулинов, ингибирование фагоцитоза и агрегации тромбоцитов, возникновение респираторных нарушений и печеночной дисфункции. По мере накопления наблюдений по применению лечебной гипералиментации выяснилось, что использование глюкозы в качестве единственного небелкового источника энергии ухудшает метаболическое состояние печени, вызывает обеднение ее аминокислотами, снижает интенсивность синтеза альбумина и приводит к ее жировой инфильтрации. При этом основными негативными последствиями указанных метаболических нарушений, непосредственно влияющими на исход оперативного вмешательства и потому очевидными для хирургов, являются нарушение репарации операционной раны и соединений внутренних органов (прежде всего — анастомозов пищеварительной трубки), а также резкое возрастание инфекционных осложнений. Следует еще раз подчеркнуть, что для возникновения гипералиментации практически не имеет значения путь введения нутриентов. Ранее относимые исключительно к парентеральной нутритивной поддержке, эффекты гипералиментации с современных позиций объясняются лишь гиперкалорийностью прежних схем парентерального питания за счет избытка в них углеводов. Более того, по справедливому замечанию А. И. Ярощцкого (2012), современное тотальное парентеральное питание по возможности контроля калоража и связанной с этим безопасности является наиболее приемлемым вариантом по сравнению и с естественным, и с энтеральным, и со смешанным питанием. Именно полное парентеральное питание в наибольшей степени может исключить опасность как недостаточного, так и избыточного обеспечения пациента нутритивными субстратами. По данным P. Marik et al. (2003) наибольший риск гипералиментации имеют пациенты со смешанным питанием (до 70% пациентов получают более 110% своей энергопотребности). Основным способом профилактики гипералиментации является обязательный контроль калоража вводимых энтерально или парентерально питательных смесей. При отсутствии возможности точных расчетов следует планировать энергообеспечение пациента в объеме не более 20–30 ккал/кг/сут. При этом в качестве источника энергии при проведении парентерального питания предпочтение следует отдавать жировым эмульсиям II поколения (0,7–1,5 г/кг в течение 12–24 часов с максимальной скоростью инфузии 100 мл/час). Очевидно, что в условиях хирургического отделения при проведении полностью парентерального питания или смешанного питания технически наиболее простым методом решения проблемы передозировки углеводов и гипералиментации будет являться применение сбалансированных по количеству калорий и качественному составу компонентов систем «всё в одном» на фоне автоматически контролируемой насосом скорости введения энтеральной смеси.

## Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Бугров А.В., Шестопалов А.Е. и др. Методические рекомендации: Энтеральное питание в лечении хирургических и терапевтических больных // МЗСР РФ 08.12.2006, №6530-РХ.
2. Ачкасов Е.Е., Лугоев А.В., Дятчина Г.В. Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита: модный тренд и необходимая реальность. РЖГГК. — 2013. — Т.23. — №3. — С.16-23.
3. Багненко С.Ф. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутритивной поддержки больных с острым деструктивным панкреатитом // Вестн. интенсивной терапии. — 2008. — № 1. — С. 53-59.
4. Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синенченко Г.И., Курыгин Ал.А. Хирургические проблемы неотложной гастроэнтерологии. — М.: ГИС, 2009. — 520 с.
5. Барская Л.О., Храмых Т.П., Заводиленко К.В. и др. Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки после расширенной гемигепатэктомии. Омский научный вестник, № 1 (118), 2013, с. 23-31.
6. Бахман А. Искусственное питание, М., 2001, 189 с.
7. Беляев А.В. Парентеральное и энтеральное питание в интенсивной терапии. — Киев: КИМ. — 2009. — 344 с.
8. Беркасова И.В., Верещагин Е.И., Валеева В.А. и др. Динамика концентрации цитокинов и микроэлементов в свете нутритивной недостаточности при реконструктивных операциях на пищевode. Наука и образование в Сибири. 2012, № 6, с. 21-28.
9. Биологическая химия: учебник. Под ред. С.Е. Северина. М., 2011. 624 с.
10. Бутров А.В., Свиридов С.В., Слепушкин В.Д. и др. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. Методические рекомендации (утв. Минздравоохранения РФ 29.08.2006), 2006.
11. Бутров А.В., Шестопалов А.Е., Борисов А.Ю., Мороз В.А., Гагагажева М.М., Рыбина Д.М., Галенко С., Онегин М.А. Нутритивная поддержка при остром деструктивном панкреатите. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2006; 2: 166-171.
12. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Маркелова Н.М. и др. Роль цитокинов и нитроксидергической системы в развитии иммунологических нарушений при панкреонекрозе. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), № 4, том 45, 2004, с. 18-25.
13. Витебский Я.Д. Питайтесь рационально. Курган, 1994, 115 с.
14. Вретлинд А., Суджан А. Клиническое питание. Стокгольм — Москва. 1990; 354 с.
15. Гальперин Ю.М. Организация снабжения организма нутриентами в период активного пищеварения. Физиологический журнал СССР. 1986. — № 2. — С. 10-19.
16. Гальперин Ю.М. Пищеварение и гомеостаз/Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев. — М.: Наука, 1986. 304 с.
17. Ганжий В.В., Колесник И.П., Ярешко Н.А. Лечение синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите. Харьковская хирургическая школа. 2012, № 1 (52).
18. Гельфанд Б.Р., Ярошецкий А.И., Мамонтова О.А. и др. Безопасность парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии: вопросы и ответы. Анналы хирургии, 2012, № 4, с. 5-11.
19. Гостищев В.К. Общая хирургия: учебник. М., 2012, 728 с.
20. Давыдовский И.В. Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке/И.В. Давыдовский. — М.: Медгиз, 1944. — 144 с.
21. Диетология. Руководство под редакцией А.Ю. Барановского. СПб, 2008, 893 с.
22. Евсеев М.А. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Хирургическая практика, 2015, № 3, 3-15.
23. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии. М., МедЭкспертПресс, 2005; 460 с.
24. Ермолов А.С. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии/А.С. Ермолов, М.М. Абакумов. М., 2001. — 158 с.
25. Ерулева Ю.В. Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей. Лечащий врач. 2013; 3: 51-54.
26. Ерулова Ю.В. Смеси на основе пептидов у больных с патологией желудочно-кишечного тракта: современные позиции. Лечащий Врач, 2008, № 2.
27. Ефименко Н.А., Розанов В.Е., Зубарев Д.Н. Руководство по общей хирургии. М., 2006, 752 с.
28. Затолокин В.Д., Пьерков А.А., Лунова Н.В. Особенности изменения белкового обмена в зависимости от объема резекции печени. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Том IV, № 2, 2011, с. 340-343.
29. Каншин Н.Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоятельностью кишечных швов. М.: ПРОФИЛЬ, 2004 — 64 с.
30. Клинико-патфизиологическая стандартизация оценки статуса питания: методическая разработка для самостоятельного обучения врачей (Ю.В. Горгун и др.), Минск, 2009. — 54 с.
31. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса. Пособие для врачей. СПб., 2002. 48 с.
32. Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности. Новости хирургии. 2008, №2, том 16.
33. Костюченко А.Л., Железный О.Г., Шведов А.К. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск, 2001. 202 с.
34. Костюченко А.Л., Канючевский А.В. Современные возможности парентерального питания// Вестник интенсивной терапии. — 1998. — № 2. — С. 13-16.

35. Кулабухов В. В., Ларионов И. Ю., Животнева И. В. Руководство по профилактике инфекционных осложнений, связанных с внутрисосудистым катетером. М.: Медицина; 2008.
36. Курыгин А. А., Багаев В. А., Курыгин Ал. А., Сысоева Л. И. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях. — СПб.: Наука, 1994. — 202 с.
37. Курыгин А. А., Стойко Ю. М., Багненко С. Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: Руководство. СПб: Питер, 2001, 480 с.
38. Курыгин Ал. А., Скрябин О. Н., Костюченко А. Л. Раннее энтеральное питание в абдоминальной хирургии (физиологические и методологические аспекты). — СПб.: ВМедА, 1996. — 56 с.
39. Лейдерман И. Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем. Клиническое питание, 2012, № 3.
40. Лейдерман И. Н., Гирш А. О., Евсеев М. А. Жировые эмульсии для парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии. СПб, 2013, 148 с.
41. Луфт В. М., Костюченко А. Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. — М., 2002. — С. 10–55.
42. Луфт В. М., Костюченко А. Л., Луфт А. В. Роль энтерального питания в нутритивной поддержке больных в хирургической практике. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2001. — Т. 160, № 6. — С. 87–91.
43. Луфт В. М., Луфт А. В. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты // Рос. мед. журн. — 2009. — № 5. — С. 8–14.
44. Лященко Ю. Н., Петухов А. Б. Энтеральное питание. М.: Мир бизнеса, 1998. 72 с.
45. Мальков О. А., Долгих В. Т., Гирш А. О. Парентеральное и раннее энтеральное питание у больных с опухолью толстой кишки. Общая реаниматология. 2008. — Т. 4, № 4. — С. 55–59.
46. Матвеева Е. Ю., Власенко А. В., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Инфекционные осложнения катетеризации центральных вен. Общая реаниматология, 2011, VII, 5, с. 67–72.
47. Метелкин И. А., Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ проведения нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в России. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013, № 4, том 6.
48. Назаров И. П., Винник Ю. С., Назарова С. И. и др. Иммуитет в хирургии. Красноярск, 2006. — Т. 2. — 336 с.
49. Никола В. В. Раннее энтеральное питание после панкреатодуоденальных резекций. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 73–78.
50. Никола В. В., Рагозин А. К., Бондаренко А. В. и др. Полное парентеральное питание и мониторинг уровня глюкозы у больных в раннем послеоперационном периоде. Вестник Интенсивной терапии № 3. 2008.
51. Нормальная физиология человека: учебник. Под ред. Б. И. Ткаченко. М., 2005, 928 с.
52. Основы клинического питания / Под ред. проф. Л. Сobotка. — Прага — 2007 — 235 с.
53. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике/ Под ред. член-корр. РАМН А. И. Саланова. Москва. 2009, 239 с.
54. Парентеральное и энтеральное питание. Руководство под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. М., 2013.
55. Петухов В. А., Лубянский В. Г., Каралкин А. В., Сон Д. А. Кому и как лечить пациента, перенесшего перитонит? Гастроэнтерология. — Приложение к журналу Consilium Medicum — Том 7. — N 2. 2005 г.
56. Попова Т. С., Шестопалов А. Е., Тамашвили Т. Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М., 2002. — С. 319.
57. Пугаев А. В., Ачкасов Е. Е. Оценка состояния питания и определение потребности в нутритивной поддержке. Учебное пособие. М., 2007, 61 с.
58. Рабинович И. Г. Питательная смесь по Спасокукоцкому при операциях на желудке. Хирургия. 1937. — № 12. С. 89–93.
59. Северьянова Л. А., Бобынцев И. Н. Механизмы действия аминокислоты L-аргинина на нервную и иммунную регуляторные системы. Научно-практический журнал «Человек и его здоровье», 2006, № 3, 60–67.
60. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Современные возможности энтерального питания полимерными и модульными смесями. РМЖ, 2008, № 13.
61. Тугельян В. А., Вялков А. И., Разумов А. Н. и др. Научные основы здорового питания: — М., 2010. — 816 с.
62. Уголев А. М. О существовании пристеночного контактного пищеварения. Биолетень экспериментальной биологии. — 1989: Т. 49, № 1. — С. 12–17.
63. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах. Анналы хирургической гепатологии. Том 3, № 2, 1998, с. 100–110.
64. Хатьков И. Е., Цвирук В. В., Израйлов Р. Е. И др. ERAS: концепция мультимодальной реабилитации хирургических пациентов. HiMed, 2014.
65. Патология : учебник : в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — 4-е изд., перераб. и доп. — ГЭОТАР-Медиа, 2009.
66. Хомяков В. М., Ермошина А. Д. Коррекция нутритивной недостаточности онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга). Исследования и практика в медицине. 2015, т. 2, № 3, с. 82–88.
67. Хорошилов И. Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. — СПб, 2006. — 342 с.
68. Чернов В. Н., Родаков А. В. Особенности нутритивной поддержки у больных с хирургической абдоминальной инфекцией. Биомедицина, 2006, № 4/том 1.



69. Чиссов В. И., Тутельян В. А. Клинические рекомендации по организации энтерального питания онкологических больных в лечебно-профилактических учреждениях. М., 2010, 25 с.
70. Шулушко А. М. Парентеральное питание после операций на желудке. М., 1979.
71. Aihara H, Kawamura YJ, Konishi F. Reduced medical costs achieved after elective oncological colorectal surgery by early feeding and fewer scheduled examinations. *Journal of Gastroenterology*. 2003;38(8):747-50.
72. Alberts B. et al. *Essential Cell Biology*, 2nd Edition. Garland Science, 2004.
73. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // *Surgery*. – 1997. – Vol 101. – P. 1–14
- McKechnie S., Walsh T. Metabolic response to injury, fluid and electrolyte balance and shock. In: *Principals and Practice of Surgery*, 6-th edition. 2012, 3–26.
74. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J of Anest*, 1997; 78: 606–617.
75. Blackwell T., Christman J. Sepsis and cytokines: current status. *Br J of Anest*, 1996; 77: 110–117.
76. Brøchner A. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2009, 17:43.
77. Kohl B, Deutschman C. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care* 2006, 12:325–332.
78. Flohé S, Kobbe P, Nast-Kolb D: Immunological reactions secondary to blood transfusion. *Injury* 2007, 38:1405–1408
79. Velasco C, García E, Rodríguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:269–74.
80. Gebhard F, Huber-Lang M: Polytrauma-pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg* 2008, 393:825–831.
81. Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med* 2012;70:365–9.
82. Scott M., Baldini G., Fearon K. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 59 (2015) 1212–1231.
83. Almeida AI, Correia M, Camila M, et al. Nutritional risk screening in surgery: Valid, feasible, easy! *Clin Nutr* 2012;31:206–11.
84. Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan Med J* 2012;59:B4420.
85. Brandi LS, Frediani M, Oleggini M. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79:443–50.
86. Smith MD, McCall J, Plank L. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD009161.
87. Greco M, Capretti G, Beretta L. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2014; 38: 1531–41.
88. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads lecture 2011: insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:389–98.
89. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189–98.
90. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259–84.
91. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced Recovery After Surgery: The Future of Improving Surgical Care. *Crit Care Clin* 2010; 26: 527–47.
92. Casas M., Mora J., Fort E. et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2007. — N 5. — P. 264–269.
93. Olah A., Romics L.Jr. Early enteral nutrition in acute pancreatitis—benefits and limitations // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2008. — N 3. — P. 261–269.
94. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition [published correction appears in *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:177]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:S39–S70.
95. Boullata JI. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:10S–13S.
96. O'Neal BC, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:264–269.
97. Huckleberry Y. Nutritional Support and the Surgical Patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(7).
98. Boullata J, Guenter P, Mirtallo J. A parenteral nutrition use survey with a gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;13:212–222.
99. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2009;29:966–974.
100. Afaneh Ch, Gerszberg D, Slattery T. et al. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4(1):59–71.
101. Meyer LD, Raymond CB, Rodrigue CM. Development and evaluation of a checklist for medication order review by pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64:199–206.

102. *Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M.* Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract.* 2010;25: 663-67.
103. Parenteral nutrition trace element product shortage considerations. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. [http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral\\_Nutrition\\_Trace\\_Element\\_Product\\_Shortage\\_Considerations/](http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral_Nutrition_Trace_Element_Product_Shortage_Considerations/). Accessed January 6, 2013.
104. *Holcombe B, Andris DA, Brooks G, Houston DR, Plogsted SW.* Parenteral nutrition electrolyte/mineral product considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:434-436.
105. *Pramyothin P, Kim DW, Young LS, Wichansawakun S, Apovian CM.* Anemia and leukopenia in a long-term parenteral nutrition patient during a shortage of parenteral trace element products in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:425-429.
106. *Boullata J, Guenter P, Mirtallo J.* A parenteral nutrition survey with gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(2):212-222.
107. *Sacks GS.* Safety surrounding parenteral nutrition systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:20S-22S.
108. *White JV, Guenter P, Jensen G, et al.* Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112:730-8.
109. *Hughes RG, Blegen MA.* Medication administration safety. In: *Hughes RG, ed. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* AHRQ Publication No. 08-0043. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
110. *Shelly MS.* Iatrogenic diarrhea caused by sorbitol. *J Family Pract.* 1993;36:95-96.
111. *Keohane PP, Attrill H, Love M, et al.* Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *Br Med J.* 1984;288:678-680.
112. *Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK.* Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? a systematic review of the literature. *Nutrition.* 2004;20(10):843-848.
113. *Stroud M, Duncan M, Nightingale J.* Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52(Suppl VII):vii1-vii12.
114. *Scurlock C, Mechanick JL.* Early nutrition support in the intensive care unit: A U.S. perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):152-155.
115. *Malhotra A, Mathur AK, Gupta S.* Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: A prospective randomised study *J Postgrad Med* 2004;50:102-6.
116. *Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J.* Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007;94:555-61.
117. *Kamei H, Hachisuka T, Nakao M, Takagi K.* Quick recovery of serum diamine oxidase activity in patients undergoing total gastrectomy by oral enteral nutrition. *Am J Surg* 2005;189:38-43.
118. *Eckert GE, Axelsson JB, Andersson RG.* Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006;244:959-65.
119. *Singh G, Ram RP, Khanna SK.* Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998;187:142-6.
120. *Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S.* Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:569-75.
121. *Shailesh V. Shrikhande, Guruprasad S. Shetty, Kailash Singh, Sachin Ingle.* Is early feeding after major gastrointestinal surgery a fashion or an advance? Evidence-based review of literature. *J Cancer Res Ther—October–December 2009—Volume 5—Issue 4.*
122. *Khan, O.A., Dunning, J., Parvaiz, A.C., Agha, R., Rosin, D., and Mackway-Jones, K.* Towards evidence-based medicine in general surgical practice: best BETs. *Int J Surg.* 2011; 9: 585-588.
123. *Bozzetti F.* Perioperative nutritional support in the ERAS approach. *Clin Nutr* 2013;32:872-3.
124. *Wichmann MW, Roth M, Jauch KW, et al.* A prospective clinical feasibility study for multimodal "fast track" rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. *Rozhl Chir* 2006;85:169-75.
125. *Kennedy EP, Rosato EL, Sauter PK, et al.* Initiation of a critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution: the first step in multidisciplinary team building. *J Am Coll Surg* 2007;204:917-23.
126. *Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, et al.* Fast track different-implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2007;11:880-7.
127. *Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al.* Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008;95:1387-93.
128. *Montiel Casado MC, Pardo SF, Rotellar SF, et al.* Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program. *Cir Esp* 2010;87:378-84.
129. *di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, et al.* A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:345-51.
130. *Robertson N, Gallacher PJ, Peel N, et al.* Implementation of an enhanced recovery programme following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2012;14:700-8.
131. *Lassen K, Ljungqvist O, Dejong CH, et al.* Pancreaticoduodenectomy: ERAS recommendations. *Clin Nutr* 2013;32:870-1.

132. *Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, et al.* Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2014;38:2960-6.
133. *Gerritsen A, Besselink MGH, Gouma DJ, et al.* Systematic review of five feeding routes after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2013;100:589-98; discussion 599.
134. *George A.C. Wheble, William R. Knight.* Enteral vs total parenteral nutrition following major upper gastrointestinal surgery. *International Journal of Surgery* 10 (2012) 194-97.
135. *Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA:* Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:473-487.
136. *Maessen JMC, Hoff C, Jottard K, Kessels AGH, Bremers AJ, Havenga K, et al.* To eat or not to eat: facilitating early oral intake after elective colonic surgery in the Netherlands. *Clinical Nutrition.* 2009;28(1):29-33.
137. *Bisgaard T, Kehlet H.* Early oral feeding after elective abdominal surgery-What are the issues? *Nutrition.* 2002;18:944-8.
138. *Ng WO, Neill J.* Evidence for early oral feeding of patients after elective open colorectal surgery: a literature review. *Journal of Clinical Nursing.* 2006;15(6):696-709.
139. Early versus Traditional Postoperative Oral Feeding in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trial. *Zhuang C.-La, Ye X.-Z.a, Zhang C.-J.a, Dong Q.-T.a, Chen B.-C.b, Yu Z.a Dig Surg* 2013;30:225-232.
140. *Gomes GF, Pisani JC, Macedo ED, Campos AC:* The nasogastric feeding tube as a risk factor for aspiration and aspiration pneumonia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:327-333.
141. *El Nakeeb A, Fikry A, El Metwally T, Fouada E, Youssef M, Ghazy H, Badr S, Khafagy W, Farid M:* Early oral feeding in patients undergoing elective colonic anastomosis. *Int J Surg* 2009;7:206-209.
142. *Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Gundogdu R, Aydin S:* A randomized controlled trial evaluating early versus traditional oral feeding after colorectal surgery. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:2001-2005.
143. *Kehlet H:* Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791-793.
144. *Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH:* Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144:961-969.
145. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* Volume 33, Number 3 May/June 2009, 277-316.
146. *Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. — *Crit. Care Med.* — 2008 — Jan; 36(1). — P.1394- 1396.
147. *Secor V. H.* Multiple organ dysfunction and failure. — *Mosby Year Book:* Second edition, 1996. — 457 p.
148. *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* 2008; 228:146-58.
149. *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.
150. AKE recommendations for enteral and parenteral nutrition in adults. Version 2008-2010. English Pocket Edition, p. 143.
151. *Vinnars E.* Hammarqvist Folke 25th Arvid Wretling's Lecture F Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 955-962.
152. *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) 23.
153. *Wanten Geert J. A., Calder Philip C.* Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84.
154. *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
155. *Driscoll D. F. et al.* *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition.* Romboe, Rolandelli, Ed.2001, pp. 35-39.
156. DGEM-guidelines: lipid emulsions. *Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin.* 2006.
157. *Reinhart K. et al.* Diagnose und Therapie der Sepsis. *Anaesthesist* 2006, Suppl. 1, 55:S 43-56.
158. *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, 89-94.
159. *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.
160. *Fiacadori 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.
161. *Waizberg D. L., Torrinas R. S.* Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *NCP.V* 24,N4, 2009, p. 487-499.

162. 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.
163. Sungurtekin H., Degirmenci 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.
164. Carli F, Webster J, Pearson M. Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br J Anaesth*. 1991 Dec;67(6):729-34.
165. Fleck A. Protein metabolism after surgery. *Roc. Nutr. Soc.* (1980). 39,125.
166. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:69-78.
167. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19:275-285.
168. Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P, editors. *Basics in clinical nutrition*. 3th ed. Czech Republic: Galen; 2004. pp. 57-134.
169. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2010. pp. 15-49.
170. Fellander G, Nordenstrom J, Tjader I, Bolinder J, Arner P. Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:150-155.
171. Hinton PS, Littlejohn SP, Allison SP, Lloyd J. Insulin and glucose to reduce the catabolic response to injury in burned patients. *Lancet*. 1971;1:767-769.
172. Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59:265-269.
173. Carli F, Galeone M, Gzodziec B, Hong X, Fried GM, Wykes L et al. Effect of laparoscopic colon resection on postoperative glucose utilization and protein sparing: an integrated analysis of glucose and protein metabolism during the fasted and fed states using stable isotopes. *Arch Surg*. 2005;140:593-597.
174. Cuthbertson DP, Fell GS, Smith CM, Tilstone WJ. Metabolism after injury. I. Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein potassium, zinc, and creatine. *Br J Surg*. 1972;59:926-931.
175. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg*. 2000;24:690-695.
176. Lang CH. Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a beta-adrenergic mechanism. *Am J Physiol*. 1992;263:703-711.
177. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-756.
178. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:181-186.
179. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B. Catecholamines: study of interspecies variation. *Crit Care Med*. 1989;17:1203-1218.
180. Turgay Şimşek, Hayal Uzelli Şimşek, Nuh Zafer Cantürk. Response to trauma and metabolic changes: post-traumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg*. 2014; 30(3): 153-159.
181. Desborough J. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
182. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* | Volume 4 Number 5, 2004.
183. Vander Heiden M.G., Lunt S.Y., Dayton T.L., Fiske B.P., Israelsen W.J., Mattaini K.R., Vokes N.I., Stephanopoulos G., Cantley L.C., Metallo C.M., et al. Metabolic pathway Alterations that support cell proliferation. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol*. 2012;76.
184. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324:1029-1033.
185. Berger J.P., Akiyama T.E., Meinke P.T. PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharm. Sci*. 2005;26:244-251. doi: 10.1016/j.tips.2005.03.003.
186. Feldheiser A., Aziz O., G. Baldini G. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2015, DOI: 10.1111/aas.12651.
187. Scott M., Baldini G., Fearon K. et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Volume 59, Issue 10, pages 1212-1231, November 2015, DOI: 10.1002/bjs.9582.
188. Aggarwal B, Heber D. *Immunonutrition: Interactions of Diet, Genetics, and Inflammation*. CRC Press, 2014, 368p.
189. Grimble R. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Mar;21(2):216-22.
190. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets*. 2009 Aug;10(8):771-7.
191. Calder P. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S133-9.
192. Calder P. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation--from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):5-12.

193. *Feldman L., Delaney C., Ljungqvist O.* The SAGES/ERAS® Society Manual of Enhanced Recovery Programs for Gastrointestinal Surgery. Springer. 2015, 371p.
194. *Calder P.* The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Jul;56(7):1073-80.
195. *Fetterman JW Jr, Zdanowicz M.* Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Jul 1;66(13):1169-79.
196. *Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N.* Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:211-22.
197. *Hawkey C., Bosch J, Richter J. et al.* Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2nd Edition. Wiley-Blackwell. 2012, 1272 p.
198. *Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E.P. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // *Clin. Nutr.* – 2006. – 25: 210-223.
199. *Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation // *Clin. Nutr.* – 2006. – 25: 224-244.
200. *Braga M., Ljungqvist O., Soeters P et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery/Clinical Nutrition 28 (2009) 378–386.
201. *Singer P., Berger M., Van den Berghe G.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care/Clinical Nutrition 28 (2009) 387–400.
202. *Weledji E.P.* Cytokines and postoperative hyperglycaemia: from Claude Bernard to Enhanced recovery after surgery. *International J of Surg Research,* 2014, 3(1), 1–6.
203. *Scholl R., Bekker A., Babu R.* Neuroendocrine and immune responses to surgery. *The Internet J of Anesth,* 2012, vol. 30, #3.
204. *Lieberman M., Marks A.* Marks' basic medical biochemistry, a clinical approach. 4-th ed. 2013, 980p.
205. *Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.* Essentials of Clinical Immunology, 6th Edition. Wiley-Blackwell, 2014, 361.
206. *Katz D.* Nutrition in Clinical Practice: A Comprehensive, Evidence-Based Manual for the Practitioner (Nutrition in Clinical Practice), 2nd Edition. Lippincott, 2008. 562 p.
207. *Gibney M., Lanham-New S., Cassidy A., Vorster H.* Introduction to Human Nutrition 2nd Edition. Blackwell, 2009, 367p.
208. *Luckey A., Livingston E., Taché Y.* Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus. *Arch Surg.* 2003; 138(2):206-214.
209. *Cuesta M., Bonjer H.* Treatment of Postoperative Complications After Digestive Surgery. Springer, 2014, 289p.
210. *Nagakawa T, Yoshimitu Y, Suzaki Y.* Assessment of postoperative digestive function after pancreatico-duodenectomy: a comparison of reconstruction techniques. *Hepatogastroenterology.* 1996 Sep-Oct;43(11): 1218-24.
211. *Watanabe K.* A clinical study of postoperative digestion and absorption mainly by means of PFD test. *The Journal of the Japanese Practical Surgeon Society* Vol. 42 (1981) No. 7 P 737-752
212. *Pilcher J.T.* Postoperative Gastro-enterische Paresis. *Archiv für Verdauungskrankheiten* 1913;19:69-78.
213. *Warren J, Bhalla V, Cresc G.* Postoperative Diet Advancement: Surgical Dogma vs Evidence-Based Medicine. *Nutr Clin Pract* 2011 26: 115.
214. *Tadano S, Terashima H, Fukuzawa J, Matsuo R, Ikeda O, Ohkohchi N.* Early postoperative oral intake accelerates upper gastrointestinal anastomotic healing in the rat model. *J Surg Res.* 2010 Feb 4.
215. *Lentle RG, Janssen PWM.* Physical characteristics of digesta and their influence on flow and mixing in the mammalian intestine: a review. *J Comp Physiol B.* 2008;178:673-690.
216. *Tappenden KA.* Inflammation and intestinal function: where does it start and what does it mean? *J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(6):648-65.
217. *Carroll J, Alavi K.* Pathogenesis and management of postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22:47-50.
218. *Weledji EP.* Cytokines and the Metabolic Response to Surgery. *J Clin Cell Immunol,* 2014, 5:197.

*Научное издание*

**Бояринцев** Валерий Владимирович, **Евсеев** Максим Александрович

**МЕТАБОЛИЗМ И НУТРИТИВНАЯ  
ПОДДЕРЖКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА**  
Руководство для врачей

Выпускающий редактор *Конева Е. А.*

Дизайн макета и компьютерная верстка *Савченков П. О.*

Корректор *Иванова Е. С.*

Подписано в печать 14.12.16. Формат А5. Бумага мелованная.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 15,11. Тираж 1000 экз. Заказ № ???

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии «Онли-Пресс»,  
Санкт-Петербург, ул. Малая Разночинная, д. 9, лит. А



### **В. В. БОЯРИНЦЕВ**

Доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, врач-хирург, Главный врач ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, главный нештатный специалист Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации по скорой медицинской помощи и вопросам медицины катастроф, ученый секретарь общероссийской общественной организации «Российское общество скорой медицинской помощи»

### **М. А. ЕВСЕЕВ**

Доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург, научный руководитель по хирургии ФГБУ Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ

BMR-C-700190

ISBN 978-5-906042-10-1



9 785906 042101