



И. Н. Лейдерман, А. И. Ярошецкий,
Е. А. Кокарев, В. А. Мазурок

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Руководство для врачей

И. Н. Лейдерман, А. И. Ярошецкий,
Е. А. Кокарев, В. А. Мазурок

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Руководство для врачей

УДК 615.87
ББК 54.5
П18

Авторы: Лейдерман И. Н., Ярошецкий А. И.,
Кокарев Е. А., Мазурок В. А.

Лейдерман И. Н., Ярошецкий А. И., Кокарев Е. А., Мазурок В. А.

П18 Парентеральное питание: Вопросы и ответы: Руководство для врачей. — СПб.:
Онли-Пресс, 2016. — 192 с., ил.

ISBN 978-5-906042-04-0

Руководство посвящено теории и практике парентерального (внутривенного) питания в клинической медицине. Авторы в форме коротких ответов на простые и важные вопросы раскрывают различные аспекты метаболизма макро- и микронутриентов как в норме, так и при различных патологических состояниях. Значительное место в издании занимает обзор современных рекомендаций и протоколов проведения парентерального питания, кроме того, обобщен значительный клинический опыт различных вариантов его применения. Большой теоретический и практический материал, всесторонний анализ литературы, подробное изложение программ и особенностей технологии трансфузии парентеральных сред в разнообразных клинических ситуациях позволяет рекомендовать книгу анестезиологам-реаниматологам, врачам-хирургам, онкологам, комбустиологам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей, занимающимся проведением парентерального питания.

УДК 615.87
ББК 54.5

В оформлении обложки использована
картина В. А. Малых

*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 978-5-906042-04-0

© Лейдерман И. Н., Ярошецкий А. И.,
Кокарев Е. А., Мазурок В. А. 2016

Содержание

Зачем мы написали эту книгу?	7
Введение (вместо истории)	9
<i>И. Н. Лейдерман, Е. А. Кокарев</i>	
Глава 1. БИОХИМИЯ МАКРОНУТРИЕНТОВ. ПРОСТЫЕ, НО ВАЖНЫЕ ПОНЯТИЯ	11
ГЛЮКОЗА	11
Каковы основные пути метаболизма глюкозы?	11
ЛИПИДЫ	17
Какова роль жиров в метаболизме энергосубстратов?	17
Этапы окисления жирных кислот	17
Расчет энергетического баланса β -окисления	19
Синтез жиров	19
Активные группы синтаз жирных кислот	20
Реакции синтеза жирных кислот. Удлинение цепи жирных кислот	20
ПРОТЕИНЫ	21
Как аминокислоты превращаются в белок?	21
<i>А. И. Ярошецкий</i>	
Глава 2. РАСТВОРЫ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ	25
Метаболическая реакция организма на инфузию глюкозы	26
Влияние инфузии липидов на метаболизм глюкозы	27
Особенности метаболизма глюкозы при критических состояниях.	
Инсулинорезистентность	28
Взаимосвязь метаболизма глюкозы и метаболизма белка	
при критических состояниях. Анаболические эффекты инсулина	30
Мониторинг при парентеральном введении растворов глюкозы	32
Соотношение глюкоза/жиры в клинических рекомендациях	
при разных нозологиях	33
Парентеральное введение глюкозы и жесткий контроль гликемии	33
Современные методы контроля гликемии при проведении	
парентерального питания	34
Применение глюкозы при возобновлении питания у больных	
с очень низкой массой тела (нервная анорексия и т.д.)	35
Как вводить инсулин при инфузии глюкозы?	36
Резюме: рекомендации по парентеральному введению растворов глюкозы	36
<i>И. Н. Лейдерман</i>	
Глава 3. ЧТО ТАКОЕ ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ?	39
Когда нельзя применять жировые эмульсии?	40
История разработки и клинического применения жировых эмульсий	41
Классификация жировых эмульсий	45
Метаболизм и побочные реакции	48
Как работают ω -3 жирные кислоты?	57
Экспериментальные и клинические исследования по использованию ЖЭ,	
обогащенных ω -3 ЖК	58
Что написано в рекомендациях?	62
Заключение	63

И. Н. Лейдерман

Глава 4. ЧТО ТАКОЕ АМИНОКИСЛОТЫ?	68
Как вводить аминокислоты парентерально?	71
Как рассчитать соотношение аминокислот и источников энергии в программе парентерального питания?	72
Каковы особенности введения аминокислот при печеночной недостаточности?	72
Что нужно учитывать при почечной недостаточности?	73
Как правильно рассчитывать дозу аминокислот при проведении парентерального питания у детей?	73
Есть ли специфические режимы дозирования аминокислот?	74
Зачем в растворы аминокислот добавляют таурин?	74

А. И. Ярошецкий

Глава 5. ГЛУТАМИН В ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ	76
Отражает ли низкая концентрация глутамин в плазме крови дефицит глутамин? ...	77
Можно ли увеличить концентрацию глутамин в мышцах при его парентеральном введении?	78
Как связан метаболизм глутамин и других субстратов?	78
Биохимия глутамин и клинические исследования	80
Парентеральный глутамин в клинических исследованиях	82

Е. А. Кокарев

Глава 6. МИКРОНУТРИЕНТЫ	86
Что такое микронутриенты и каковы потребности в них?	86
Значение микронутриентов. Когда, кому и как давать, какие могут быть проблемы?	87
Заключение	89

А. И. Ярошецкий

Глава 7. СИСТЕМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ТИПА «ВСЁ В ОДНОМ»	93
Типы систем «всё в одном»	96
Особые ситуации. «Органспецифичные» смеси	97

И. Н. Лейдерман

Глава 8. МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКЕ?	101
--	-----

А. И. Ярошецкий

Глава 9. «РАННЕЕ» ИЛИ «ПОЗДНЕЕ» ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?	105
--	-----

Е. А. Кокарев

Глава 10. ПОЛНОЕ ИЛИ ДОБАВОЧНОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?	112
--	-----

А. И. Ярошецкий

Глава 11. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СОСТАВА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ	115
Общие принципы	115
Пример расчета белка	117
Пример расчета глюкозы	119
Расчет дозы инсулина	120
Как выбрать жировую эмульсию?	121

А. И. Ярошецкий

Глава 12. БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. КЛЮЧЕВЫЕ ПРИНЦИПЫ И ВАЖНЫЕ АКЦЕНТЫ	124
Вместо введения	124
Общие соображения	125
Метаболические осложнения: рефидинг-синдром	126
Метаболические осложнения: гипергликемия и жесткий контроль гликемии	126
Метаболические осложнения: гипертриглицеридемия	128
Метаболические осложнения: жировая перегрузка	128
Другие метаболические осложнения	129
Гиперосмолярный синдром	129
Патология печени	130
Голодание кишки при тотальном парентеральном питании	131
Инфекционные осложнения	132
Безопасность жировых эмульсий при смешивании: проблема стабильности!	132
Дистрофия костей	135

А. И. Ярошецкий

Глава 13. РЕФИДИНГ-СИНДРОМ. ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПИТАНИЯ ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ	138
Патогенез	139
Группы риска развития рефидинг-синдрома	139
ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПИТАНИЯ ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ	141
Целевые показатели успешного возобновления питания	142
Протокол возобновления питания	142
Осложнения возобновления питания	143
Коррекция осложнений при возобновлении питания	144

И. Н. Лейдерман, А. И. Ярошецкий, Е. А. Кокарев

Глава 14. ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ	147
ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ	147
Сколько дать энергии при ОРДС?	147
Сколько дать белка при ОРДС? Безопасен ли глутамин?	148
Сколько дать жидкости при проведении парентерального питания пациенту с ОРДС?	148
Надо ли ограничивать углеводы при ОРДС?	148
Можно ли использовать жировые эмульсии и какие?	149
Заключение	149
ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	151
Приводит ли к изменению метаболизма применение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ)?	152
Оправдано ли использование парентерального питания у больных с ОПН и каковы показания к его применению?	152
Нужно ли применять пациентам с ОПН специальные растворы?	153
Какие потребности в нутриентах у пациентов с ХПН без диализа, и когда назначать парентеральное питание?	154
Каковы подходы к назначению парентерального питания у больных с ХПН на фоне проведения диализа?	154

Какие составы можно использовать для проведения парентерального питания у пациентов с ХПН при проведении гемодиализа?	155
ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА	156
Как наличие сердечной недостаточности влияет на нутритивный статус?	157
Когда показано проведение ПП?	157
Какой состав для парентерального питания следует использовать?	158
<i>Е. А. Кокарев</i>	
Глава 15. КОГДА СЛЕДУЕТ ПРЕКРАТИТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?	159
<i>Е. А. Кокарев</i>	
Глава 16. ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ	161
Какой доступ при проведении парентерального питания является оптимальным? ...	161
Каковы особенности периферического венозного доступа?	161
Какие варианты существуют для формирования центрального венозного доступа? ...	162
Какой катетер следует считать оптимальным?	164
Каковы особенности установки центрального венозного катетера?	165
Как можно предотвратить развитие осложнений и что делать, если они возникли?	166
<i>В. А. Мазурок</i>	
Глава 17. ЗАЧЕМ НУЖНЫ ТЕХНОЛОГИИ ВНУТРИВЕННЫХ И ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВЛИВАНИЙ?	168
Введение	168
Разновидности инфузионных насосов	169
Проблемы и ошибки использования инфузионных насосов	170
Автоматизированные рабочие станции: новый шаг в технологии	173
Автоматизированные алгоритмы инфузии в клиническом питании	174
Клиническая имплементация современных технологий внутривенных и энтеральных вливаний	178
<i>Е. А. Кокарев</i>	
Глава 18. ДОМАШНЕЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ: НЕИЗБЕЖНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ	181
Как часто необходима эта технология, кому проводить, а где отказаться?	181
Как необходимо обеспечивать домашнее парентеральное питание?	184
Каким венозным доступом лучше пользоваться?	185
Зачем нужно проводить домашнее парентеральное питание?	186
ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ...	189
Рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)	189

Зачем мы написали эту книгу?

Среди врачей, не занимающихся лечением больных в критических состояниях, бытует мнение, что принцип «голод, холод и покой» может оказывать благоприятное воздействие на организм больного в течение 3–5 и даже 7 дней от момента начала заболевания. Однако данный принцип неприменим в условиях критического состояния, когда суточные потребности в белке и энергии существенно превышают стандартные показатели. Целый ряд данных, исследующих как медицинские, так и экономические последствия голодания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), подтверждают данный тезис. Пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии, находящиеся в критическом состоянии и имеющие клинические проявления полиорганной недостаточности, являются той группой больных, где наиболее часто используются методы нутритивной коррекции расстройств белкового и энергетического обмена — энтеральное и парентеральное питание. В различных группах реанимационных больных доказаны и подтверждены принципиально важные эффекты, которых позволяет добиться адекватное и грамотное назначение энтерального и парентерального питания в комплексе интенсивной терапии: уменьшение частоты развития госпитальной инфекции, выраженности системного воспалительного ответа, сроков искусственной вентиляции легких (ИВЛ), расхода препаратов и компонентов крови, сокращение длительности пребывания больного в ОРИТ.

Необходимо выделить группу эффектов нутритивной поддержки, которые приводят к уменьшению прямых и косвенных затрат на лечение больного, таких как:

- снижение частоты осложнений (инфекции, пневмония, пролежни, диарея);
- сокращение длительности ИВЛ;
- снижение длительности пребывания в ОРИТ;
- сокращение койко-дня в стационаре;
- более короткие сроки реабилитации;
- сокращение затрат на лекарственные средства (антибиотики, компоненты и препараты крови, расходные материалы);

- сокращение трудозатрат медицинского персонала;
- использование более дешевых и не менее эффективных питательных сред для достижения аналогичного результата — «минимизация затрат».

Понимание необходимости обеспечения организма тяжелого больного субстратами, обязательными для выживания в условиях метаболического стресса, само по себе не позволяет внятно сформулировать основные звенья той технологической цепи, которая обеспечит проведение **ранней, адекватной, сбалансированной, метаболически адаптированной** нутритивной поддержки. Целый ряд причин приводит к неполноценному клиническому питанию. Следующие факторы имеют наиболее принципиальное значение.

1. Отсутствие **единого подхода** и должной подготовки врачей в диагностике недостаточности питания у тяжелых больных. Своевременно не диагностируются даже явные признаки белковой и белково-энергетической недостаточности, не проводятся соответствующие мероприятия по их устранению.
2. Не применяется **система стандартных протоколов** нутритивной поддержки реанимационных больных.
3. Не используются прогностические нутриционные индексы риска хирургического вмешательства и не выделяются группы плановых больных, нуждающихся в предоперационной гипералиментации, позволяющей существенно снизить частоту послеоперационных осложнений.
4. Отсутствует **преемственность** в нутритивном обеспечении больных между реаниматологами и хирургами (травматологами, нейрохирургами, онкологами, гастроэнтерологами, гематологами и т.д.)
5. Имеет место **нерациональный выбор** необходимого вида искусственного питания тяжелобольных, нарушаются принципы его проведения, чрезвычайно мало используются возможности раннего энтерального питания.
6. Не осуществляется должный **мониторинг качества и эффективности** искусственного питания пациентов, что может приводить к различным осложнениям.
7. Слабо используются на практике привнесшие так много полезного в клиническую фармакологию принципы **медицины, основанной на доказательствах**. Именно поэтому научные изыскания по клиническому питанию зачастую грешат слабой методологией и мало информативны для врача-интенсивиста, оценивающего каждый конкретный метод лечения.

Полагаем, что основной причиной имеющихся недостатков является отсутствие системного подхода к нутритивной поддержке как к ТЕХНОЛОГИИ интенсивной терапии, а не как к очередной «новой моде».

Так, технология парентерального питания представляет собой способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. Основные составляющие парентерального питания правильно разде-

лять на две группы: источники энергии — растворы углеводов и жировые эмульсии. Источники пластического материала для синтеза белка — растворы кристаллических аминокислот. Парентеральное питание является неотъемлемой частью современной интенсивной терапии. В клинической практике для восполнения энергетических потребностей больных наиболее часто применяют глюкозу и нередко забывают или не хотят вспоминать о существовании жировых эмульсий. Гораздо более широкое распространение в качестве источников энергии получили концентрированные растворы глюкозы от 20% и более. Во многом это связано с недооценкой принципиально важной роли жирных кислот, особенно эссенциальных, в энергообеспечении, а также с неправильным применением в клинической практике. Причины такого положения вещей самые разнообразные: нет средств на парентеральные растворы, негативный первый опыт использования жировых эмульсий в 80–90-х годах, проблемы с обеспечением клиник полноценными растворами, катетерами и дозирующими устройствами. Все это так... Но зачастую приходится сталкиваться и с банальным незнанием основ метаболизма критических состояний, правил и аксиом парентерального питания, особенностей обмена макронутриентов у тяжелых больных.

Мы решили написать эту книгу для того, чтобы со всей необходимой в данном случае прилежностью и аккуратностью описать все возможные аспекты использования парентерального питания в клинической медицине.

Введение (вместо истории)

Попытки «кормить» пациентов парентерально, вводя питательные вещества внутривенно, были впервые предприняты четыре века назад, задолго до введения в практику тотального парентерального питания (ТПП). Для претворения в жизнь этой, казалось бы, фантастической идеи потребовались столетия фундаментальных исследований в сочетании с разработкой новых технологий и их разумным применением в клинической практике.

К 1950-м годам большинство врачей уже отдавали себе отчет в негативном влиянии голодания на заболеваемость и смертность, но лишь некоторые понимали необходимость адекватной питательной поддержки у пациентов с нутритивной недостаточностью для достижения оптимальных клинических результатов. Основной догмой в 1960-х годах являлся посыл: «Полноценное внутривенное питание невозможно; даже если это возможно, это нереализуемо на практике; и даже если это реализуемо на практике, больницам это не по карману».

Тем не менее, в эти годы вызовы парентеральному питанию были сделаны по нескольким направлениям. Предполагалось:

- 1) создать полноценные растворы для парентерального питания (не существовали на тот момент);
- 2) сконцентрировать растворы субстратов в 5–6 раз по сравнению с изотоничными растворами без образования осадка (трудно сделать);

- 3) продемонстрировать эффективность и безопасность длительной инфузии гипертонических растворов для парентерального питания (противоречило медицинской практике на то время);
- 4) продемонстрировать возможность и безопасность долгосрочной катетеризации центральных вен (несмотря на негативное отношение медицинского сообщества);
- 5) соблюсти правила асептики и антисептики во время приготовления и введения растворов (требовало значимых усилий по обучению персонала);
- 6) предвидеть, избежать и скорректировать метаболические расстройства в процессе проведения парентерального питания (эта задача настолько фундаментальна, что до сих пор решена лишь частично).

Глава 1. БИОХИМИЯ МАКРОНУТРИЕНТОВ

Простые, но важные понятия

ГЛЮКОЗА

Каковы основные пути метаболизма глюкозы?

Глюкоза является важнейшим энергетическим субстратом. В организме глюкоза используется для получения энергии в виде молекул АТФ вследствие ее распада. Кроме этого, она участвует в синтезе некоторых соединений, таких как липиды, аминокислоты, гликоген, другие моносахариды и гетерополисахариды.

Основные пути окисления: гликолиз (аэробный, анаэробный), пентозофосфатный путь.

Глюкоза окисляется до пирувата, а далее метаболизм происходит в зависимости от того, присутствует кислород или нет. Если кислород присутствует, то происходит дальнейшее окисление в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), если отсутствует, то происходит образование лактата. Существуют некоторые клетки, которые получают энергию только путем анаэробного гликолиза, например, эритроциты. Если произошло образование лактата и после этого клетка получила достаточное количество кислорода, то происходит «аэробное восстановление» пирувата из лактата.

Анаэробное превращение глюкозы происходит в цитозоле и включает два этапа из 11 ферментативных реакций.

Первый этап гликолиза — подготовительный, здесь расходуется энергия АТФ, происходит активация глюкозы и образование из нее триозофосфатов.

Первая реакция гликолиза сводится к превращению глюкозы в реакционно-способное соединение за счет фосфорилирования 6-го, не включенного в кольцо, атома углерода. Эта реакция является первой в любом превращении глюкозы, она катализируется гексокиназой.

Вторая реакция необходима для выведения еще одного атома углерода из кольца для его последующего фосфорилирования (фермент изомеразы). В результате образуется фруктозо-6-фосфат.

Третья реакция— фермент фосфофруктокиназа фосфорилирует фруктозо-6-фосфат с образованием почти симметричной молекулы фруктозо-1,6-дифосфата. Эта реакция является главной в регуляции скорости гликолиза.

В *четвертой реакции* фруктозо-1,6-дифосфат разрезается пополам фруктозо-1,6-дифосфат-альдозазой с образованием двух фосфорилированных триоз-изомеров—альдозы глицеральдегида (ГАФ) и кетозы диоксиацетона (ДАФ).

Пятая реакция подготовительного этапа— переход глицеральдегидфосфата и диоксиацетонфосфата друг в друга при участии триозофосфатизомеразы. Равновесие реакции сдвинуто в пользу диоксиацетонфосфата, его доля составляет 97%, доля глицеральдегидфосфата—3%. Эта реакция, при всей ее простоте, определяет дальнейшую судьбу глюкозы:

- при нехватке энергии в клетке и активации окисления глюкозы диоксиацетонфосфат превращается в глицеральдегидфосфат, который далее окисляется на втором этапе гликолиза,
- при достаточном количестве АТФ, наоборот, глицеральдегидфосфат изомеризуется в диоксиацетонфосфат, и последний отправляется на синтез жиров.

Второй этап гликолиза— это освобождение энергии, содержащейся в глицеральдегидфосфате, и запасание ее в форме АТФ.

Шестая реакция гликолиза (фермент глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа)— окисление глицеральдегидфосфата и присоединение к нему фосфорной кислоты приводит к образованию макроэргического соединения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты и НАДН.

В *седьмой реакции* (фермент фосфоглицераткиназа) энергия фосфоэфирной связи, заключенная в 1,3-дифосфоглицерате, тратится на образование АТФ. Реакция получила дополнительное название— реакция субстратного фосфорилирования, что уточняет источник энергии для получения макроэргической связи в АТФ (от субстрата реакции) в отличие от окислительного фосфорилирования (электрохимического градиента ионов водорода на мембране митохондрий).

Восьмая реакция— синтезированный в предыдущей реакции 3-фосфоглицерат под влиянием фосфоглицератмутазы изомеризуется в 2-фосфоглицерат.

Девятая реакция— фермент енолаза отрывает молекулу воды от 2-фосфоглицериновой кислоты и приводит к образованию макроэргической фосфоэфирной связи в составе фосфоенолпирувата.

Десятая реакция гликолиза— еще одна реакция субстратного фосфорилирования— заключается в переносе пируваткиназой макроэргического фосфата с фосфоенолпирувата на АДФ и образовании пировиноградной кислоты.

Последняя, одиннадцатая реакция бескислородного окисления глюкозы— образование молочной кислоты из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Важно то, что эта реакция осуществляется только в анаэробных условиях. Эта реакция необхо-

дима клетке, так как НАДН, образующийся в 6-й реакции, в отсутствие кислорода не может окисляться в митохондриях.

Если кислорода в клетке достаточно, то образовавшийся в результате 10-й реакции пируват вступает в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

Схемы окисления глюкозы на рис. 1.1.

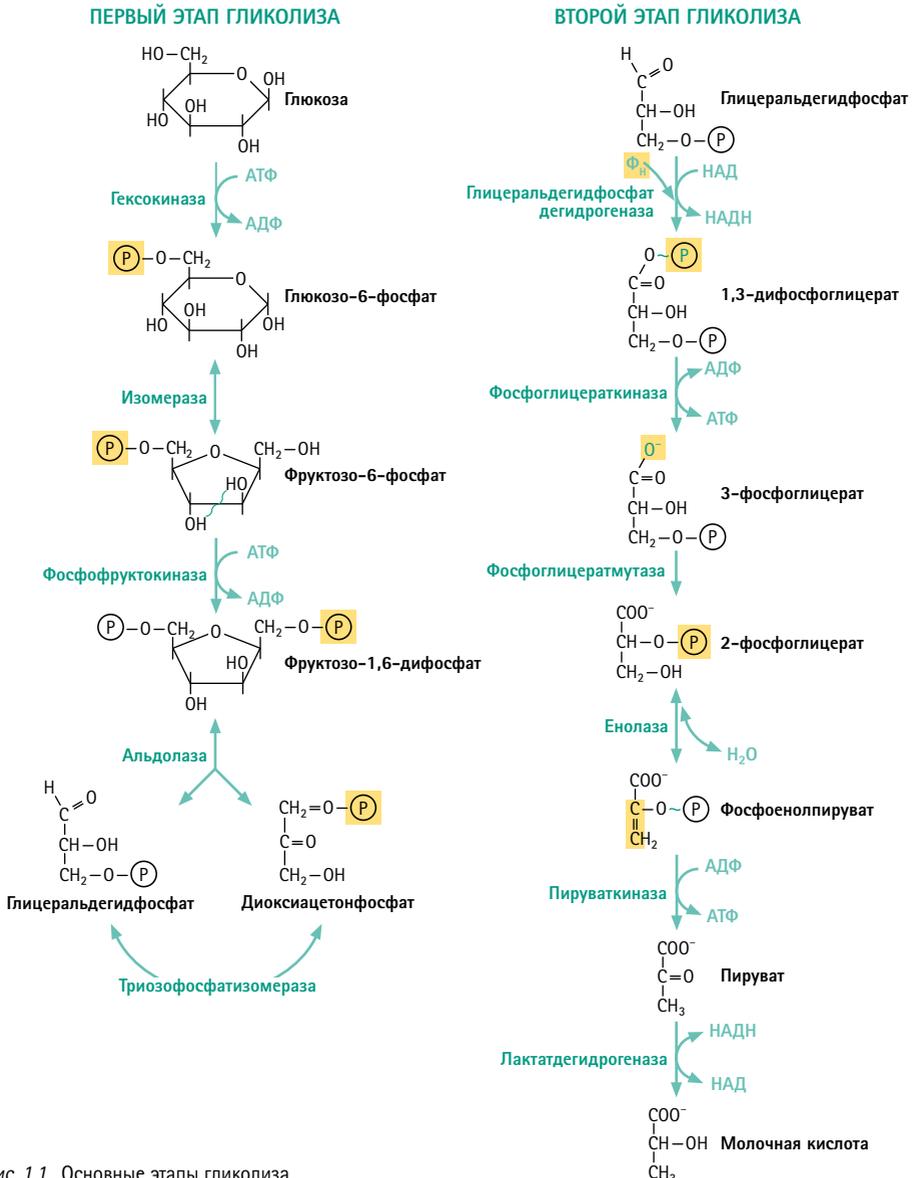


Рис. 1.1. Основные этапы гликолиза

Далее процесс происходит в цикле Кребса, который представлен на рисунке 2.

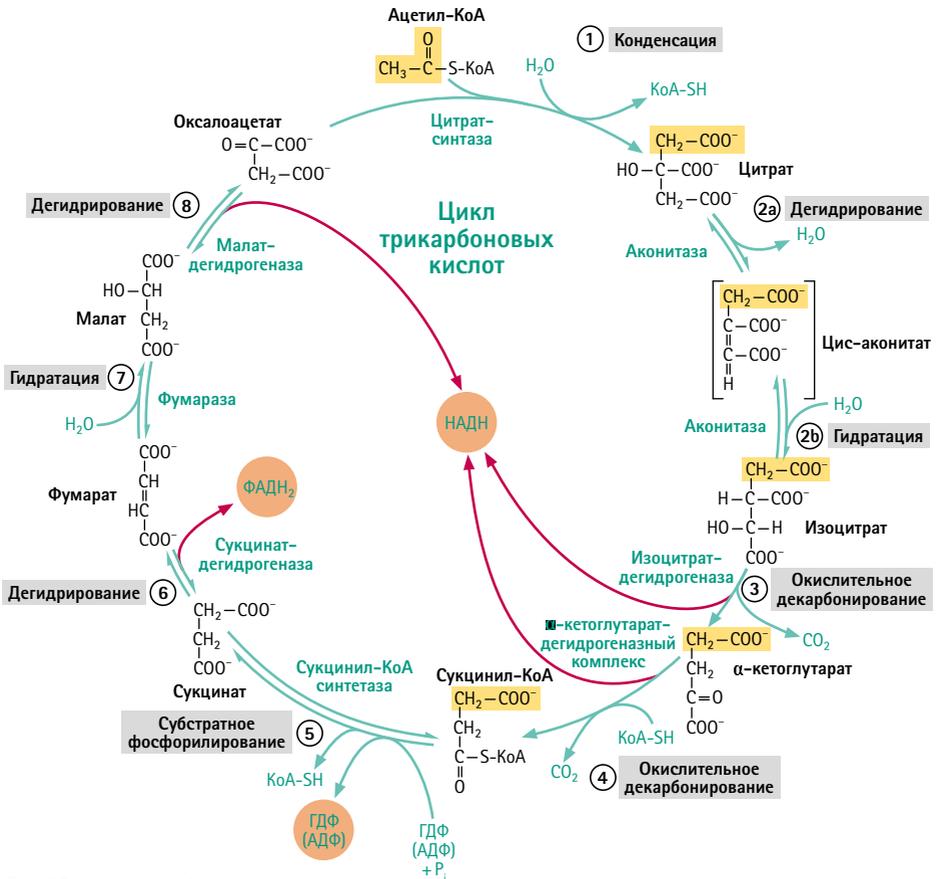


Рис. 1.2. Цикл трикарбоновых кислот

Образовавшийся высокоэнергетический НАДН отдает электрон или малату, или дигидроксиацетонфосфату, которые переходят в митохондрию и через ферментную систему передают электроны с образованием НАДН или FADH_2 . Далее полученные электроны передаются в цепь дыхательных ферментов. Происходит разнонаправленное движение протонов и электронов и с помощью АТФ-синтазы образуются молекулы АТФ из АДФ.

Энергетика процесса следующая:

- 1) гликолиз дает 8 молекул АТФ и далее в цикле Кребса еще 30 молекул АТФ при условии использования малатного челночного механизма для транспорта НАДН в митохондрии, таким образом получается 38 молекул АТФ из одного моля глюкозы; при глицерофосфатном механизме общая сумма — 36 молекул АТФ,
- 2) анаэробный гликолиз обеспечивает получение 2 молекул АТФ из 1 моля глюкозы.

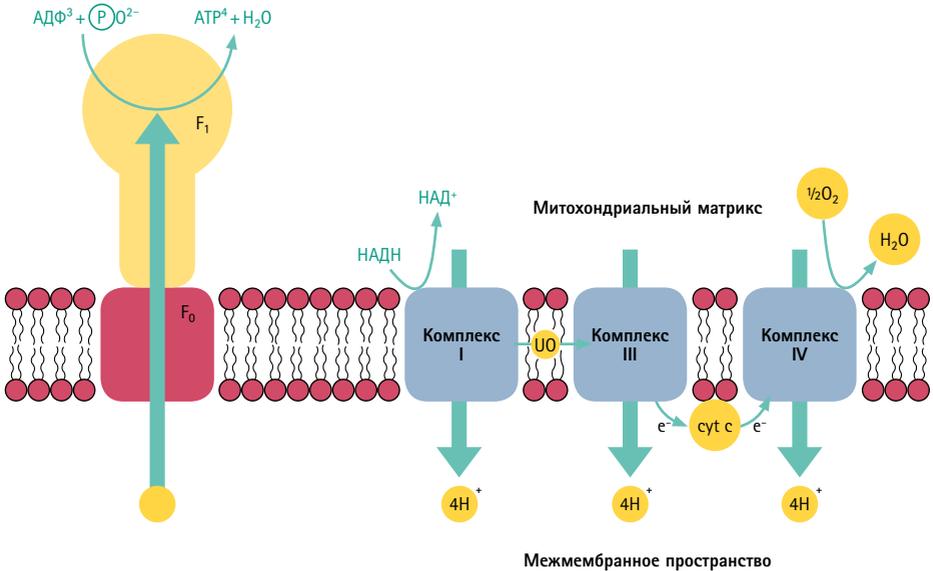
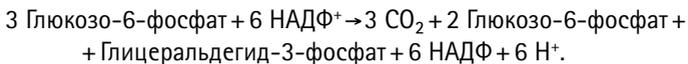


Рис. 1.3. Процессы митохондриального дыхания

Окисление глюкозы может протекать по пентозофосфатному пути. Он включает несколько циклов, при которых из трех молекул глюкозо-6-фосфата образуется 3 молекулы углекислого газа и 3 пентозы. Пентозы используются для регенерации 2 молекул глюкозо-6-фосфата и одной молекулы глицеральдегид-3-фосфата. А из 2 молекул глицеральдегид-3-фосфата образуется одна молекула глюкозо-6-фосфата. Таким образом, в результате пентозофосфатного пути глюкоза может быть полностью окислена.



Пентозофосфатный путь не приводит напрямую к синтезу АТФ, но выполняет 2 главные задачи:

- 1) образование НАДФ для восстановительных синтезов, таких, как синтез жирных кислот и синтез стероидов;
- 2) обеспечение рибозой для синтеза нуклеотидов и синтеза нуклеиновых кислот.

Следующий путь метаболизма глюкозы — образование гликогена. Это синтетический путь, направленный на создание глюкозы в форме гликогена, который в дальнейшем при голодании может расходоваться на образование глюкозо-6-фосфата (гл-6-ф) и далее для получения энергии.

Образуется гликоген в печени и мышцах, но в мышцах он используется в дальнейшем для получения глюкозо-6-фосфата и далее для получения энергии. В печени образуется глюкоза для экспорта к другим тканям, прежде всего, к головному мозгу.

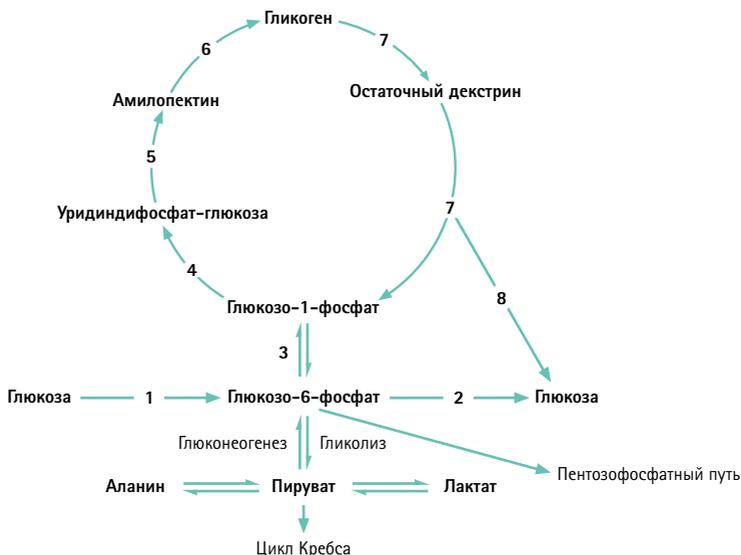


Рис. 1.4. Метаболические пути углеводов

Кроме этого, метаболические процессы идут в разных органах, но обеспечивают формирование пирувата в печени. На этом основан цикл Кори.

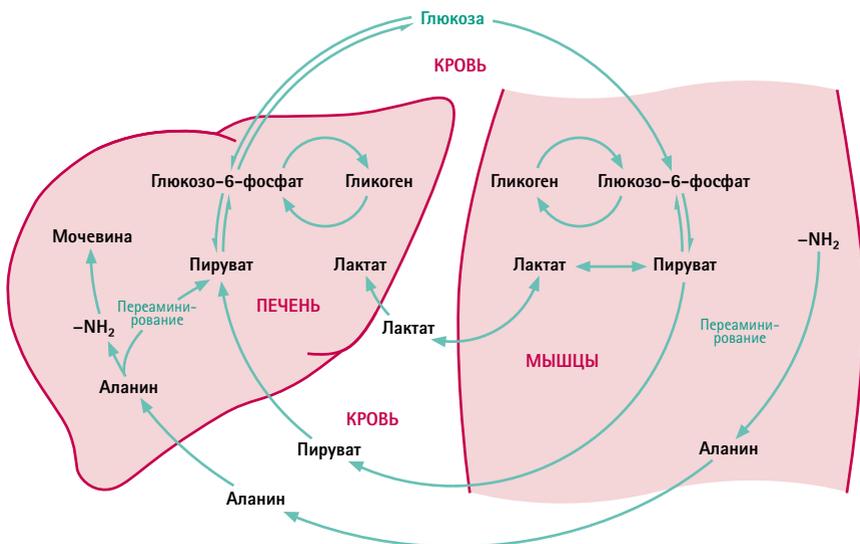


Рис. 1.5. Внутрипеченочный глюконеогенез

Глюкоза участвует в синтезе жиров, этот процесс называется липонеогенез. Глюкоза является субстратом для синтеза заменимых аминокислот.

ЛИПИДЫ

Какова роль жиров в метаболизме энергосубстратов?

Липиды — один из важнейших классов сложных молекул, присутствующих в клетках и тканях животных в составе жировой ткани и играющих важную физиологическую роль. Липиды являются источниками энергии, отвечают за структурную функцию, являясь элементами мембран, оказывают регуляторную функцию (синтез гормонов, синтез простагландинов и лейкотриенов).

Основные пути метаболизма — липолиз (разрушение липидов) и липонеогенез (синтез липидов).

Источником длинноцепочечных жирных кислот является синтез *de novo* из ацетил-КоА (в свою очередь образующегося из углеводов) и пищевые липиды. В тканях жирные кислоты могут либо окисляться до ацетил-КоА (β -окисление), либо эстерифицироваться в ацилглицеролы (триацилглицерол является главным энергетическим резервом организма). Ацетил-КоА, образующийся при β -окислении, участвует в ряде важных процессов.

1. Ацетил-КоА может полностью окисляться до $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ в цикле Кребса. Жирные кислоты являются источником значительных количеств энергии при утилизации в процессе бета-окисления, а затем в ходе реакций цикла Кребса.
2. Ацетил-КоА служит источником атомов углерода для холестерина.
3. В печени из него образуется ацетоацетатсходное кетонное тело. Кетонные тела являются альтернативным водорастворимым тканевым топливом, которое при определенных условиях может стать важным источником энергии (например, при голодании). Процессы метаболического пути зависят от концентрации тех или иных гормонов.

Этапы окисления жирных кислот

1. Прежде, чем проникнуть в матрикс митохондрий и окислиться, жирная кислота должна активироваться в цитозоле. Это осуществляется присоединением к ней коэнзима А с образованием ацил-S-КоА. Ацил-S-КоА является высокоэнергетическим соединением. Необратимость реакции достигается гидролизом дифосфата на две молекулы фосфорной кислоты.
2. Ацил-S-КоА не способен проходить через митохондриальную мембрану, поэтому существует способ его переноса в комплексе с витаминоподобным веществом карнитином. На наружной мембране митохондрий имеется фермент карнитин-ацилтрансфераза I. Карнитин синтезируется в печени и почках и затем транспортируется в остальные органы.

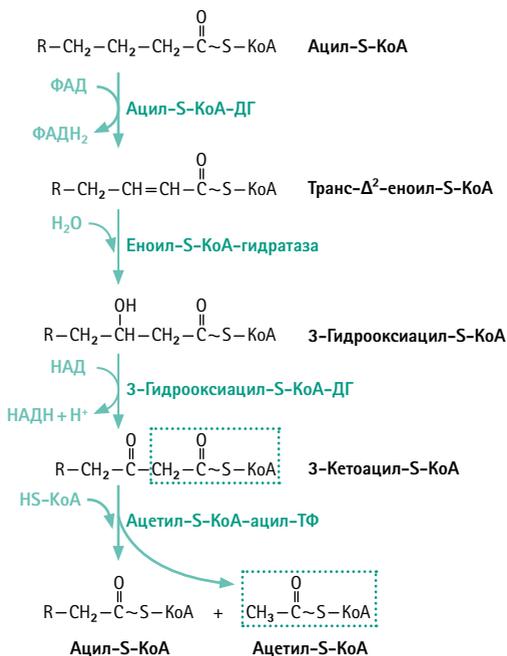
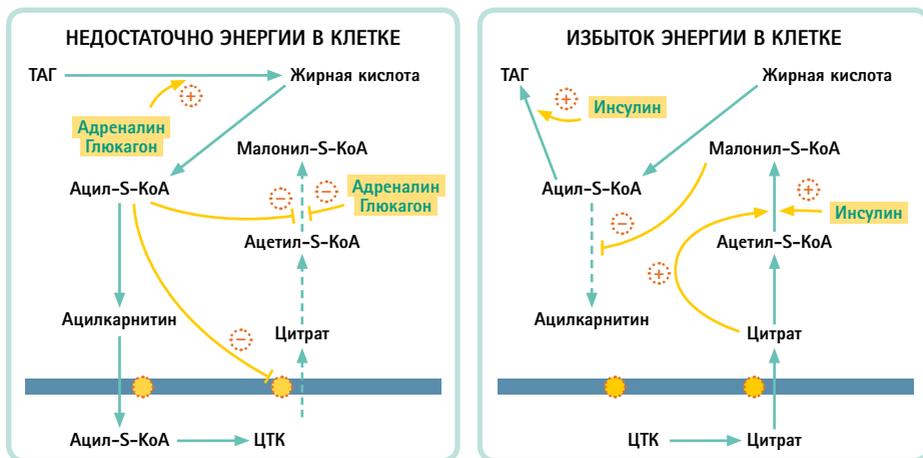


Рис. 1.6. Метаболизм липидов

3. После связывания с карнитином жирная кислота переносится через мембрану транслоказой. Здесь на внутренней стороне мембраны фермент карнитин-ацил-трансфераза II вновь образует ацил-S-CoA, который вступает на путь β -окисления.
4. Процесс собственно β -окисления состоит из 4-х реакций, повторяющихся циклически. В них последовательно происходит окисление (ацил-S-CoA-деги-

дрогеназа), гидратирование (еноил-SКоА-гидратаза) и вновь окисление 3-го атома углерода (гидроксиацил-SКоА-дегидрогеназа). В последней, трансферной реакции от жирной кислоты отщепляется ацетил-SКоА. К оставшейся (укороченной на два углерода) жирной кислоте присоединяется HS-КоА, и она возвращается к первой реакции. Все повторяется до тех пор, пока в последнем цикле не образуются два ацетил-SКоА.

Расчет энергетического баланса β -окисления

При расчете количества АТФ, образуемого при β -окислении жирных кислот, необходимо учитывать параметры, указанные ниже.

- Количество образуемого ацетил-SКоА определяется обычным делением числа атомов углерода в жирной кислоте на 2.
- Число циклов β -окисления легко определить, исходя из представления о жирной кислоте как о цепочке двухуглеродных звеньев. Число разрывов между звеньями соответствует числу циклов β -окисления. Эту же величину можно рассчитать по формуле $(n/2 - 1)$, где показатель n — число атомов углерода в кислоте.
- Число двойных связей в жирной кислоте. В первой реакции β -окисления происходит образование двойной связи при участии ФАД. Если двойная связь в жирной кислоте уже имеется, то необходимость в этой реакции отпадает и ФАДН₂ не образуется. Количество необразованных ФАДН₂ соответствует числу двойных связей. Остальные реакции цикла идут без изменений.
- Количество энергии АТФ, потраченной на активацию, всегда соответствует двум макроэргическим связям.

Синтез жиров

Биосинтез жирных кислот наиболее активно происходит в цитозоле клеток печени, кишечника и жировой ткани в состоянии покоя или после еды.

Условно можно выделить 4 этапа биосинтеза.

1. Образование ацетил-SКоА из глюкозы, других моносахаров или кетогенных аминокислот.
2. Перенос ацетил-SКоА из митохондрий в цитозоль:
 - может быть в комплексе с карнитином, подобно тому как переносятся внутрь митохондрии высшие жирные кислоты, но здесь транспорт идет в другом направлении;
 - обычно осуществляется в составе лимонной кислоты, образующейся в первой реакции ЦТК.

Поступающий из митохондрий цитрат в цитозоле расщепляется АТФ-цитратлиазой до оксалоацетата и ацетил-SКоА.

Оксалоацетат в дальнейшем восстанавливается до малата, и последний либо переходит в митохондрии (малат-аспартатный челнок), либо декарбоксилируется в пируват малик-ферментом («яблочный» фермент).

3. Образование малонил-SКоА из ацетил-SКоА.
Карбоксилирование ацетил-SКоА катализируется ацетил-SКоА-карбоксилазой, мультиферментным комплексом из трех ферментов.
4. Синтез пальмитиновой кислоты осуществляется мультиферментным комплексом «синтаза жирных кислот» (синоним пальмитатсинтаза) в составе 6-ти ферментов и ацил-переносящего белка (АПБ).

Ацил-переносящий белок включает производное пантотеновой кислоты — 6-фосфантетеин (ФП), имеющий HS-группу, подобно HS-КоА. Один из ферментов комплекса, 3-кетоацил-синтаза, также имеет HS-группу в составе цистеина. Взаимодействие этих групп обуславливает начало и продолжение биосинтеза жирной кислоты, а именно пальмитиновой кислоты. Для реакций синтеза необходим НАДФН.

Активные группы синтаз жирных кислот

В первых двух реакциях последовательно присоединяются малонил-SКоА к фосфантетеину ацил-переносящего белка и ацетил-SКоА к цистеину 3-кетоацилсинтазы.

3-кетоацилсинтаза катализирует третью реакцию — перенос ацетильной группы на C_2 малонила с отщеплением карбоксильной группы.

Далее кетогруппа в реакциях восстановления (3-кетоацил-редуктаза), дегидратации (дегидратаза) и опять восстановления (еноил-редуктаза) превращается в метиленовую с образованием насыщенного ацила, связанного с фосфантетеином.

Ацилтрансфераза переносит полученный ацил на цистеин 3-кетоацил-синтазы, к фосфантетеину присоединяется малонил-SКоА и цикл повторяется 7 раз до образования остатка пальмитиновой кислоты. После этого пальмитиновая кислота отщепляется шестым ферментом комплекса тиоэстеразой.

Реакции синтеза жирных кислот. Удлинение цепи жирных кислот

Синтезированная пальмитиновая кислота при необходимости поступает в эндоплазматический ретикулум или в митохондрии. Здесь с участием малонил-S-КоА и НАДФН цепь удлиняется до C_{18} или C_{20} .

Удлиняться могут и ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая, линоленовая) с образованием производных эйкозановой кислоты (C_{20}). Но двойная связь клетками организма вводится не далее 9 атома углерода, поэтому ω -3- и ω -6-полиненасыщенные жирные кислоты синтезируются только из соответствующих предшественников.

Например, арахидоновая кислота может образоваться в клетке только при наличии линоленовой или линолевой кислот. При этом линолевая кислота (18:2) дегидрируется до γ -линоленовой (18:3) и удлиняется до эйкозотриеновой кислоты (20:3), последняя далее вновь дегидрируется до арахидоновой кислоты (4). Так формируются жирные кислоты ω -6 ряда.

Для образования жирных кислот ω -3 ряда, например, тимнодоновой (20:5), необходимо наличие α -линоленовой кислоты (18:3), которая дегидрируется (18:4), удлиняется (20:4) и опять дегидрируется (20:5).

ПРОТЕИНЫ

Как аминокислоты превращаются в белок?

Для синтеза белка в организме человека используются альфа-аминокислоты, которые как правило имеют L-конфигурацию. Альфа-аминокислоты — это соединения, которые имеют аминогруппу и карбоксильную группу у второго (альфа) атома углерода. Хотя в некоторых белках присутствуют другие виды аминокислот, но это достаточно редкая ситуация. Например, в протромбине содержится гамма-карбоксиглутаминовая кислота. В организме синтез происходит из 20 аминокислот.

Соединяясь между собой, альфа-карбоксильная группа одной аминокислоты и альфа-аминогруппа другой аминокислоты образуют пептид. Сначала это монопептид, затем дипептид и далее до полипептида. Такая связь между аминокислотами называется пептидной. В результате получается первичная структура белка. Индивидуальность белков зависит от последовательности и вида аминокислот, а также от их количества. Пептидная цепь обладает значительной гибкостью. В результате межцепочечного взаимодействия она приобретает определенную пространственную форму (конформацию).

Карбоксильные группы и аминогруппы разных цепей взаимодействуют между собой, образуя водородные связи. Пептид пытается образовать максимальное количество водородных связей между цепями, чтобы приобрести компактную конформацию, но этот процесс ограничен наличием большого количества двойных связей. В результате образования водородных связей-мостиков образуется вторичная структура белка. Существует три основные формы вторичной структуры: альфа-спираль, бета-структура и беспорядочный клубок. Кроме этого, имеется еще одна структура обозначаемая, как бета-поворот. В результате взаимодействия между боковыми группами аминокислот молекулы белка приобретают третичную структуру. Образуются дисульфидная и нековалентные связи в молекуле белка. У сложных белков, в которых имеются две пептидные цепи, соединенные между собой нековалентными связями,

формируется четвертичная структура. Синтез белка происходит в рибосомах, в синтезе участвуют несколько молекул нуклеиновых кислот. Для синтеза белка необходимы аминокислоты, которые могут поступать из внутриклеточного пула, или образовываться вследствие распада белка и синтеза заменимых аминокислот.

Одним из важных продуктов, синтезируемых из аминокислот, является креатин.

Креатин — вещество скелетных мышц, миокарда, нервной ткани. В виде креатинфосфата креатин является «депо» макроэргических связей, используется для быстрого ресинтеза АТФ во время работы клетки.

Особенно показательна роль креатина в мышечной ткани. Креатинфосфат обеспечивает срочный ресинтез АТФ в первые секунды работы (5–10 с), когда никакие другие источники энергии (анаэробный гликолиз, аэробное окисление глюкозы, β -окисление жирных кислот) еще не активированы, и кровоснабжение мышцы не увеличено. В клетках нервной ткани креатинфосфат поддерживает жизнеспособность клеток при отсутствии кислорода.

При мышечной работе ионы Ca_2^+ , высвободившиеся из саркоплазматического ретикулума, являются активаторами креатинкиназы. Реакция интересна тем, что на ее примере можно наблюдать обратную положительную связь — активацию фермента продуктом реакции — креатином. Это позволяет избежать снижения скорости реакции в ходе работы, которое должно было бы произойти по закону действующих масс из-за снижения концентрации креатинфосфата в работающих мышцах.

Около 3% креатинфосфата в реакции неферментативного дефосфорилирования постоянно превращается в креатинин. Количество креатинина, выделяемое здоровым человеком в сутки, всегда практически одинаково и зависит только от объема мышечной массы. Концентрация креатинина в крови и моче является ценным диагностическим показателем.

Синтез креатина идет последовательно в почках и печени в двух трансферазных реакциях. По окончании синтеза креатин с током крови доставляется в мышцы или мозг.

Здесь при наличии энергии АТФ (во время покоя или отдыха) он фосфорилируется с образованием креатинфосфата.

На рис. 1.7 представлены пути метаболизма аминокислот для образования энергии через синтез молекул АТФ.

Конечный продукт катаболизма аминокислот — мочевины. Следует отметить, что половина выводимого азота проходит стадию образования аммиака, из которого затем синтезируется мочевины. Другая часть сразу превращается в мочевины, минуя стадию образования аммиака. При обоих вариантах из аминокислот после потери азота образуются главным образом альфа-кетокислоты. Дальнейший катаболизм данных соединений ведет к образованию пировиноградной кислоты и перехода в цикл Кребса. Аланин, цистеин и серин превращаются в пируват напрямую.

Другие аминокислоты проходят более длинный путь. Вначале они превращаются в промежуточные продукты цитратного цикла, а затем углерод аминокислот покидает данный цикл в составе оксалоацетата, который превращается в фосфоенолпируват и далее уже в пируват.

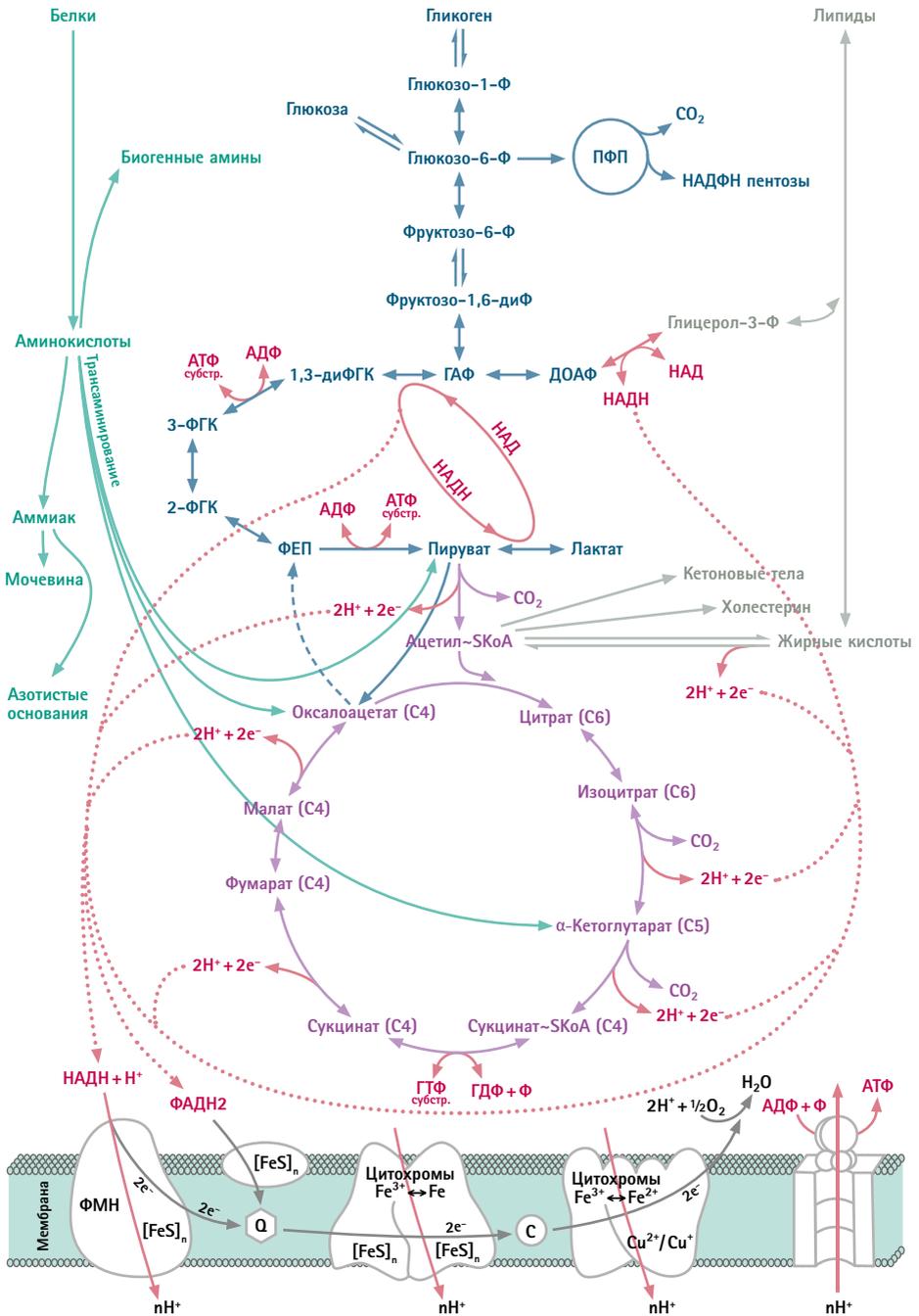


Рис. 1.7. Взаимосвязь процессов окисления из различных субстратов

Аминокислоты участвуют в глюконеогенезе. При этом нужно помнить, что глюконеогенез возможен только из тех аминокислот, из которых образуется пируват. Катаболизм лейцина и лизина не включает стадию пировиноградной кислоты; углеродная часть превращается непосредственно в ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА, из которых синтез углеводов не возможен — это кетогенные кислоты. Тирозин, фенилаланин, триптофан являются и гликогенными и кетогенными.

Любая заменимая аминокислота может синтезироваться в организме в необходимых количествах. При этом углеродная часть получается из глюкозы, а аминогруппа — из другой аминокислоты путем трансаминирования.

Аланин, аспаратат, глутамат образуются из пирувата, оксалоацетата и α -кетоглутарата соответственно. Глутамин образуется из глутаминовой кислоты при помощи глутаминсинтетазы. Аспарагин синтезируется из аспартата и глутамина при помощи фермента аспарагинсинтетазы. Пролин образуется из глутамина. Гистидин из АТФ и рибозы.

Кроме этого, из аминокислот синтезируются биогенные амины (серотонин, ГАМК, дофамин, гистамин и др).

Таким образом, процессы окисления и синтеза взаимосвязаны между всеми нутриентами, на течение процессов обмена оказывают влияние гормоны, нервная система и воспалительные реакции.

Для критических состояний характерны **взаимосвязанные метаболические проблемы, решение которых является сложной задачей и затрудняет безопасное проведение парентерального питания. Они описаны в последующих главах руководства:**

- инсулинорезистентность (см. главу «Глюкоза»);
- повышенный катаболизм белка;
- нарушение окисления макронутриентов;
- высокая концентрация свободных жирных кислот;
- повышенный основной обмен.

Литература

- ¹ *David E. Metzler. Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells.— 2nd edition.— Academic Press, 2003.— Т. 2.— 1973 с.— ISBN 978-0-1249-2541-0.*
- ² *David L. Nelson, Michael M. Cox. Lehninger Principles of biochemistry.— Fifth edition.— New York: W. H. Freeman and company, 2008.— 1158 p.— ISBN 978-0-7167-7108-1.*
- ³ *Campbell N.A., Reece J.B., Urry L.A. e. a. Biology. 9th ed.— Benjamin Cummings, 2011.— 1263 p.— ISBN 978-0-321-55823-7.*
- ⁴ *Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия.— 4-е изд.— М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.— 469 с.— ISBN 978-5-9963-0620-6.*
- ⁵ Биологическая химия с упражнениями и задачами / Под ред. С. Е. Северина.— М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011.— 624 с.

Глава 2. РАСТВОРЫ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Углеводы являются одним из основных источников энергии в организме человека, обеспечивая до 50–60% всех энергозатрат. Глюкоза является основным углеводом-мономером, участвующим в метаболизме человеческого организма. При невозможности энтерального введения глюкозы ее необходимо применять парентерально. Следует отметить, что сама глюкоза не является незаменимым нутриентом, так как может синтезироваться из всех основных субстратов – жиров и аминокислот (глюконеогенез). Тем не менее, так называемые инсулиннезависимые органы (головной мозг, клетки крови, мозговое вещество почек, грануляционная ткань, макрофаги) используют глюкозу как главный источник энергии. При окислении 1 г глюкозы образуется 4,1 ккал энергии. Кроме глюкозы, для парентерального введения могут быть использованы и другие моносахариды – фруктоза, галактоза.

Минимальная суточная норма глюкозы составляет около 2 г/кг. Максимально рекомендованное количество вводимой глюкозы не должно превышать 5 г/кг/сут¹. У здорового человека в условиях аэробного гликолиза скорость окисления глюкозы составляет около 3 мг/кг/мин. При развитии критического состояния или сепсиса скорость окисления глюкозы снижается до 1,5–2 мг/кг/мин⁴. Поступление избытка глюкозы в организм приводит к активации процессов липонегенеза, в том числе, развития жировой дистрофии печени. Парентеральное введение стандартного количества глюкозы у больных с очень низкой массой тела может привести к развитию полиорганной недостаточности (синдром возобновления питания – «рефидинг-синдром»).

В зависимости от темпа поступления глюкозы в организм и состояния метаболизма возможны следующие пути превращения глюкозы:

- окисление глюкозы (гликолиз – аэробный и анаэробный),
- накопление глюкозы в депо (синтез гликогена),
- трансформация глюкозы в жиры (липонегенез),
- синтез пентоз (пентозо-фосфатный шунт).

Метаболическая реакция организма на инфузию глюкозы

Инфузия 5% глюкозы обладает волемиическим эффектом, сходным с введением раствора Рингера, но несколько бóльшим (незначительно) перемещением во внесосудистое пространство². Нутритивная ценность 5–10% растворов глюкозы невелика. Для парентерального питания через центральный венозный катетер используют концентрированные растворы глюкозы — 20–50%, через периферический катетер — 10–13%.

В норме эндогенный синтез глюкозы натошак составляет около 2,5 мг/кг/мин.

Внутривенное введение растворов глюкозы подавляет эндогенный ее синтез у здоровых добровольцев при любой скорости инфузии глюкозы в диапазоне до 4 мг/кг/мин: чем выше темп инфузии глюкозы, тем больше подавлен ее синтез. Абсолютная степень подавления эндогенной продукции глюкозы (до 75%) наиболее выражена при введении глюкозы в дозе 4 мг/кг/мин (24 г/ч или 120 мл 20% глюкозы/ч или 60 мл 40% глюкозы/ч при массе тела 100 кг) (рис. 2.1)³.

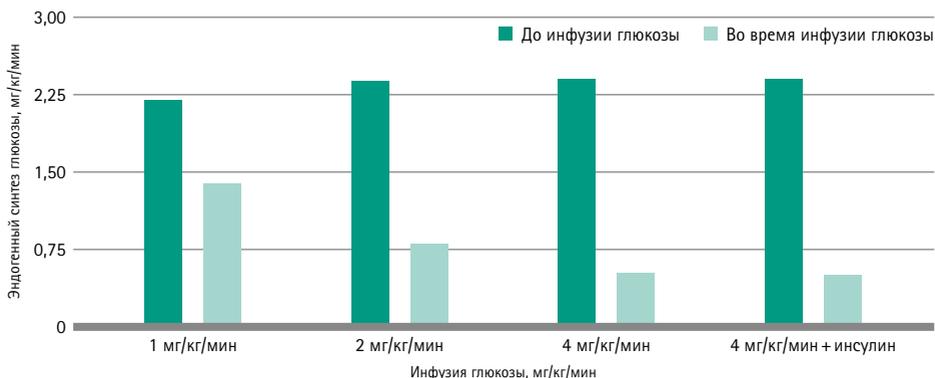


Рис. 2.1. Эффекты внутривенной инфузии глюкозы на эндогенный синтез глюкозы у здоровых добровольцев³

Скорость потребления глюкозы увеличивается только при инфузии глюкозы в дозе около 4 мг/кг/мин, несмотря на увеличение концентрации глюкозы в плазме крови при инфузии глюкозы со скоростью 2 мг/кг/мин. Скорость **клиренса** глюкозы растет, только если достаточное количество инсулина вводится параллельно с введением глюкозы 4 мг/кг/мин для управления развивающейся при инфузии глюкозы гипергликемией. Приблизительно 43% введенной глюкозы напрямую окисляется при скорости введения 1–2 мг/кг/мин. Прямое окисление глюкозы снижается до 32% при увеличении скорости инфузии до 4 мг/кг/мин вне зависимости от использования инсулина³.

Это связано с тем, что возможности прямого окисления глюкозы составляют около 2–3 мг/кг/мин. При превышении этого порога введенная глюкоза идет на другие метаболические процессы⁴ (рис. 2.2).

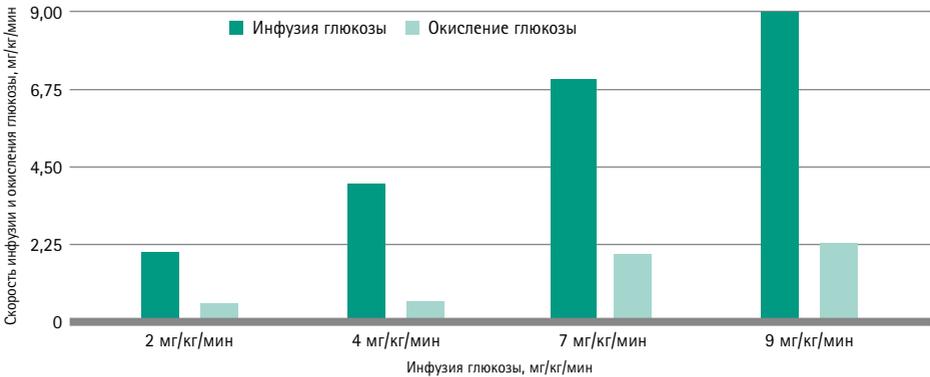


Рис. 2.2. Взаимосвязь между скоростями инфузии и окисления глюкозы⁴

Инфузия глюкозы влияет на синтез инсулина и глюкагона — при введении глюкозы внутривенно в плазме в 3–4 раза растет концентрация инсулина, а концентрация глюкагона снижается на 25–30%⁵.

В общем виде влияние скорости введения глюкозы на метаболизм выглядит следующим образом⁴. При темпе введения глюкозы 1–2 мг/кг/мин (100–200 г/сут при массе тела 70 кг) большая часть глюкозы окисляется, подавление глюконеогенеза низкое. При темпе инфузии глюкозы 4 мг/кг/мин (400 г/сут при массе тела 70 кг) глюконеогенез подавлен на 80%, 50% глюкозы превращается в жиры (триацилглицериды). При темпе инфузии 7–8 мг/кг/мин (700–800 г/сут при массе тела 70 кг) 75% глюкозы превращается в жиры (липонеогенез), возникает одышка. Максимальная скорость утилизации глюкозы 5 мг/кг/мин (500 г/сут при массе тела 70 кг). При катаболизме (травма, ожоги, сепсис) низкое потребление углеводов (100–200 г/сут) имеет небольшое влияние на катаболизм белка и не подавляет глюконеогенез. Максимальное подавление глюконеогенеза происходит при потреблении 600 г глюкозы/сут. Инфузия углеводов 200–600 г улучшает азотистый баланс, дальнейшее увеличение количества глюкозы не подавляет катаболизм⁴.

Влияние инфузии липидов на метаболизм глюкозы

Известно, что «жиры сгорают в пламени углеводов». Этому существует следующее объяснение. Ацетил-КоА, образовавшийся при окислении жирных кислот, включается в цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот) при условии сбалансированности метаболизма жиров и углеводов. Включение ацетил-КоА в цикл Кребса зависит от доступности оксалоацетата для образования цитрата. Однако, если окисление жиров преобладает, судьба ацетил-КоА изменяется. Объясняется это тем, что в отсутствие углеводов или при нарушении их использования снижен синтез оксалоацетата из пирувата. При голодании или диабете оксалоацетат расходуется на образование глюкозы и поэтому не может конденсироваться с ацетил-КоА. В таких условиях путь

метаболизма ацетил-КоА отклоняется в сторону образования кетоновых тел (ацетоацетата и D-3-гидроксибутирата).

Парентеральное введение жировой эмульсии приводит к увеличению концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови, но не влияет на скорость синтеза глюкозы (нарушение утилизации глюкозы)⁶.

При нормальной концентрации инсулина инфузия жировых эмульсий конкурирует с глюкозой за потребление периферическими тканями вне зависимости от гипергликемии. При инсулиновой недостаточности введение жировой эмульсии может приводить к гипергликемии не из-за конкуренции за утилизацию, а из-за значительного усиления эндогенного синтеза глюкозы⁷.

Особенности метаболизма глюкозы при критических состояниях. Инсулинорезистентность

Метаболизм углеводов и жиров кардинальным образом меняется при критических состояниях и сепсисе, когда увеличивается окисление жиров и снижается окисление углеводов (табл. 2.1), что диктует необходимость снижения количества и темпа вводимой глюкозы и увеличение доли липидов в составе парентерального питания⁸.

Таблица 2.1.

Сравнение окисления глюкозы и липидов после операции на сердце и при сепсисе⁸

	Кардиохирургия	Сепсис	p
Энергопотребность покоя, ккал/сут	1390	1610	НД
Окисление глюкозы, ммоль/кг/мин	4,3	1,75	<0,05
Окисление липидов, мг/кг/мин	0,6	1,26	<0,05

Другая глобальная проблема извращенного метаболизма при критических состояниях — **инсулинорезистентность**^{9–10}, которая не только приводит к увеличению гликемии и нарушению обмена глюкозы, но и кардинальным образом меняет метаболизм жиров и белков, приводя к усилению катаболизма, снижению эффективности нутритивной поддержки, увеличению послеоперационных осложнений (в первую очередь, инфекционных) и ухудшению исходов болезни.

При инсулинорезистентности (в отличие от здоровых людей) инфузия глюкозы практически не уменьшает эндогенный синтез глюкозы. Это позволяет снабжать большим количеством глюкозы так называемые инсулиннезависимые ткани, такие как макрофаги и гранулирующие раны. Применение у пациентов в критических состояниях изокалорического питания с различными пропорциями глюкозы и жира не изменяет эндогенный синтез глюкозы в соотношении глюкозы к общей энергии от 28 до 75%¹¹. Следует отметить, что при инсулинорезистентности окисление глюкозы снижено не-

значительно, а, в основном, нарушен механизм захвата глюкозы в инсулинзависимых тканях, в первую очередь, в скелетных мышцах. Суммарное окисление глюкозы повышается при ряде критических состояний, таких как ожоги и травма.

Инсулинорезистентность приводит к снижению чувствительности к инсулину, нарушению захвата глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью, гипергликемии, увеличению синтеза глюкозы из аминокислот, усилению катаболизма белка и глюконеогенеза, угнетению синтеза гликогена (как при сахарном диабете 2 типа), увеличению концентрации свободных жирных кислот. Синтез жирных кислот из глюкозы в печени и других тканях у больных при инсулинорезистентности не нарушен и пропорционален степени гипергликемии.

Инсулинорезистентность может быть вызвана следующими причинами¹⁰:

- хирургическая травма (так, чувствительность к инсулину после лапароскопической холецистэктомии составляет 80 %, а после открытой — менее 50 %),
- неадекватная анестезия,
- болевой синдром,
- гипотермия,
- кровотечение,
- предоперационное голодание.

Эти состояния приводят к активации симпато-адреналовой системы, выбросу катехоламинов, цитокиногенезу.

Последствия инсулинорезистентности и гипергликемии¹⁰:

- катаболизм белка,
- глюконеогенез,
- нарушение заживления ран,
- нарушение заживления анастомозов,
- тромбоцитопения,
- гиперкоагуляция,
- оксидативный стресс,
- цитокиногенез,
- нарушение хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза,
- увеличение риска инфекционных осложнений (гипергликемия в первый день после плановой операции более 12 ммоль/л приводит к трехкратному увеличению инфекционных осложнений)¹²,
- снижение мышечной силы, в том числе силы диафрагмы, что приводит к затруднению отлучения от ИВЛ и увеличению частоты респираторных осложнений,
- увеличение продолжительности лечения,
- увеличение риска неблагоприятного исхода.

Методы уменьшения степени инсулинорезистентности включают:

- уменьшение травматичности оперативного вмешательства (малоинвазивные вмешательства, лапароскопия),
- адекватное интра- и послеоперационное обезболивание,
- интраоперационное согревание больного на операционном столе,
- применение кровесберегающих технологий,
- отсутствие периода полного голодания перед операцией и прием углеводного напитка за 2 часа перед плановым оперативным вмешательством¹⁰.

Особо следует остановиться на влиянии приема углеводов перед операцией на развитие послеоперационной инсулинорезистентности. Так, инфузия 20% раствора глюкозы в ночь перед плановым оперативным вмешательством (5 мг/кг/мин) способна увеличить уровень инсулина как после приема пищи и уменьшить потери азота мочевины (снижение катаболизма), и этот эффект значительно более выражен по сравнению с предоперационной инфузией 5% глюкозы (1 мг/кг/мин)¹³. Один лишь только прием 400 мл углеводного напитка перед операцией позволяет добиться улучшения силы мышц, и этот эффект сохраняется в течение месяца после операции¹⁴.

Взаимосвязь метаболизма глюкозы и метаболизма белка при критических состояниях. Анаболические эффекты инсулина

Гипергликемия усиливает распад белка и глюконеогенез из аминокислот распадающихся мышц. При этом, чем более выражена гипергликемия, тем больше отрицательный азотистый баланс (рис. 2.3)¹⁵.

На сегодняшний день установлено, что инсулин является одним из мощнейших естественных анаболических гормонов. Достижение эугликемии позволяет уменьшить катаболизм, уменьшить окисление аминокислот в мышечной ткани, увеличить синтез белка и условно незаменимой аминокислоты глутамина в мышечной ткани, увеличить



Рис. 2.3. Влияние степени гипергликемии на азотистый баланс¹⁵

уровень глутамина в крови, увеличить тощую массу тела и улучшить заживление ран^{16–17}. В сравнительном исследовании установлено, что при соблюдении интервала гликемии в пределах 6,6–7,7 ммоль/л посредством инфузии инсулина у хирургических больных в критических состояниях менее выражен отрицательный азотистый баланс и больше уровень преальбумина в крови по сравнению с контрольной группой, в которой при помощи инфузии инсулина поддерживался целевой уровень гликемии в 10–11,1 ммоль/л (рис. 2.4)¹⁸.

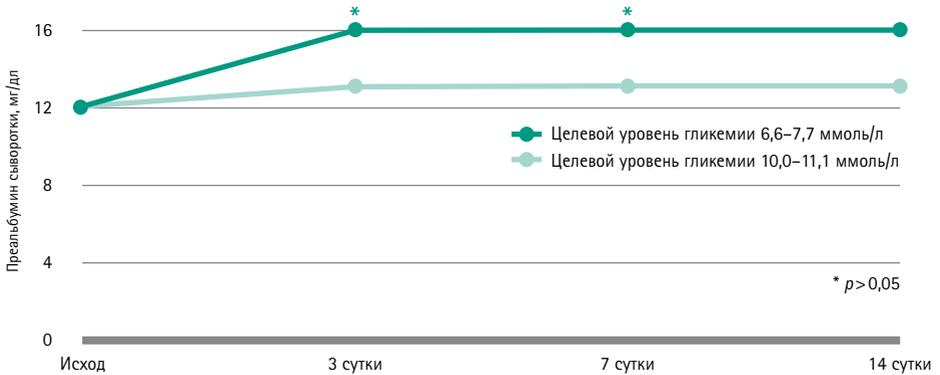


Рис. 2.4. Влияние различных интервалов гликемии при продленной инфузии инсулина на азотистый баланс¹⁸

Показано улучшение заживления ожоговых ран при продленной инфузии инсулина и глюкозы в течение 7 дней при поддержании гиперинсулинемической эугликемии¹⁹. Также показано, что у ожоговых пациентов сочетание высокоуглеводного с повышенным содержанием белка энтерального питания в сочетании с продленной инфузией инсулина приводит к увеличению тощей массы тела, уменьшает катаболизм белка и уменьшает длительность лечения в ОРИТ²⁰.

Сравнение изокалорического питания с высоким содержанием углеводов (82% углеводы, 3% жиры) с изокалорическим питанием с высоким содержанием жиров (44% жиры, 42% углеводы) у детей с тяжелыми ожогами показало, что высокоуглеводная нутритивная поддержка приводит к более сильному эндогенному выбросу инсулина, что приводит к уменьшению катаболизма мышечной ткани и протеин-сберегающему эффекту²¹ (рис. 2.5).

Безусловно, при парентеральном введении концентрированных растворов глюкозы необходимо мониторировать концентрацию глюкозы в плазме крови не реже 8 раз в сутки, а при появлении гипергликемии проводить инфузию инсулина до достижения целевых значений.

В целях уменьшения катаболизма белка желательно любую инфузию глюкозы для парентерального питания сочетать с инфузией инсулина под контролем гликемии. Для инфузии инсулина желательно использовать отдельный шприцевой дозатор или автоматизированную систему контроля гликемии.

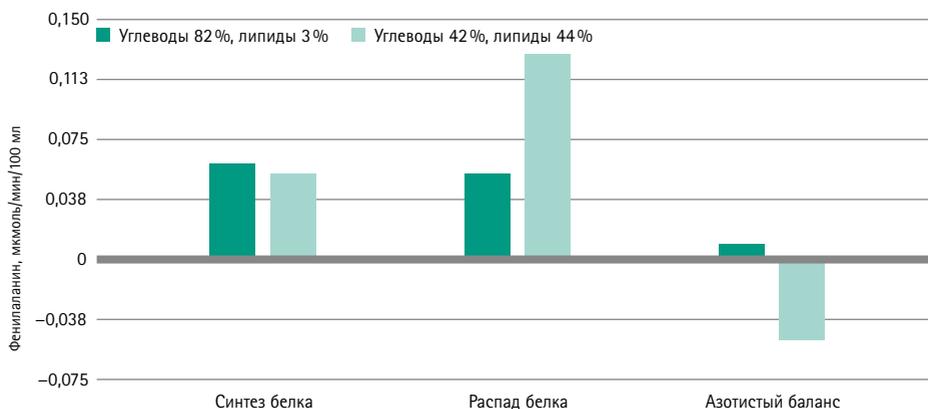


Рис. 2.5. Сравнение влияния изокалорического высокоуглеводного питания с изокалорическим питанием с высоким содержанием жиров на катаболизм белка²¹

Мониторинг при парентеральном введении растворов глюкозы

В свете отрицательных эффектов гипергликемии на организм в целом и, в первую очередь, на синтез белка, для безопасного применения растворов парентерального питания необходимо помнить следующее:

- при проведении парентерального питания следует мониторировать концентрацию глюкозы в крови не реже 8 раз в сутки, первые 5–7 часов каждый час;
- для поддержания нормогликемии необходимо использовать инфузию инсулина;
- количество глюкозы не должно превышать 5 г/кг/сут, а темп введения — 0,5 г/кг/ч;
- следует учитывать осмолярность растворов глюкозы — растворы глюкозы концентрации 15% и выше следует вводить только в центральные вены ввиду их высокой осмолярности (осмолярность 10% раствора глюкозы 554 мосмоль/л, 15% раствора глюкозы 831 мосмоль/л, 20% раствора глюкозы 1108 мосмоль/л, 40% раствора глюкозы 2216 мосмоль/л), так как растворы с конечной осмолярностью выше 850 мосмоль/л следует вводить только в центральные вены, в соответствии с этим системы «всё в одном», предназначенные для введения в центральные вены, нельзя вводить через периферические вены;
- коммерческие системы «всё в одном» имеют разное количество глюкозы (различная скорость утилизации, различный риск гипергликемии, липонеогенеза и катаболизма белка).

При проведении питания для уточнения пути утилизации глюкозы используют **дыхательный коэффициент** (RQ — respiratory quotient) — соотношение между объемом выделенного углекислого газа и потреблением кислорода (VCO_2/VO_2). В норме дыхательный коэффициент составляет около 0,85 (смешанное окисление углеводов и жиров).

При интенсивной физической нагрузке RQ может возрастать до 2. При величине RQ менее 0,7 преобладает окисление кетоновых тел, около 0,7 — жиров, около 1 — углеводов.

При величине RQ более 1,1 преобладает липонеогенез, что свидетельствует об избыточном поступлении глюкозы в организм и требует снижения темпа инфузии и (или) дозы вводимой глюкозы.

Соотношение глюкоза/жиры в клинических рекомендациях при разных нозологиях

Качество проведенных клинических исследований не позволяет дать единые рекомендации по преимуществу различных соотношений жиров и углеводов в составе нутритивной поддержки (в том числе, и парентерального питания) у различных категорий пациентов.

Большинство профессиональных нутритивных сообществ рекомендуют около 50% глюкозы от общего калоража¹. Тем не менее, существуют данные о преимуществе высокоуглеводной нутритивной поддержки при некоторых критических состояниях, например, при ожогах и тяжелой травме (19–20).

Наибольший антикатаболический эффект получен при одновременном введении глюкозы, липидов и белка¹. Введение только растворов глюкозы и аминокислот не рекомендовано.

Парентеральное введение глюкозы и жесткий контроль гликемии

Введение растворов глюкозы для парентерального питания у больных с инсулинорезистентностью может сопровождаться гипергликемией даже при соблюдении рекомендованных темпов введения глюкозы, что требует параллельного введения глюкозы и инсулина. Ввиду отсутствия рекомендаций по способу введения инсулина (во флакон, систему «всё в одном» или через отдельный шприцевой дозатор) и его дозам при проведении парентерального питания, дозировку инсулина следует подбирать индивидуально, руководствуясь исходным уровнем гликемии, степенью инсулинорезистентности и скоростью инфузии глюкозы.

Инфузия концентрированных растворов глюкозы и инсулина требует постоянного мониторинга гликемии, при этом следует отметить, что портативные глюкометры не обладают достаточной точностью при измерении глюкозы крови у больных в критических состояниях. Наиболее точен метод измерения глюкозы крови из артериальной или венозной крови при помощи анализатора газов крови и кислотно-основного состояния.

Для предотвращения неблагоприятных эффектов гипергликемии следует поддерживать оптимальную концентрацию глюкозы в плазме крови и предотвращать флюктуации глюкозы.

К сожалению, до сих пор неизвестен оптимальный уровень глюкозы у больных в критических состояниях — в основном рекомендации указывают на необходимость

поддержания гликемии менее 10 ммоль/л и недопущение гипогликемии (1,28–29). Однако известно, что не только абсолютное значение гликемии, но и флюктуации концентрации глюкозы крови в плазме оказывают влияние на прогноз — даже при невысоком среднем уровне гликемии, флюктуации от среднего нормального значения более 0,8 ммоль/л/ч приводят к увеличению риска неблагоприятного исхода в 2 и более раз²².

По-видимому, целевое значение гликемии может отличаться у разных категорий пациентов (плановая абдоминальная хирургия, плановая кардиохирургия, инсульт, пневмония, черепно-мозговая травма и т.д.), особенно при сочетании с сахарным диабетом.

В связи с известными отрицательными эффектами гипергликемии в мировую практику была внедрена концепция так называемого «жесткого» контроля гликемии (исследование Leuven) — поддержания нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л), которая показала улучшение выживаемости у больных плановой хирургии (преимущественно кардиохирургии)²³.

Крупные многоцентровые рандомизированные исследования не подтвердили данные исследования Leuven по положительному влиянию жесткого контроля гликемии на исходы у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (VISEP)²⁴, а также в общей популяции пациентов ОПИТ (NICE-SUGAR, Glucontrol)²⁵ при применении «ручного» интуитивного метода подбора доз инсулина, более того, эти исследования продемонстрировали более высокую частоту гипогликемии и флюктуаций глюкозы, что приводило к увеличению риска неблагоприятного исхода. Однако мета-анализ показал улучшение выживаемости при использовании жесткого контроля гликемии у больных хирургического профиля (подтверждая данные исследования Leuven).

Известно, что гипогликемия представляет особую опасность для больных неврологического профиля. Известно, что гипергликемия ухудшает прогноз при ишемическом инсульте, кровоизлиянии в мозг, черепно-мозговой травме. Однако до сих пор неизвестна взаимосвязь между глюкозой периферической крови и головного мозга. Мета-анализ применения жесткого контроля гликемии у больных в нейрореанимации показал ухудшение неврологических исходов и увеличение частоты гипогликемии²⁶.

Исследования с использованием микродиализа головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме показали более низкие значения глюкозы в веществе головного мозга при «жестком» контроле гликемии (целевое значение глюкозы в диапазоне 4,4–6,1 ммоль/л) по сравнению с «мягким» контролем гликемии (6,7–8,3 ммоль/л)²⁷.

На сегодняшний день нет четких рекомендаций по поддержанию уровня гликемии у больных с черепно-мозговой травмой и субарахноидальными кровоизлияниями²⁸. Рекомендованные целевые значения гликемии при инсульте составляют 7,7–10 ммоль/л²⁹.

Современные методы контроля гликемии при проведении парентерального питания

Необходимость поддержания строгого коридора нормогликемии, с одной стороны, и невозможность избежать эпизодов гипогликемии и флюктуации глюкозы при «ручном» методе подбора доз инсулинотерапии, с другой стороны, диктуют необходи-

мость использования автоматических систем подбора доз инсулинотерапии при проведении парентерального, энтерального или комбинированного питания.

В мультицентровом исследовании по сравнению компьютер-ориентированного протокола и «ручной» инсулинотерапии для поддержания нормогликемии в 52 % случаев измерений достигался целевой уровень глюкозы при использовании автоматической системы по сравнению с 19 % случаев при использовании ручного метода и протокола (рис. 2.6)³⁰.

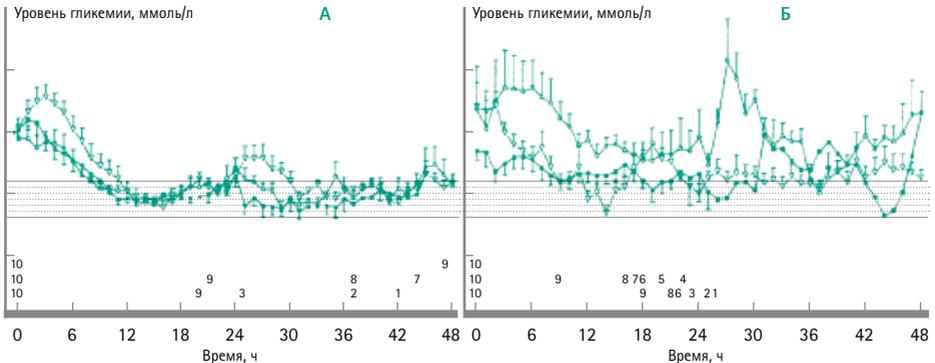


Рис. 2.6. Поддержание уровня гликемии при использовании автоматизированной системы (а) или протокола (б). Показаны оптимальный коридор уровня гликемии (целевой уровень), медианы и 25–75% процентиля

Применение глюкозы при возобновлении питания у больных с очень низкой массой тела (нервная анорексия и т. д.)

У пациентов с алиментарным истощением и очень низкой массой тела (индекс массы тела менее 14 кг/м^2) возобновление питания является сложной задачей. Использование рутинного протокола парентерального и энтерального питания (25 ккал/кг/сут, углеводы 2–5 г/кг/сут) может быстро привести к развитию полиорганной недостаточности (синдром возобновления питания, «рефиндинг-синдром»), в первую очередь за счет усиления гликолиза и истощения фосфатов вследствие повышения их использования в метаболических процессах^{31–32}.

К основным проявлениям синдрома возобновления питания относят гипергликемию, шок с развитием гипотензии и нарушением сократительной способности миокарда, острую дыхательную недостаточность, метаболический ацидоз, рабдомиолиз, мышечную слабость, отек головного мозга, полинейропатию³³.

Безусловно, преимущественным способом возобновления питания у этой категории пациентов является пероральный прием пищи, в случае невозможности его осуществления — сиппинг или зондовое питание питательными смесями. Парентеральное питание применяют при невозможности или неэффективности использования описанных выше методов.

У пациентов из группы высокого риска следует снизить начальный калораж до 5–10 ккал/кг/сут и количество углеводов, а смеси для парентерального питания должны содержать достаточное количество фосфатов (следует обратить внимание на наличие фосфатов в применяемой смеси или системе «всё в одном»)^{31–32}. При этом необходимо постоянно мониторировать концентрацию калия, магния, фосфатов и глюкозы крови.

Такие больные должны быть под постоянным наблюдением специалиста по клиническому питанию, анестезиолога-реаниматолога и терапевта. Биохимические показатели, фосфаты, магний, калий и натрий плазмы крови следует мониторировать не реже 2 раза в сутки.

Для предотвращения развития «рефидинг-синдрома» необходимо добавление фосфатов, магния, калия и цинка к стандартным диетам или препаратам лечебного питания (как энтерального, так и парентерального).

При снижении фосфатов ниже 0,4 ммоль/л больного необходимо перевести в ОРИТ в связи с высокой вероятностью развития синдрома возобновления питания и полиорганной недостаточности.

Если рефидинг-синдром возник, то следует уменьшить количество потребляемых нутриентов или остановить питание, увеличить дозировку вводимых фосфатов, калия, магния, а также лечить полиорганную недостаточность по общепринятым правилам^{31–32}.

Как вводить инсулин при инфузии глюкозы?

В настоящее время не существует четких рекомендаций по способу введения инсулина при проведении инфузии растворов глюкозы. Наименее предсказуема фармакокинетика инсулина, который перед началом инфузии добавили в раствор глюкозы или в систему «всё в одном» — невозможно отрегулировать скорость введения инсулина отдельно от инфузии глюкозы, неизвестна степень осаждения инсулина на стенках инфузионной системы и разрушения инсулина в системе, нет исследований по взаимодействию инсулина с другими компонентами парентерального питания.

В связи с этим следует воздержаться от добавления инсулина в растворы для парентерального питания, а вводить его через отдельный шприцевой дозатор. В последнее время появляются технологии автоматического контроля гликемии, в которых скорость введения инсулина регулируется компьютером на основе скорости инфузии глюкозы, гликемии пациента и реакции на вводимый инсулин. Роль этих систем требует дальнейшего изучения.

Резюме: рекомендации по парентеральному введению растворов глюкозы

- Для парентерального питания используют концентрированные растворы глюкозы (20–50%), для их введения необходимо использовать центральный венозный доступ.

- Минимальная суточная потребность в глюкозе составляет 2 г/кг/сут, максимальная — 5 г/кг/сут.
- Глюкоза должна составлять около 50% от общей энергетической ценности парентерального питания, при ряде ситуаций (ожоги, тяжелая травма) возможно увеличение доли глюкозы до 70%.
- Изолированное введение растворов глюкозы или сочетание растворов глюкозы только с растворами аминокислот для парентерального питания не рекомендовано.
- Для оптимального влияния на метаболизм растворы глюкозы для парентерального питания следует вводить в сочетании с жировыми эмульсиями и аминокислотами со скоростью 2–5 мг/кг/мин.
- При парентеральном введении растворов глюкозы следует мониторировать уровень гликемии не реже 8 раз в сутки, в первые 5–7 часов инфузии — каждый час.
- Для поддержания нормогликемии желательно использовать автоматизированную систему контроля гликемии.
- При развитии гипергликемии при проведении парентерального питания возможно уменьшение калоража до 20 ккал/кг/сут.
- При возобновлении питания у больных с массой тела менее 14 кг/м² следует начинать с калоража 5–10 ккал/кг/сут с уменьшением количества углеводов, дополнительным введением фосфатов под постоянным мониторингом уровня глюкозы, фосфатов, калия и магния в плазме крови.

Литература

- ¹ Singer P et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387–400.
- ² Sjostrand F et al. Volume kinetics of glucose solutions given by intravenous infusion. BJA 2001; 87(6):834–43.
- ³ Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. Metabolism 1979;28(3):210–20.
- ⁴ Zadak Z. Vybrané kapitoly z metabolismu a klinické výživy, Karolinum, 1997.
- ⁵ Sacca L et al. The glucoregulatory response to intravenous glucose infusion in normal man: roles of insulin and glucose. Metabolism 1981;30(5):457–461.
- ⁶ Yunis RA et al. Glucose kinetics following administration of an intravenous fat emulsion to low-birth-weight neonates. Am J Physiol 1992;263(5):E844–849.
- ⁷ Ferrannini E et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest 1983;72(5):1737–1747.
- ⁸ Plank L, Connolly A, Hill G. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. Ann Surg 1998;228:146–158.
- ⁹ 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):321–328.
- ¹⁰ Schrezenmeir J. Rationale for specialized nutrition support for hyperglycemic patients. Clin Nutr 1998; 17(Suppl 2):26–34.
- ¹¹ Schwarz J, Chiolero R, Revelly J et al. Effects of enteral carbohydrates on de novo lipogenesis in critically ill patients. Am J Clin Nutr 2000;72:940–5.

- ¹² *Baxter JR et al.* Perioperative glucose control predicts increased nosocomial infections in diabetes. *Crit Care Med* 1990;18:5707.
- ¹³ *Crowe PJ et al.* The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71(8):635–637.
- ¹⁴ *Henriksen MG et al.* Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle formation in abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand* 2003;4(2):191–199.
- ¹⁵ *Gore DC et al.* Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med* 2002;30:2438–2442.
- ¹⁶ *Sakurai Y et al.* Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995;222:283–297.
- ¹⁷ *Biolo G et al.* Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008;36:1768–1775.
- ¹⁸ *Chien-Wei Hsu et al.* Moderate Glucose Control results in less negative nitrogen balances in medical ICU pts. *Crit Care* 2012,16:R56.
- ¹⁹ *Pierre EJ et al.* Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 1998;44:342–345.
- ²⁰ *Thomas SJ et al.* The effect of prolonged euglycemic hyperinsulinemia on lean body mass after severe burn. *Surgery* 2002;132:341–347.
- ²¹ *Tappy L, Schwarz J, Schneider P et al.* Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:860–867.
- ²² *Hermanides J et al.* Glucose variability is associated with ICU mortality. *Crit Care Med* 2010;38(3):838–842.
- ²³ *Van den Berghe G et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
- ²⁴ *Brunkhorst FM et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008; 358:125–39.
- ²⁵ *Preiser JC et al.* A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult ICUs: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1738–1748, The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive vs conventional glucose control in critically ill pts. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
- ²⁶ *Kramer AH et al.* Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012,16:R203.
- ²⁷ *Vespa P et al.* Tight glycemic control increases metabolic distress in TBI: a randomized controlled within-subjects trial. *Crit Care Med* 2012;40:1923–1929.
- ²⁸ *Conolly ES et al.* Guideline for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from AHA/ASA. *Stroke* 2012;43:1711–1737.
- ²⁹ *Jauch EC et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from AHA/ASA. *Stroke online* 31 January 2013.
- ³⁰ *Plank et al.* Multicentric RCT to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm vs routine glucose management protocols in ICU patients. *Diabetes Care* 2006;29(2):271–276.
- ³¹ MARSIPAN: Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa. Royal College of Psychiatrists and Royal College of Physicians, London, 2010.
- ³² *Cockfield A and Philpot U.* Re-feeding protocol for seriously ill patients with anorexia nervosa. The British dietetic association, Birmingham, 2011.
- ³³ *Solomon SM and Kirby DF.* The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90–97.

Глава 3. ЧТО ТАКОЕ ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ?

Жировые эмульсии для внутривенного питания производятся в виде 10% и 20% триглицеридов. Жировая эмульсия представляет собой коллоидную дисперсную систему «масло в воде». Вода является доминирующей фазой, в которой триглицериды распределены в виде частиц, эмульгированных с помощью фосфолипидов. Эмульсии содержат в своем составе глицерин и являются изотоническими (около 300 мосмоль/кг), имеют слабощелочной pH около 7,5 в отличие от других составляющих парентерального питания (средний pH глюкозы и аминокислот около 6,0). Жировая эмульсия состоит из частиц размером 100–500 нанометров (нм), которые напоминают хиломикроны. Хотелось бы напомнить, что жировые эмульсии были разработаны на моделях кишечных хиломикронов, формирующихся путем интеграции жирных кислот в энтероцитах перед выходом в лимфу, с ядром из триглицеридов и некоторых жирорастворимых витаминов и поверхностью из фосфолипидов. Фосфолипиды выполняют функцию эмульгатора, их получают преимущественно из яичного желтка. Эмульсии в своем составе также содержат некоторые витамины (Е, К), продукты перекисного окисления и фитостеролы. Жировые эмульсии содержат несколько повышенное содержание фосфолипидов для поддержания растворимой триглицеридной составляющей. 10% жировые эмульсии имеют гораздо большее соотношение **фосфолипиды/триглицериды (ФЛ/ТГ)**, чем 20% эмульсии. Соотношение ФЛ/ТГ у 20% эмульсий составляет 6/100 г, а в 10% может достигать 9/100 г. Часть избытка фосфолипидов (фракция 80–100 нм) может накапливаться в виде липосом и патологического липопротеина X, что может привести к развитию гиперхолестеринемии. Поэтому целесообразно вводить внутривенно жировые эмульсии более высокой концентрации с максимально низкой скоростью (рис. 3.1).

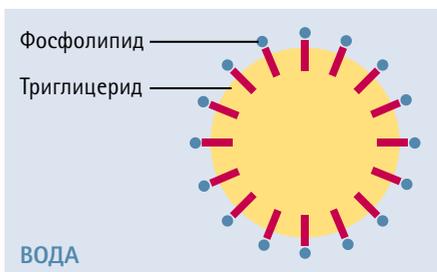


Рис. 3.1. Принципиальная схема частицы жировой эмульсии

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

1. **Связывание** частиц жировой эмульсии с аполипопротеинами, которые переносятся эндогенными ЛПВП.
2. **Гидролиз** значительной части триглицеридов с помощью фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) в эндотелиальном участке большинства внепеченочных тканей. В ходе гидролиза уменьшаются размеры частиц, а освободившиеся жирные кислоты:
 - 1) потребляются клетками близлежащих тканей;
 - 2) высвобождаются в кровоток в виде неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), связанных с альбумином.
3. **Обмен триглицеридов и эфиров холестерина** с богатыми холестерином эндогенными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (ЭХБТ).
4. **Утилизация жирных кислот и частиц триглицеридов.** При внутриклеточном гидролизе ТГ высвобождаются жирные кислоты, которые затем включаются в мембранные фосфолипиды. Поглощение печенью ТГ и эфиров холестерина стимулирует образование в печени аполипопротеина В-100 и освобождение в кровоток ЛПОНП.

Когда нельзя применять жировые эмульсии?

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

- рефрактерный шоковый синдром,
- тяжелый метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,2$),
- гипоксемия $\text{pO}_2 < 60$ мм рт. ст.,
- ДВС-синдром с коагулопатией потребления.

Противопоказания для назначения препаратов жировых эмульсий:

- гиперчувствительность к яичному белку;
- тяжелая гиперлипидемия;

- выраженные нарушения свертывания крови;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- внутripеченочный холеста́з;
- острая фаза инфаркта миокарда или инсульта;
- острая тромбоэмболия;
- жировая эмболия.

При печеночной дисфункции, почечной недостаточности, тяжелом сепсисе, панкреатите, острой и хронической дыхательной недостаточности жировые эмульсии могут включаться в программу парентерального питания¹⁸. При этом уровень триглицеридов сыворотки крови не должен превышать 4,2 ммоль/л.

История разработки и клинического применения жировых эмульсий

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

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

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

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

Между 1920 и 1960 годами ученые США и Японии создали и тестировали сотни различных составов жировых эмульсий. Лидерами в этих исследованиях были японские

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

Позже John Canham, который проводил клинические исследования в рамках военного ведомства США, продолжил эксперименты с жировыми эмульсиями. Результатом этой работы стало создание жировой эмульсии Lipomul компании Upjohn. Однако побочные реакции при использовании данной эмульсии были достаточно серьезными, включая лихорадку, тошноту и рвоту, гемолиз, а нередко и одышку, гипоксию и гипотонию, и продукт через несколько лет был снят с рынка. В основе Lipomul было использовано хлопковое масло. Этот негативный опыт очень сильно подорвал интерес в США к разработке и созданию жировых эмульсий. В США до 1977 года применение ЖЭ было запрещено. Во многом следствием данной проблемы стало развитие и клиническое применение так называемой «Американской концепции» парентерального питания, использующей в качестве источника энергии при парентеральном питании только растворы с высокой концентрацией глюкозы.

Первыми, кому удалось создать относительно безопасную жировую эмульсию, были Арвид Вретлинд и Оскар Шуберт, которые в 1961 году представили медицинской общественности Intralipid. После многих лет исследований и ошибок Вретлинд обнаружил, что жировая эмульсия, приготовленная на основе соевого масла и яичных фосфолипидов, выполняющих функцию эмульгатора, может быть перелита внутривенно человеку. Сегодня мы по праву считаем Арвида Вретлинда «отцом полного парентерального питания». Intralipid содержит длинноцепочечные НЖК в виде линолевой кислоты (около 52%), линоленовой кислоты (около 8%) и олеиновой кислоты (около 22%). Появление первого поколения жировых эмульсий (ЛСТ-ЖЭ) позволило решить целый ряд проблем, возникавших при гиперинфузиях растворов глюкозы: предотвратить и уменьшить явления жировой инфильтрации печени, возникавшие за счет активации липогенеза при избыточном поступлении углеводов на фоне критического состояния, минимизировать метаболические и респираторные проблемы и обеспечить в ряде случаев возможность проведения парентерального питания через периферические сосуды. Также нужно помнить и о том, что появилась возможность вводить на основе жировой эмульсии жирорастворимые витамины. Тем ни менее, опыт клинического применения первого поколения жировых эмульсий позволил уже в 70–80-е годы выявить целый ряд проблем, возникавших при их использовании, таких как иммуносупрессивный эффект, перегрузка ретикулоэндотелиальной системы, увеличение сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и билирубина на фоне длительной инфузии, перегрузка малого круга кровообращения у больных с дыхательной недостаточностью. Ряд авторов^{19,20} связывали подобные реакции с избыточной нагрузкой линоленовой кислотой ("linoleic acid overload"), вызванной большим содержанием



Рис. 3.2. Арвид Вретлинд в лаборатории в Стокгольме

в жировых эмульсиях первого поколения линоленовой кислоты (C18:2, ω -6), ω -6 полиненасыщенной жирной кислоты, которая и является основной составляющей (52–54%) жировых эмульсий на основе соевого масла. Именно поэтому в течение 20 лет после появления Интралипида шла интенсивная исследовательская работа, несколькими фирмами и лабораториями в различных странах — ФРГ («B. Braun»), Франция («Egis»), Швеция («Astra»), США («Abbot»), Япония («Morishita»), Финляндия («Leiras»), Россия (С-П. НИИПК) — удалось создать свои оригинальные жировые эмульсии^{21, 22}.

В Советском Союзе, начиная с 1960 года, проводились исследования по созданию жировых эмульсий из различных масел. В Ленинграде в этой области плодотворно работала Л.Г. Богомоллова. Под ее руководством из кукурузного масла была создана жировая эмульсия «Липомаиз». К сожалению, клинические испытания показали ряд нежелательных побочных реакций, в связи с чем препарат не получил выхода в практику. В дальнейшем вместо кукурузного масла в качестве исходного сырья было использовано соевое масло. Однако, это не привело к значительному улучшению качества препарата. Параллельно с Л.Г. Богомолловой, В.А. Корзан в Риге и Б.В. Качоровский во Львове проводили исследования по созданию жировых эмульсий. В препарате, созданном под руководством Б.В. Качоровского, в качестве исходного материала было использовано подсолнечное масло. В 80-е годы в Ленинградском НИИ гематологии

и переливания крови под руководством А.И. Шанской была создана отечественная жировая эмульсия «Инфузолипол», а во Львове группой Б.В. Качоровского из подсолнечного масла синтезировали жировую эмульсию «Липидин-2». Однако по ряду объективных и субъективных причин промышленное производство жировых эмульсий так и не было налажено²³.

Дальнейшие усилия в создании новых формул жировых эмульсий были направлены на замещение части длинноцепочечных триглицеридов (ЛСТ) среднецепочечными триглицеридами (МСТ), выделенными из кокосового масла. В Вене в 1982 году впервые были представлены материалы о новых МСТ-содержащих эмульсиях, а в 1985 году на симпозиуме в Мюнхене Yvonne Carpentier и Peter Schwandt представили материалы о более высокой скорости окисления МСТ-содержащих эмульсий по сравнению с чистыми ЛСТ-эмульсиями. Начиная с 1985 года МСТ/ЛСТ эмульсии стали использоваться в клинической практике. Многочисленными исследованиями 80-х и 90-х годов были доказаны существенные преимущества второго поколения ЖЭ перед липидами первого поколения. МСТ триглицериды в 10 раз более растворимы в воде по сравнению с ЛСТ и поэтому могут напрямую попадать в клетку, не связываясь с другими жирными кислотами, карнитином и транспортными белками (рис. 3.2). Процессы окисления МСТ могут протекать не только в митохондриях, но и во внутриклеточных органеллах — пероксисомах. Возможно, благодаря этим особенностям жировые эмульсии, представляющие собой физические смеси МСТ и ЛСТ, быстрее своих предшественников утилизируются тканями, не накапливались в РЭС, не вызывали иммуносупрессии, не перегружали легочную циркуляцию у больных с острым легочным повреждением. Кроме того, МСТ были выбраны как субстраты, достаточно резистентные к процессам перекисного окисления липидов²⁰.

90-е годы 20 века характеризуются разработкой новых жировых эмульсий, которые включали в себя структурированные МСТ/ЛСТ жировые эмульсии (Структолипид), а также жировые эмульсии с высоким содержанием ω -3 жирных кислот: Липоплюс, СМОФлипид, Омегавен. В жировых эмульсиях первого и второго поколений соотношение ω -3 и ω -6 ЖК составляло 7:1, а в ЖЭ с 80% оливкового масла достигало 9:1. При этом рекомендуемое российскими, европейскими и американскими стандартами клинического питания соотношение ω -3/ ω -6 должно колебаться в пределах 1:4–1:2. Рекомендуемое соотношение основано не только на потребностях здорового человека, но и на особенностях критического состояния, предусматривающих снижение за счет фракции ω -3 избыточной продукции провоспалительных медиаторов системной воспалительной реакции²⁵.

Как было показано ранее²⁶, ЖЭ, содержащие только фракцию рыбьего жира (ω -3 жирные кислоты), плохо вступают во взаимодействие с липопротеинлипазой (ЛПЛ) и могут накапливаться в системе кровообращения. В отличие от остальных триглицеридов, они захватываются тканями посредством процессов эндоцитоза, который следует за внутриклеточным гидролизом триглицеридов. Даже добавление ω -3 ЖК к классическим ЛСТ эмульсиям ингибировало высвобождение жирных кислот из жировых эмульсий на соевом масле. Напротив, комбинация ω -3 ЖЭ с МСТ полностью нормализовала процессы гидролиза триглицеридов ЛПЛ²⁷.

Таблица 2.1.

Типы и количества жирных кислот в различных поколениях жировых эмульсий²⁸⁻³²

	LCT соевое масло	MCT/LCT кокосовое или соевое	LCT оливковое или соевое	MCT/LCT Структурированные триглицериды	MCT/LCT/РЖ кокосовое, соевое, рыбий жир
Каприловая С 8:0	—	27,0	—	27,0	30,1
Каприковая С 10:0	—	18,0	—	10,0	19,4
Лауриковая С12:0	—	1,0	3,7	—	—
Пальмитиновая С 16:0	10,5	8,0	14,5	7,0	5,9
Стеариновая С 18:0	3,7	3,0	3,5	3,0	2,4
Олеиновая С 18:1	20,9	12,5	52,6	13,0	7,9
Линолевая С 18:1 ω-6	56,6	27,0	19,1	33,0	24,4
α-линоленовая С 18:3 ω-3	7,8	3,5	2,1	5,0	3,3
Эйкозапентаеновая С 20:5 ω-3	—	—	—	—	3,1
Докозагексаеновая С 22:6 ω-3	—	—	—	—	2,3
Другие	0,5	—	4,5	2,0	1,2
ω-6/ω-3	7:1	7:1	9:1	7:1	3:1

В дополнение к этому Y. Carpentier с соавторами³³ доказали, что совместное использование МСТ и ω-3 жирных кислот повышает скорость их утилизации различными клетками. Инфузия здоровым добровольцам новой жировой эмульсии, содержащей 50% МСТ, 40% LCT и 10% ω-3 триглицеридов рыбьего жира сопровождалась быстрой элиминацией триглицеридов из кровеносного русла и полностью предотвратила развитие жировой перегрузки.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по оценке клинической эффективности сбалансированных жировых эмульсий третьего поколения как с позиций эффективности программы парентерального питания, так и с точки зрения фармакологического влияния ω-3 жирных кислот на процессы системного воспаления и течение генерализованной воспалительной реакции³⁴.

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

Классификация жировых эмульсий

Впервые данная классификация была представлена профессором D. Waitzberg и опубликована в материалах симпозиума «New lipid emulsions in parenteral nutrition», проходившего 12 сентября 2004 года в рамках 26 Конгресса Европейского общества

парентерального и энтерального питания (26 ESPEN Congress, Lisbon, 2004). Согласно этой классификации выделяют три поколения жировых эмульсий.

I поколение жировых эмульсий представлено эмульсиями, приготовленными на основе соевого или сафлорового масла. Основной характеристикой первого поколения является высокое содержание ПНЖК и наличие только длинноцепочечных триглицеридов (LCT) (Интралипид, Липовеноз, Липозин и др.).

II поколение было разработано с целью нивелирования недостатков жировых эмульсий первого поколения. Жировые эмульсии II поколения представлены «физическими» (Липофундин МСТ/LCT, Медиалипид и др.) и «химическими» (Структолипид) смесями длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов, а также жировыми эмульсиями на основе оливкового масла.

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

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

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

Как уже было сказано выше, жировые эмульсии первого поколения поступили в клиническую практику в 1961 году и представляли собой эмульсии, содержащие чистые длинноцепочечные (LCT) триглицериды. Лучше переносились эмульсии, произведенные на основе соевого масла. Возникновение жировой перегрузки значительно чаще наблюдали при применении жировых эмульсий, приготовленных на основе хлопкового масла. Если же суммировать основные проблемы, возникавшие при внутривенном введении чистых LCT эмульсий, то в первую очередь большинство авторов указывали на избыток линоленовой кислоты ("linoleic acid overload"), иммуносупрессивное действие и перегрузку ретикулоэндотелиальной системы, транзиторный рост трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина, возникновение клиники перегрузки малого круга кровообращения, особенно у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и возрастных пациентов. Возможно именно по этим причинам считалось, что острая дыхательная недостаточность, пожилой возраст, острый панкреатит являются противопоказанием к применению жировых эмульсий. Сегодня при всех этих состояниях жировые эмульсии 2 и 3 поколения рекомендованы к применению¹⁸. Также, с нашей точки зрения, та боязнь использовать жиры, которая особенно присутствует у опытных, не первый год работающих докторов, связана с не совсем позитивным первым опытом введения жировых эмульсий первого поколения в нашей стране в начале 80-х годов.

В 1985 в Европе стали доступны жировые эмульсии II поколения. И основной посыл в их разработке заключался в необходимости создать новую жировую эмульсию, лишенную недостатков чистых LCT жиров. Поэтому в качестве доказательства более высокой эффективности и безопасности MCT/LCT эмульсий приводились результаты контролируемых проспективных исследований, сравнивающих LCT и MCT/LCT у различных групп пациентов. Ряд авторов полагают, что преимущества ЖЭ II поколения перед I поколением ЖЭ обусловлены не только гораздо более низкой квотой линоленовой кислоты, но и метаболическими особенностями MCT триглицеридов, такими как способность подвергаться процессам гидролиза и транспорта без участия альбумина, аполипопротеина CII и проникать в митохондрию без участия карнитина (рис. 3.2).

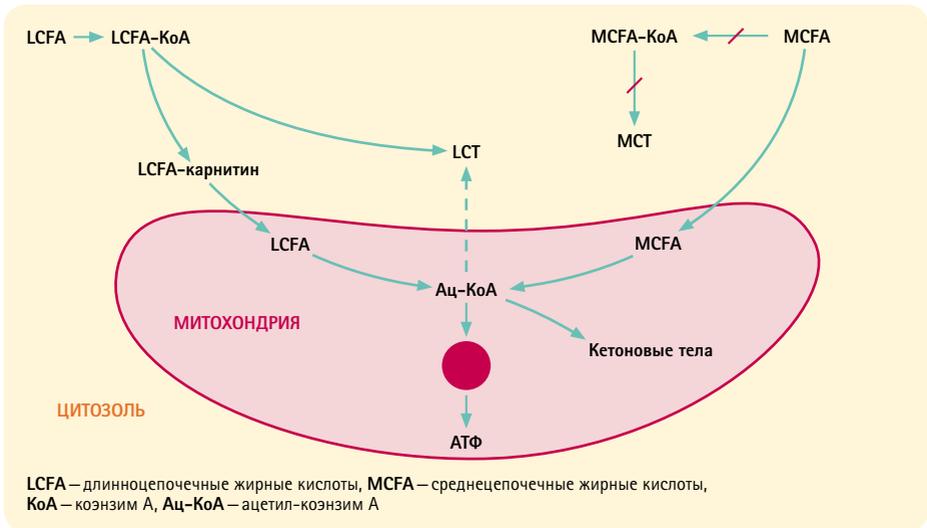


Рис. 3.2. Опосредованный карнитином транспорт ЛСТ и карнитин-независимый транспорт МСТ в митохондрию, где осуществляются процессы окисления жирных кислот с выделением молекул АТФ

Так, в обзоре М. Adolph²⁰, посвященном проблеме различных поколений ЖЭ, суммируются преимущества MCT/LCT ЖЭ перед жирами первого поколения, а именно:

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

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

Метаболизм и побочные реакции

В исследовании M. Wicklmaуr с соавторами при сравнении скорости утилизации одинаковой дозы различных жировых эмульсий у больных с сахарным диабетом 2 типа и нарушениями жирового обмена было показано, что период полужизни для МСТ/LCT эмульсии составил 39 минут, а для LCT эмульсии аналогичный показатель равнялся 64 минутам (рис. 3.3).

В работе A. R. Dennison³⁵ проводилось полное парентеральное питание в течение 5 суток в режиме 14 грамм азота, 250 грамм глюкозы, 100 грамм липидов в сутки у пациентов отделения абдоминальной хирургии с явлениями белково-энергетической недостаточности. При этом на фоне инфузии эквивалентных количеств липидов у больных, получавших LCT эмульсии, на 2–3–4–5 сутки наблюдался рост билирубина сыворотки крови, а в группе МСТ/LCT в течение всех 5 суток отмечались нормальные уровни сывороточного билирубина (рис. 3.4).

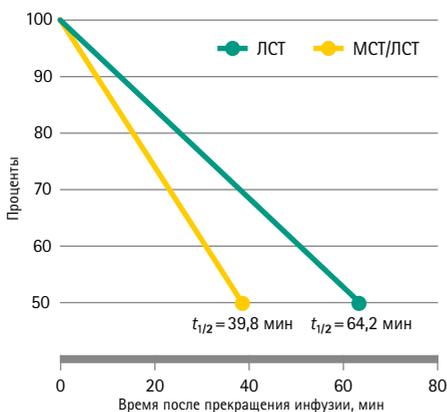


Рис. 3.3. Период полужизни МСТ/LCT и LCT жировых эмульсий у больных с сахарным диабетом³⁵

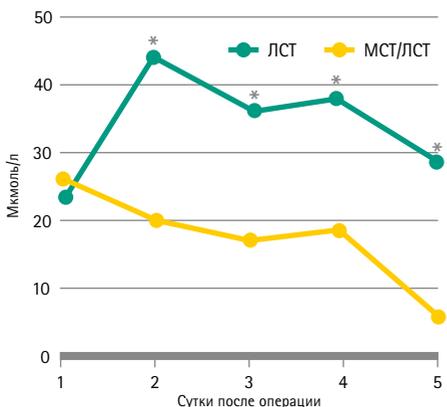


Рис. 3.4. Динамика билирубина сыворотки крови при введении LCT и МСТ/LCT эмульсий

Также наше внимание привлекло исследование H. Baldermann с соавторами³⁷, в котором исследовались **морфологические изменения в паренхиме печени** на фоне парентерального питания с использованием жировых эмульсий различных поколений. При проведении сравнительного исследования у больных, перенесших нарушения мозгового кровообращения, у которых программа внутривенного питания предусматривала введение 20% аминокислот, 45% углеводов и 35% липидов, было обнаружено, что уже через неделю в группе LCT эмульсий происходило как увеличение размеров печени, так и плотности паренхимы при ультразвуковом исследовании. Использование МСТ/LCT эмульсий не вызвало подобного рода изменений (рис. 3.5).

Протеинсберегающий эффект. Более выраженный протеин-сберегающий эффект МСТ/LCT эмульсий был получен D. Löhlein с соавторами³⁸ при проведении парентерального питания в режиме 1,5 г

аминокислот, 3,5 г глюкозы, 1,5 г липидов на кг/сут у взрослых пациентов, перенесших гастрэктомию (рис. 3.6).

Особый интерес вызывает исследование L.A.M. Lima³⁹ по оценке протеин-сберегающего эффекта, выполненное у 51 новорожденного. Дети получали полное парентеральное питание в течение 7–10 суток в режиме 2,1 г/кг/сут аминокислот, 18 г/кг/сут глюкозы и 3,0 г/кг/сут липидов. Пациенты, которым вводили жиры в виде эмульсии типа МСТ/ЛСТ, демонстрировали достоверно более выраженный протеин-сберегающий эффект, чем на фоне введения аналогичного количества липидов в форме ЛСТ эмульсии (рис. 3.7).

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

Проспективное рандомизированное исследование у пациентов с **тяжелым сепсисом** различной этиологии, проведенное в 2002 году испанскими исследователями⁴¹, выявило достоверно более выраженный рост короткоживущих белков (ретинол-связывающий протеин) и снижение экскреции азота при применении в программе парентерального питания МСТ/ЛСТ эмульсий по сравнению с чистыми ЛСТ эмульсиями.

Иммунная безопасность. Целый ряд исследований свидетельствует, что МСТ/ЛСТ эмульсии оказывают иммуносупрессивное действие в значительно меньшей степени, чем ЛСТ эмульсии.

Так, в работе С.А. Gogos⁴² было показано, что при проведении парентерального питания у 40 больных отделения интенсивной терапии к 10 суткам у пациентов, получавших ЛСТ эмульсию, достоверно снижалось соотношение Т-хелперов

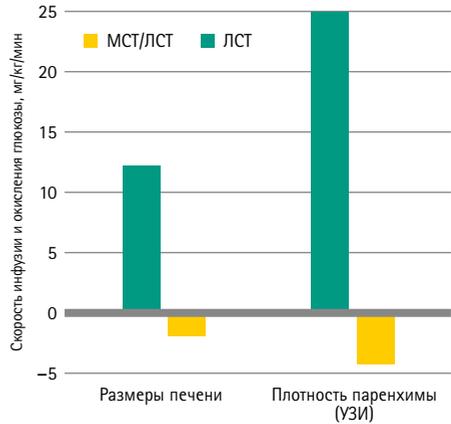


Рис. 3.5. Размеры печени и плотность паренхимы на фоне инфузии ЛСТ и МСТ/ЛСТ жировых эмульсий

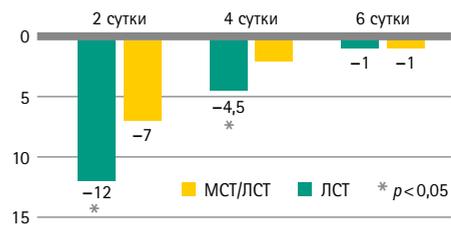


Рис. 3.6. Кумулятивная задержка азота: ЛСТ 80,1%, МСТ/ЛСТ 96,8%

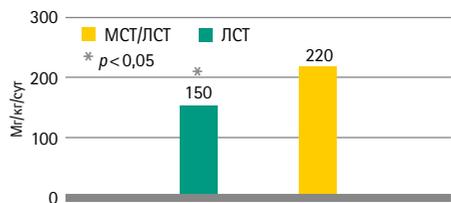


Рис. 3.7. Выраженность протеин-сберегающего эффекта на фоне введения МСТ/ЛСТ эмульсии

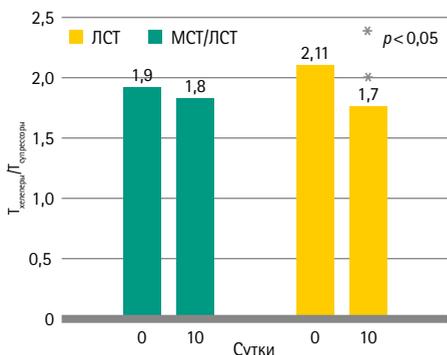


Рис. 3.8. Соотношение $T_{\text{хелперы}}/T_{\text{супрессоры}}$ при проведении парентерального питания у 40 пациентов ОРИТ

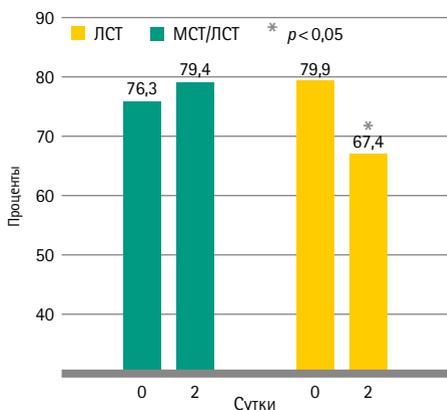


Рис. 3.9. Антибактериальная активность нейтрофилов на фоне инфузии ЛСТ и МСТ/ЛСТ жировых эмульсий

к Т-супрессорам, по сравнению с группой больных, которым вводили МСТ/ЛСТ эмульсии (рис. 3.8).

Также, по данным D.L. Waitzberg⁴³, у планоно оперированных по поводу рака желудка больных на фоне проведения парентерального питания с включением МСТ/ЛСТ эмульсий не происходило снижения антибактериальной активности нейтрофилов, которое отмечалось в группе пациентов, получавших ЛСТ эмульсии (рис. 3.9).

Недавно опубликованное исследование итальянских авторов⁷¹, в котором оценивали влияние различных жировых эмульсий на медиаторы СВП и морфологический субстрат у экспериментальных животных с моделью колита, позволило выявить целый ряд оригинальных результатов. Так, введение чистой соевой ЖЭ не сопровождалось тканевым повреждением, но было связано с экспрессией интерферона-гамма ($p=0,005$). ЖЭ, сочетающая в себе соевое и оливковое масла, приводила к высокой частоте язв и некрозов кишки ($p<0,005$), а также к повышению экспрессии ИЛ-6 и снижению экспрессии ФНО-альфа ($p<0,05$). Напротив, трансфузия МСТ/ЛСТ не вызывала развития язв и некрозов, но снижала экспрессию ИЛ-1 и повышала экспрессию противовоспалительного ИЛ-4 ($p<0,001$).

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

В проспективном рандомизированном исследовании⁴⁶ сравнивали легочную гемодинамику и изменения газообмена у 21 септического пациента с ОРДС на фоне внутривенной инфузии ЛСТ и МСТ/ЛСТ эмульсий. Согласно представленным авторами данным, введение ЛСТ эмульсии увеличивало среднее давление в легочной артерии (от $25 \pm 5\%$ до $37 \pm 56\%$ мм рт. ст.) и снижало коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 (от 240 ± 30 до 180 ± 35), в отличие от МСТ/ЛСТ эмульсии, а также увеличивало

фракцию шунта у больных с тяжелым сепсисом на продленной искусственной вентиляции легких.

Жировые эмульсии второй генерации МСТ/ЛСТ оказывают принципиально иные эффекты на системы транспорта кислорода и газообмен. Как было показано в исследовании группы Engrico Ficcadori, инфузия МСТ/ЛСТ жировой эмульсии у больных после оперативных вмешательств в кардиохирургии уже через два часа от момента начала введения сопровождалась стабильными показателями сердечного индекса, артериальной оксигенации и величины транспорта кислорода. Напротив, введение аналогичной дозы ЛСТ эмульсии у данной категории больных в контрольной группе привело к существенному и достоверному падению доставки кислорода и оксигенации артериальной крови.

Особого внимания заслуживает исследование M. Faucher с соавторами, опубликованное в 2003 году в журнале Chest. В нем в рамках проспективного рандомизированного двойного слепого исследования было показано, что у пациентов с СОЛП/РДСВ (с исходным коэффициентом оксигенации около 160) инфузия жировой эмульсии типа МСТ/ЛСТ со скоростью менее 100 мл/ч, в отличие от внутривенной инфузии чистой ЛСТ эмульсии, достоверно повышала коэффициент оксигенации (PaO_2/FiO_2), что сопровождалось увеличением значений сердечного индекса и доставки кислорода⁴⁷ (рис. 3.10 и 3.11).

Попытка опровергнуть полученные данные была предпринята в 2004 году, когда в журнале American Journal of Respiratory Critical Care Medicine греческие ученые опубликовали данные о том, что инфузия МСТ/ЛСТ эмульсии вызывала явления перегрузки малого круга кровообращения у больных с ОРДС. Однако, данное исследование имело серьезный методологический недостаток. Авторы, как это указывалось в разделе «Материалы и методы», вводили внутривенно пациентам с ОРДС жировую эмульсию со скоростью 3,5 мг/кг/мин в течение часа, т.е. около 250 мг/мин или около 15 г в час.

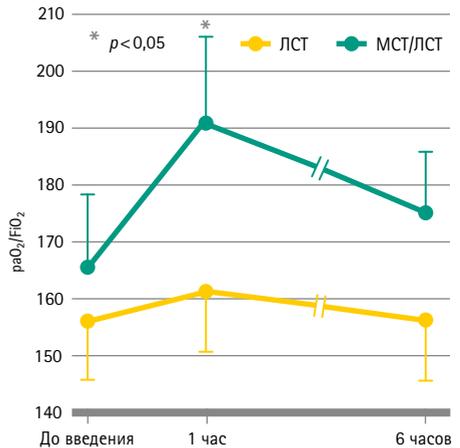


Рис. 3.10. Динамика коэффициента оксигенации (PaO_2/FiO_2) при введении жировых эмульсий типа ЛСТ и МСТ/ЛСТ у больных с СОЛП/ОРДС

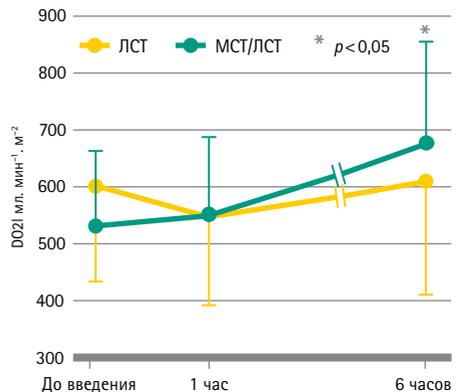


Рис. 3.11. Динамика показателя транспорта кислорода при введении жировых эмульсий типа ЛСТ и МСТ/ЛСТ у больных с ОРДС

Такой крайне высокий темп введения (в 1,5 раза выше верхней границы нормы) не только мог, но и должен был вызвать классический вариант жировой перегрузки⁴⁸. К сожалению, авторы не учли, что в европейских и северо-американских рекомендациях максимальный предел скорости инфузии жировой эмульсии ограничивается в Европе уровнем 0,15 г/кг/ч, а в США 0,11 г/кг/ч⁴⁹.

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

Таблица 3.2.

Рекомендуемые дозировки жировых эмульсий и предел скорости утилизации у взрослых и новорожденных

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

Можно было бы и далее представлять результаты исследований, сравнивающих эффективность и безопасность I и II поколений жировых эмульсий. Объем таких исследований достаточно большой, поэтому мы свели данные наиболее значимых работ в табл. 3.3.

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

Так, в рекомендациях Германского общества клинического питания (глава 6, страница 68) указывается: «У больных в критических состояниях введение **чистых соевых эмульсий** более не рекомендуется различными авторами»⁵⁰, а в Национальных рекомендациях по лечению сепсиса целый абзац уделен выбору типа и состава жировой эмульсии: «У пациентов с тяжелым сепсисом или септических шоком 30–50% небелковых калорий следует вводить за счет липидов. Для этого могут использоваться жировые эмульсии, представляющие собой смесь ЛСТ и МСТ, ЛСТ и оливкового масла, МСТ ± оливковое масло и рыбий жир, **но не чистые ЛСТ-эмульсии**»⁵¹.

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

Таблица 3.3

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

Исследование	Критерии оценки
<i>Grau T et al.</i> , 2003 Больные с опухолями ЖКТ	При инфузии ЛСТ/МСТ статистически достоверно меньше послеоперационных инфекционных осложнений и ниже показатели послеоперационной смертности
<i>Smirniotis V et al.</i> , 1998 Септические больные с РДСВ	ЛСТ эмульсии увеличивали среднее давление в легочной артерии ($37 \pm 6\%$ мм рт. ст. против $25 \pm 5\%$) и снижали коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 (180 ± 35), в отличие от ЛСТ/МСТ эмульсий (240 ± 30)
<i>Donnell SC, et al.</i> , 2002 Дети после плановых оперативных вмешательств	Дети получали полное парентеральное питание. Определяли потребление кислорода при дыхании методом непрямой калориметрии и азотистые потери методом Кьелдаля. Внутривенно жировые эмульсии вводились в дозе 4 г/кг/день. Скорость окисления жира была выше у пациентов, получающих МСТ/ЛСТ, в сравнении с пациентами, получающими только ЛСТ эмульсии
<i>Kuse ER et al.</i> , 2002 Больные после трансплантации печени	Восстановление РЭС системы печени происходило при парентеральном питании только МСТ/ЛСТ жировыми эмульсиями
<i>Garnacho-Montero J et al.</i> , 2002 Больные с тяжелым сепсисом	Применение ЛСТ/МСТ эмульсий по сравнению с ЛСТ эмульсиями способствует увеличению уровня ретинол-связывающего белка и снижению азотистых потерь. Также МСТ/ЛСТ достоверно снижают относительный риск летального исхода
<i>Lai H et al.</i> , 2000 Дети после плановых оперативных вмешательств	Среднецепочечные триглицериды (МСТ) быстрее утилизируются и вызывают меньшее образование CO_2 , а также улучшают иммунный ответ и не компрометируют дыхательную систему. МСТ способствуют снижению уровня АСТ, прямого билирубина, улучшают азотистый баланс по сравнению с ЛСТ эмульсиями
<i>Fiaccadori E et al.</i> , 1997 Кардиохирургия – операции на открытом сердце	Введение ЛСТ эмульсии снижало сердечный выброс, PaO_2 , повышало среднее давление в легочной артерии и сосудистое сопротивление. При введении МСТ/ЛСТ эмульсии показатели сердечно-легочной гемодинамики никак не изменялись по сравнению с исходными данными
<i>Venus B et al.</i> , 1988 Больные с тяжелым сепсисом	Intralipid достоверно снижал артериальную оксигенацию, увеличивал давление в легочной артерии
<i>Wolfram G.</i> , 1994 Хирургическая гастроэнтерология	МСТ/ЛСТ эмульсии имеют лучшую растворимость, быстрее расщепляются липазами и утилизируются тканями, следовательно, выработка энергии происходит интенсивнее
<i>Adolph M.</i> , 2001 Больные с СВР (SIRS) и сепсисом	МСТ/ЛСТ имеют выраженные преимущества у больных с СВР (СВР-SIRS) и сепсисом, снижают нагрузку на печень и РЭС, а также уменьшают выброс иммуносупрессивных простагландинов
<i>Faucher M, MD, et al.</i> , 2003 Пациенты с СОЛП/РДСВ	Настоящая работа демонстрирует, что у пациентов с РДСВ МСТ/ЛСТ достоверно повышают коэффициент оксигенации PaO_2/FiO_2 и индекс доставки кислорода, в отличие от ЛСТ эмульсий

Литература к таблице

- Grau T, Ruiz de Adana JC, Zubillaga S, Fuerte S, Giron C* / Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients; effect of infectious morbidity and mortality // *Nutr Hosp.* 2003 May-Jun; 18(3):159–166.
- Smirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J, Arkadopoulos N, Vassiliou P, Datsis A, Kourias E* / Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange // *Intensive Care Med.* 1998 Oct; 24(10):1029–1033.
- Donnell SC, Lloyd DA, Eaton S, Pierra A* / The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery // *J Pediatr.* 2002 Nov; 141(5):689–694.
- Kuse ER, Kotzerke J, Muller S, Nashan B, Luck R, Jaeger K* / Hepatic reticuloendothelial function during parenteral nutrition including an MCT/LCT or LCT emulsion after liver transplantation – a double-blind study // *Transp Int.* 2002 Jun; 15(6):272–277.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Garmendia JL, Jimenez-Jimenez LM, Garnacho-Montero MC, Barreiro-Almadovar A* / Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients // *Nutrition.* 2002 Feb; 18(2):134–138.
- Lai H, Chen W* / Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients // *Nutrition.* 2000 Jun; 16(6):401–406.
- Fiaccadori E et al.* Hemodynamic and respiratory effects of medium-chain and long-chain triglyceride fat emulsions: a prospective, randomized study. *Riv Ital Nutr Parent Ent* 15 (1997) 6–14.
- Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA* / Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients // *Crit Care Med.* 1988 Jun; 16(6):587–590.
- Wolfram G.* The use of lipid infusions in postoperative nutrition. *Chirurgische Gastroenterologie* 1994; 10:173–176.
- Adolph M.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition-state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition* 2001, 20, supp.4, p.11–14.
- Faucher M, MD, Bregeon F, MD, Gannier M, MD, Thirion X, MD, Auffray J-P, MD, Papazian L, MD* / Cardiopulmonary Effects of lipid Emulsions in Patients with ARDS // *CHEST* 2003; 124:285–291.



Рис. 3.12. Принципиальная схема синтеза жирных кислот различных классов (Bistrian B. R., JPEN 27 (2003) p. 168–175)

Количество и вид полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в диете больного влияет на структуру клеточных мембран. Если потребляются жирные кислоты семейства $\omega-3$, то они будут частично замещать жирные кислоты семейства $\omega-6$ в мембранах почти всех клеток: эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток, моноцитов и лимфоцитов. Соотношение «жирные кислоты семейства $\omega-3$ / жирные кислоты семейства $\omega-6$ » в мембранах перечисленных клеток снижается. Кроме того, инфузия жирных кислот семейства $\omega-3$ у экспериментальных животных изменяет состав жирных кислот в различных органах в сторону увеличения доли жирных кислот, относящихся к семейству $\omega-3$: легочной паренхиме, ткани головного мозга, печени, селезенке, слизистой кишечника и мышцах. В результате из фосфолипидов клеточных мембран вместо арахидоновой кислоты ($\omega-6$) будет высвобождаться эйкозапентаеновая кислота ($\omega-3$), а также будут синтезироваться медиаторы липидной природы с различной биологической активностью. Единственное **отличие арахидоновой кислоты от эйкозапентаеновой** заключается в наличии у последней одной дополнительной двойной связи. Поэтому обе эти жирные кислоты конкурируют за одни и те же ферментные системы, которые превращают их в медиаторы липидной природы с различной структурой и метаболической активностью. Эйкозапентаеновая кислота метаболизируется ферментом циклооксигеназой с образованием 3-й серии простагландинов и тромбоксанов и 5-липоксигеназой до 5-й серии лейкотриенов (лейкотриены B_5 , C_5 , D_5 , E_5). Арахидоновая кислота метаболизируется теми же ферментами с образованием 2 серий простагландинов и тромбоксанов и 4 серий лейкотриенов.

Изменение соотношения $\omega-3$ и $\omega-6$ жирных кислот может приводить к нормализации соотношения про- и противовоспалительных эйкозаноидов — продуктов жирных кислот — таких как лейкотриены, простагландины и тромбоксаны.



Рис. 3.13. Принципиальная схема синтеза эйкозаноидов



Рис. 3.14. Функциональные эффекты различных серий эйкозаноидов⁵³

Эйкозаноиды вызывают целый ряд важных для гомеостаза эффектов, таких как: активизация процессов воспаления, вазоконстрикция, бронхоконстрикция, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов к поверхности эндотелия. Необходимо помнить и об участии определенных эйкозаноидов в реализации такого важнейшего патофизиологического механизма СВР, как повышение проницаемости сосудистой стенки. Считается, что баланс между ω-3 и ω-6 жирными кислотами обеспечивает защиту организма от возможных органных дисфункций. Например, у пациентов, перенесших пересадку почки, пероральный прием препаратов рыбьего жира (ω-3) в течение года привел к достоверному увеличению показателей клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока по сравнению с пациентами контрольной группы⁵⁴.

Многоцентровое исследование GISSI показало, что прием обогащенного ω-3 рыбьего жира снизил риск внезапной смерти у 45% больных с инфарктом миокарда в анамнезе⁵⁵.

Системная воспалительная реакция (СВР) представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительных процессов в системе эндотелиоцитов, а, следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение. СВР является следствием грубой нейроэндокринной и гуморальной дисрегуляции, сопровождающейся



Рис. 3.15. Схема патогенеза системной воспалительной реакции по R. Bone, 1996

системным эндотелиозом и неизбежно приводит к формированию трех основных патофизиологических синдромов:

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

Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что включение в диету ω -3 жирных кислот рыбьего жира существенно подавляет выброс в системный кровоток провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8⁵⁷.

Первые результаты введения в состав парентерального питания жировых эмульсий на основе рыбьего жира, в первую очередь у хирургических больных, позволили утверждать о наличии иммуномодулирующего эффекта в виде увеличения сывороточной фракции лейкотриенов 5-й серии, повышения интерлейкина-6 и сохранения экспрессии HLA-DR на моноцитах^{58, 59} (таблица 3.4). Также было отмечено влияние новых схем парентерального питания на длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре^{60, 61}. По мере разработки третьего поколения жировых эмульсий оптимальной была признана комбинация MCT, LCT и ω -3 жирных кислот. Поэтому в ряде работ можно встретиться с новым термином, обозначающим третье поколение липидных эмульсий как «сбалансированные» жировые эмульсии.

Таблица 3.4

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

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

Как работают ω -3 жирные кислоты?

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

- 1. Инкорпорация ω -3 ПНЖК в клеточные мембраны.** Проникновение ω -3 ЖК в мембраны приводит к повышению так называемой «текучести» клеточных и митохондриальных мембран, что оказывает воздействие на структуру и функцию рецепторов, транспортных систем, ферментов и связанных с ними ионных каналов.
- 2. Редукция синтеза провоспалительных эйкозаноидов.** Под воздействием различных экзогенных стимулов ω -3 ЖК высвобождаются из клеточной мембраны по пути фосфолипазы A2 и используются для синтеза противовоспалительных эйкозаноидов-тромбоксанов, лейкотриенов и простагландинов.
- 3. Подавление продукции провоспалительных цитокинов.** Высвобождение ω -3 ЖК может ингибировать транскрипцию провоспалительных цитокинов, поскольку они активируют систему рецепторов пролиферации пероксисом (PPARs), которая подавляет основной регулятор синтеза цитокинов — нуклеарный фактор каппа (NF- κ B).
- 4. Частичная дезорганизация внутриклеточных «липидных мостиков».** В связи с высокой степенью ненасыщенности, ω -3 ЖК, внедряясь в клеточные мембраны, вызывают частичную дезорганизацию «липидных мостиков», особых внутриклеточных структур, которые служат платформами для агрегации различных иммунных рецепторов, связанных с процессами активации и клеточной пролиферации. За счет этого механизма происходит снижение продукции и воздействия связанных с ними сигнальных протеинов.
- 5. Продукция резолвинов серии E и D.** В ходе разрешения воспалительной реакции эйкозапентаеновая кислота является субстратом для синтеза резолвинов серии E (RvE), а докозагексаеновая — для резолвинов D серии (RvD). RvE и RvD являются молекулами, подавляющими активацию и миграцию полиморфноядерных лейкоцитов, что способствует предотвращению прогрессирования воспалительного процесса и тканевого повреждения⁷².

Экспериментальные и клинические исследования по использованию ЖЭ, обогащенных ω -3 ЖК

Введение сбалансированных жировых эмульсий, обогащенных ω -3 жирными кислотами, животным, у которых был смоделирован эндотоксинальный шок, приводило к существенному подавлению процессов бактериальной транслокации из кишечника в мезентериальные лимфоузлы и паренхиму печени⁶³.

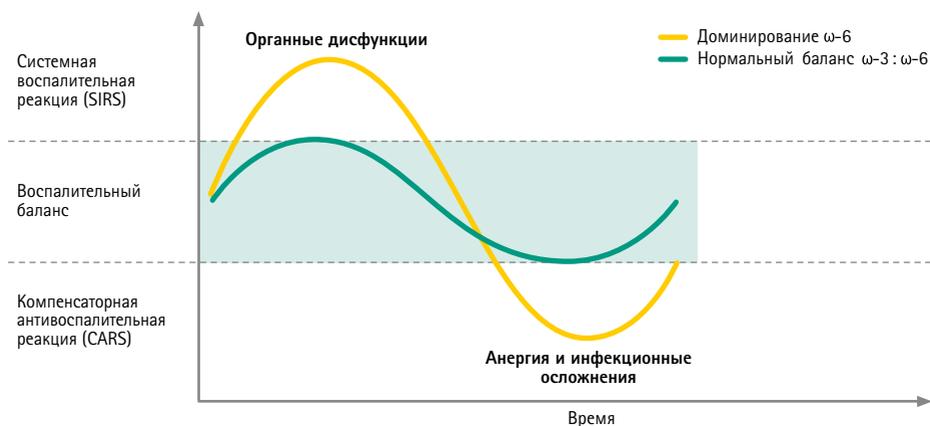


Рис. 3.16. Представление о воспалительном гомеостазе при критических состояниях (Griminger F et al., Clinical Nutrition 21 (2002) 23-29, supplement 2)

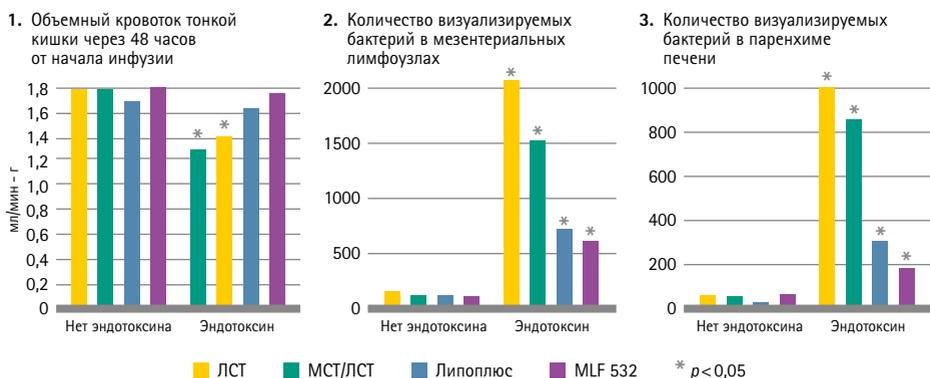


Рис. 3.17. Изменение показателей кишечной перфузии и бактериальной транслокации после введения Липоплюса экспериментальным животным

Клиническое применение трансфузии ω -3 ЖЭ сопровождалось достоверным увеличением концентраций противовоспалительных лейкотриенов (B5) на 6 и 8 сутки проведения парентерального питания в послеоперационном периоде⁶⁴.

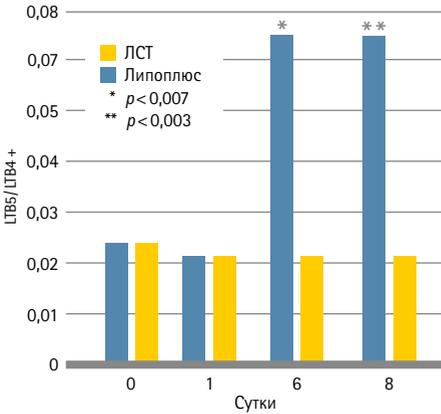


Рис. 3.18. Изменение сывороточных уровней лейкотриенов при проведении парентерального питания с включением Липоплюса у хирургических больных

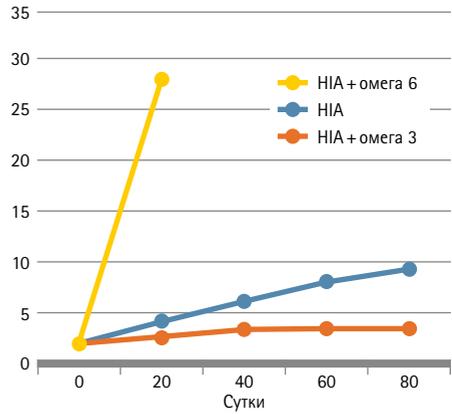


Рис. 3.19. Изменение капиллярной проницаемости на фоне введения эндотоксина (HIA) вместе с ω-3 или ω-6 жирными кислотами⁶⁷

Влияние ω-3 ЖЭ на систему предшественников медиаторов СВР, по-видимому, может оказывать также влияние на течение СВР и сепсиса. Так, в исследовании К. Мауер с соавторами были приведены данные о снижении выраженности синдрома «капиллярной утечки» на модели острого легочного повреждения на фоне введения эндотоксина у экспериментальных животных. Добавление 100 нмоль/л арахидоновой кислоты (ω-6) усиливало выраженность легочного повреждения. Напротив, введение ω-3 ЖК рыбьего жира снижало сосудистую проницаемость (рис. 3.19).

У 23 пациентов после операции по поводу протезирования брюшной аорты, в результате использования в программе парентерального питания в течение 4 суток после операции ω-3 обогащенной жировой эмульсии по сравнению со стандартной, были обнаружены тенденции к снижению частоты эпизодов гипертермии, сокращению койко-дня в ОРИТ и в целом в стационаре⁶⁵.

Опубликованные в феврале 2007 года результаты многоцентрового исследования по применению обогащенной ω-3 жировой эмульсии, проведенные у **256 хирургических больных после абдоминальных вмешательств**, продемонстрировали достоверное снижение длительности пребывания в стационаре (22 в группе ЛСТ эмульсии и 17 суток в группе Липоплюс, $p < 0,007$), что также сопровождалось увеличением концентрации противовоспалительных эйкозаноидов в группе больных, получавших жировую эмульсию третьего поколения⁶⁶.

Одной из клинических групп пациентов, где исследовались возможности сбалансированных ЖЭ 3 генерации, были больные с ОРДС. В 2006 году на кон-

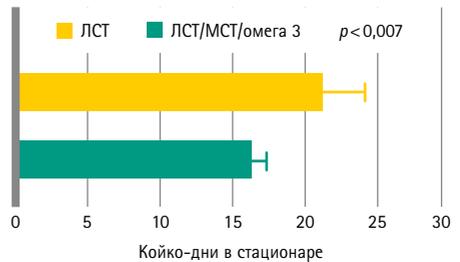


Рис. 3.20. Сокращение длительности пребывания в стационаре после хирургических вмешательств при включении в программу парентерального питания жировой эмульсии, обогащенной ω-3 жирными кислотами

грессе ESPEN группа испанских авторов под руководством Mercè Planas впервые продемонстрировала данные о существенном изменении сывороточных уровней тромбосана В2, лейкотриена В4 и простагландина 6 кето F1 (табл. 3.5)⁷³.

Таблица 3.5.

Изменение концентрацииэйкозаноидов на фоне инфузии жировых эмульсий первого и третьего поколений

Тип жировой эмульсии	TXB2	LTB4	6 keto PGF1
МСТ/LCT/ ω -3	-22%	-55%	-29%
LCT	+95%	+49%	+51%

Позже, в 2011 году, эти данные были подтверждены в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании⁷⁴.

При проведении рандомизированного контролируемого исследования у больных ОРПТ с тяжелым сепсисом VM Barbosa с соавторами выявили следующие результаты: сбалансированная ЖЭ (МСТ/LCT/ ω -3) нормализовала сывороточные уровни IL-6 и IL-10, также происходило улучшение некоторых показателей газообмена (коэффициента оксигенации — paO_2/FiO_2) у больных с ОРДС, достоверно снизился койко-день в отделении реанимации⁷⁵.

В вышедшей в 2011 году в журнале американского общества клинического питания (ASPEN) статье турецких авторов были представлены результаты моноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования, где при анализе динамики сывороточных уровней интерлейкинов 1, 6, 10 и фактора некроза опухоли у больных с тяжелым сепсисом выявлен противовоспалительный эффект от применения обогащенной ω -3 жировой эмульсии⁷⁶.

Достаточно неожиданный результат от применения жировых эмульсий третьего поколения был получен у больных с тяжелым острым панкреонекрозом. В дизайне рандомизированного контролируемого исследования было доказано достоверное снижение частоты использования в комплексе интенсивной терапии методов заместительной почечной терапии⁷⁷.

Представленные Teodoro Grau в сентябре 2013 года на 35 Конгрессе ESPEN в Лейпциге результаты длившегося почти 6 лет мультицентрового проспективного рандомизированного исследования ICULIP внесли очень важный вклад в понимание клинической целесообразности включения жировых эмульсий, обогащенных ω -3 жирными кислотами, в программу парентерального питания пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии. В данной работе первично было включено более трех тысяч пациентов многопрофильных реанимаций. Основным клиническим эффектом, который удалось выявить в результате статистической обработки материала, стало существенное и достоверное снижение частоты нозокомиальных инфекций в группе больных, получавших формулу МСТ/LCT/ ω -3 (Липоплюс) — 21 и 37% соответственно (RR 1,77 IC 95 1,06–2,95), $p = 0,03$.

Российские ученые также внесли свой вклад в углубленное изучение возможностей парентерального питания с включением жировых эмульсий третьей генерации. Так, О.Г. Малкова с соавторами на базе клиники Свердловской областной клинической боль-

ницы № 1 и кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург) провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности жировой эмульсии третьего поколения (МСТ/ЛСТ/ ω -3-Липоплюс) у 75 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом. Данная работа позволила выявить ряд важных результатов. Так, к 7 суткам интенсивной терапии в группе МСТ/ЛСТ/ ω -3 тяжесть состояния по шкалам APACHE-II и SOFA была достоверно ниже по сравнению с группой МСТ/ЛСТ. Также на 5, 7 и 10 сутки интенсивной терапии сывороточные уровни оксида азота (NO), артериального лактата, а также ключевого провоспалительного медиатора интерлейкина-8 были достоверно ниже в группе, в которой в программе парентерального питания применяли МСТ/ЛСТ/ ω -3 жировую эмульсию. Принципиально важным результатом исследования стало обоснование благоприятного влияния ω -3 ЖК на показатели липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом. Так, в группе пациентов, получавших сбалансированные ЖЭ, к 7-м суткам терапии было выявлено достоверное повышение уровня холестерина (ХС) по сравнению с контрольной группой. Нужно отметить, что в обеих группах содержание ХС было значительно ниже нормальных величин и низкие концентрации ХС при тяжелом сепсисе достоверно были связаны с неблагоприятным клиническим исходом заболевания.

Анализ фракций β -ЛП показал снижение концентрации ЛПВП в 3–5 раз и ЛПНП более чем в 2 раза в обеих группах относительно нормальных показателей на всех этапах исследования. К 7-м суткам в группе с применением МСТ/ЛСТ/ ω -3 была выявлена достоверно более высокая сывороточная концентрация противовоспалительной фракции β -ЛП ЛПВП в сравнении с группой МСТ/ЛСТ ($p=0,010$). Причем в группе пациентов, получавших МСТ/ЛСТ, уровень ЛПВП достоверно снижался к 7-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0,018$), а в группе с использованием сбалансированных ЖЭ достоверного изменения этого показателя на фоне терапии не происходило (рис. 3.21).

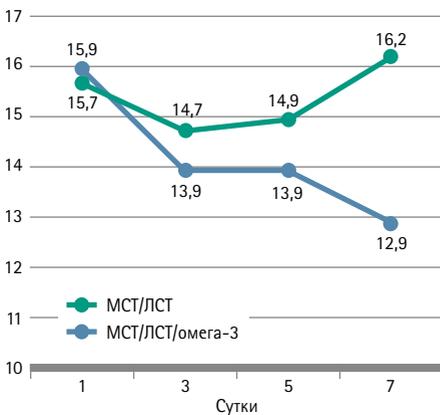


Рис. 3.21. Динамика тяжести состояния по шкале APACHE-II у больных с абдоминальным сепсисом на фоне инфузии жировых эмульсий второго (МСТ/ЛСТ) и третьего (МСТ/ЛСТ/ ω -3) поколения

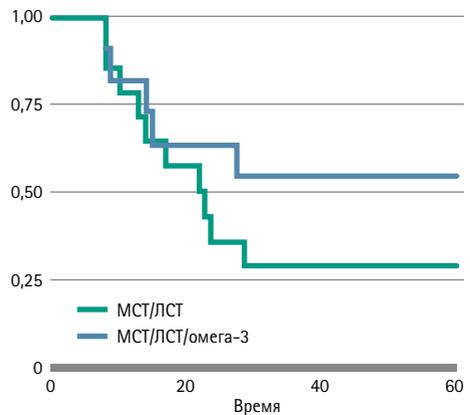


Рис. 3.22. Динамика выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреатитом (панкреонекрозом)

По сывороточной концентрации ТГ, которая находилась в пределах нормы, группы между собой не отличались. В обеих группах выявлена тенденция к повышению ТГ к 7-м суткам в сравнении с исходными данными. Содержание ЛПОНП было в пределах нормы в обеих группах.

Определенные группы больных с тяжелым абдоминальным сепсисом по-разному отвечали на введение ω -3 жирных кислот.

Впервые при проведении анализа клинических исходов основного заболевания было показано наличие выраженной тенденции к повышению выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреатитом (панкреонекрозом) в группе МСТ/ЛСТ/ ω -3 (рис. 3.22).

Что написано в рекомендациях?

Последние 5–7 лет характеризуются существенными изменениями в подходах к применению жировых эмульсий в клинической практике парентерального питания. Безусловно, определенный толчок был задан новой классификацией поколений жировых эмульсий в 2004 году. Начиная с этого времени практически все ведущие общества и объединения специалистов по клиническому питанию опубликовали рекомендации по данному разделу парентерального питания.

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

Последняя редакция рекомендаций Австрийского общества парентерального и энтерального питания за 2008–2010 года описывает несколько вариантов создания сбалансированной жировой эмульсии.

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

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

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

Даже в США, где в течение многих десятков лет в клинической практике были разрешены только чистые соевые эмульсии, произошел принципиальный пересмотр взглядов на сбалансированный и адекватный состав липидной эмульсии для парентерального питания. Так, в совместных рекомендациях Американского Общества Критической Медицины и Американского Общества Парентерального и Энтерального Питания (ASPEN) 2009 года, мнение экспертов сводится к достаточно жесткой формулировке — «...в первую неделю госпитализации в ОРИТ, когда требуется проведение парентерального питания и энтеральное питание невозможно, пациенту следует вводить парентеральные формулы без жировых эмульсий на основе соевого масла, так как они вызывают иммуносупрессию» (уровень Д).

(McClave SA et al. Guidelines for the provision and assessment of nutritional support therapy in the adult critically ill patient. JPEN, 2009, V 33, N 3, p. 277–316)

В то же время, вышедшая в апреле 2012 года в журнале ASPEN статья под названием «Позиция ASPEN: клиническая роль альтернативных жировых эмульсий» признает тот факт, что широко применяемые в Европе ЖЭ имеют преимущества перед чистыми соевыми ЖЭ: «...Очевидны преимущества в стабильности МСТ/ЛСТ жировых эмульсий перед традиционными соевыми жировыми эмульсиями».

(Vanek VW et al. ASPEN Position Paper: Clinical role of alternative intravenous fat emulsions. NCP, 2012, V 27, N 2, p. 150–192)

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

Во-первых, метаболизм жиров существенно меняется при критических состояниях, и учитывать это необходимо.

Во-вторых, различные поколения ЖЭ оказывают нередко противоположные фармакологические эффекты у больных с ССВО, тяжелым сепсисом и органными дисфункциями.

В-третьих, в некоторых случаях (ОРДС, сепсис, полиорганная недостаточность, политравма, панкреонекроз) необходимо оценивать не только энергетическую составляющую жировой эмульсии, но и потенциальное воздействие компонентов ЖЭ на функцию органов и гуморальную составляющую системной воспалительной реакции.

Заключение

Жировые эмульсии являются важнейшим компонентом парентерального питания. Реализацию программ полного и даже частичного парентерального питания без жировых эмульсий следует рассматривать как **неполноценную и несбалансированную**.

Парентеральное питание у взрослых и детей без включения жировых эмульсий должно быть аргументировано, в противном случае такой вариант нутритивной поддержки должен расцениваться как малоэффективный и необоснованный.

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

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

Литература

- ¹ «Biochemistry» *Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko and Lubert Stryer* (2002). W. H. Freeman and Co.
- ² *B. Alberts, et al.* (2004) «Essential Cell Biology, 2nd Edition.» Garland Science.
- ³ *E. P. Solomon, et al.* (2005) «Biology, 7th Edition.» Thomson, Brooks/Cole.
- ⁴ «Advanced Biology 2 — Principles and Applications.» C. J. Clegg and D. G. Mackean.
- ⁵ *Wang C, Harris WS, Chung M, et al.* n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements but not a-linolenic acid, benefit cardiovascular outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J. Clin Nutr* 2006;84:5–17.
- ⁶ *Richardson, A. J., and M. A. Ross.* 2000. «Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum.» *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* 63(1–2):1–9.
- ⁷ *Bell, J. G., et al.* 2004. «Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders.» *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* 71(4):201–204.
- ⁸ *Catherine H. MacLean, MD, PhD et al* (January 2006). «Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk». *Journal of the American Medical Association* 295(4):403–415.
- ⁹ *Calder PC* (2004). «n-3 fatty acids, inflammation, and immunity—relevance to postsurgical and critically ill patients». *LIPIDS* 39 (12): 1147–1161.
- ¹⁰ *Cunnane SC* (2003). «Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm?». *PROGRESS IN LIPID RESEARCH* 42(6):544–568.
- ¹¹ *Ивков В. Г., Берестовский Т. Н.* Липидный бислой биологических мембран. М., 1982.
- ¹² *B. Alberts, et al.* (2004) «Essential Cell Biology, 2nd Edition.» Garland Science.
- ¹³ *Костюченко А. Л., Канючевский А. В.* Современные возможности парентерального питания.

- 14 Cerra F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // *Surgery*.—1987.—Vol 101.—P.1–14.
- 15 Secor VH. Multiple organ dysfunction and failure.—Mosby Year Book: Second edition, 1996.—457 p.
- 16 Plank L, Connolly A, Hill G. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998;228:146–158.
- 17 Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, Odeon M, Bouletreau P, Beylot M. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2000;99(4):321–328.
- 18 AKE recommendations for enteral and parenteral nutrition in adults. Version 2008–2010. English Pocket Edition, p.143.
- 19 Mimi N. Tona, Chuchun Chang, Yvon A. Carpentier, Richard J. Deckelbaum. In vivo and in vitro properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides *Clinical Nutrition* (2005) 24, 492–501
- 20 M. Adolph. Lipid emulsions in total parenteral nutrition—state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition*, V 20, Supp 4, Oct 2001, p.11–14.
- 21 Vinnars Erik, Hammarqvist Folke 25th Arvid Wretling's Lecture—Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 955–962
- 22 Штатнов М. К. Парентеральное питание с применением жировых эмульсий, содержащих жирные кислоты со средней длиной молекулы в триглицеридах. Вестник интенсивной терапии, 2001 год, № 3–4.
- 23 Вретлинг А., Суджян А. Клиническое питание. М.: Медицина, 1990. 355 с.
- 24 Снеговой А. В. Жировые эмульсии в клинической практике. Вестник интенсивной терапии № 3, 2005 год.
- 25 Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with ω -3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997;42:191–19.
- 26 Oliveira T, Carpentier YA, Hansen I, Deckelbaum RJ. Triglyceride hydrolysis of soy vs fish oil LCT emulsions. *Clin Nutr* 1992;11(Suppl):44.
- 27 Hamberger L, Carpentier YA, Hansen I, Deckelbaum RJ. In vitro lipolysis of MCT and fish oil containing emulsions: evidence that longer chain fatty acids must be cleared as intact triglycerides in emulsion remnants. *Clin Nutr* 1996;15(Suppl):23.
- 28 Dupont I, Siderova VS, Vanweyenberg V et al. Incorporation of alpha-tocopherol in plasma lipoproteins during and after infusion of fish oil containing emulsions. *Clin Nutr* 1997;16 (Suppl 2):2.
- 29 Dupont IE. Peroxidation of lipid emulsions: effects of changes in fatty acid pattern and α -tocopherol content on the sensitivity to peroxidative damage. *Clin Nutr* 1999; 18(2): 113–116.
- 30 Nordenström J, Jarstrand C, Wiernick A: Decreased chemotaxis and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2416–2422.
- 31 Linseisen J, Hoffmann J, Lienhard S, Jauch K-W, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an omega-3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with α -tocopherol. *Clin Nutr* 2000;19(3):177–184.
- 32 Dupont I, Siderova VS, Vanweyenberg V et al. Incorporation of alpha-tocopherol in plasma lipoproteins during and after infusion of fish oil containing emulsions. *Clin Nutr* 1997; 16 (Suppl 2): 2 (Abstr).
- 33 Carpentier YA, Siderova VS, Richelle M, Deckelbaum RJ, Eggerickx D, Sultan F. Does the presence of fish oil in emulsion particles affect the elimination of MCT/LCT emulsion. *Clin Nutr* 1996;15(Suppl):2.
- 34 Wanten Geert JA, Calder Philip C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171–84.
- 35 Wicklmayr, K Rett, G Dietze, and H Mehnert Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Jan 1988;12:68–71.

- ³⁶ *Dennison AR, Ball M, Hands LJ, Crowe PJ, Watkins RM, and Kettlewell M.* Total parental nutrition using conventional and medium chain triglycerides: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Jan 1988;12:15–19.
- ³⁷ *Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K, Banholzer P, Dietze G, and Mehnert H.* Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, Nov 1991;15:601–603.
- ³⁸ *Löhlein D. et al.,* Beitr. Inf. klin. Ern. 20 (1989)156–164.
- ³⁹ *Lima L. A. M.* Neonatal parenteral nutrition with medium and long chain tryglycerids. *Fett i. d. par. Ern.* 4(1993)116–122.
- ⁴⁰ *Donnell SC. et al.* The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):689–9441.4.47.
- ⁴¹ *Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Garmendia JL, Jimenez-Jimenez LM, Garnacho-Montero MC, Barrero-Almodovar A.* Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition.* 2002 Feb;18(2):134–8.
- ⁴² *Gogos C. A. et al.,* Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 51 (1990) 119–122
- ⁴³ *D. L. Waitzberg et al.,* *Nutrition* 13 (1997) 128–132.
- ⁴⁴ *Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith A.* Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1988 Jun;16(6):587–90.
- ⁴⁵ *Venus B, Smith RA, C Patel and E Sandoval.* Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome *Chest* 1989, Vol 95, 1278–1281.
- ⁴⁶ *Smirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou.* Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1029–33.
- ⁴⁷ *Faucher M, Bregeon F, Gannier M, Thirion X et al.* Cardiopulmonary Effects of Lipid Emulsions in Patients With ARDS. *Chest.* 2003;124:285–291.
- ⁴⁸ *Lekka M, Liokatis S, Vasiliki N et al.* The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, Vol.169, pp.638–644.
- ⁴⁹ *Driscoll DF et al.* Clinical Nutrition:Parenteral Nutrition (Romboe, Rolandelli, Ed.2001, pp.35–39.50. DGEM–guidelines: lipid emulsions. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. 2006.
- ⁵¹ *Reinhart K. et al.* Diagnose and Therapie der Sepsis. *Anaesthesist* 2006, Suppl. 1, 55:S 43–56.
- ⁵² *Chambrier C, Lauerjat M, Bouletreau P.* Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 2006, Vol.21, N 4, 342–351.
- ⁵³ *Heller A.* *Zentrabl Chir* 125 (2000) 123–136.
- ⁵⁴ *Van der Heide JJH, Bilo HJM, Donker AJM, Wilmink JM, Tegzess AM.* Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporin-treated recipients of renal transplants *N Engl J Med* 329 (1993) 769–773
- ⁵⁵ *GISSI-Prevenzione Investigators* Dietary supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial *Lancet* 354 (1999) 447–455.
- ⁵⁶ *Bone RC.* Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.*— 1996.— Vol 125.— P. 680–687.
- ⁵⁷ *Calder PC.* Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients *Braz J Med Biol Res* 36 (2003) 433–446.
- ⁵⁸ *Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Sturm G, Peskar BM, Fürst P, and Puchstein C.* The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma *Metabolism* 45 (1996) 1208–1213.
- ⁵⁹ *Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H.* Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids *Br J Nutr* 87 (2002) suppl. 1, S89–S94.

- ⁶⁰ Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery *Clinical Nutrition* 23 (2004) 325–330.
- ⁶¹ Wan JMF, Teo TC, Babayan VK, and Blackburn GL. Invited comment: lipids and the development of immune dysfunction and infection *JPEN* 12 (1988) Supplement, 43S–52S.
- ⁶² Griminger F et al. *Clinical Nutrition* 21 (2002) 23–29, supplement 2.
- ⁶³ Pscheidl E, Schywalsky M, Tschakowsky K, and Böke-Pröls T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 28 (2000) 1489–1496.
- ⁶⁴ Köller M, Senkal M, Kemen M, König W, Zumbel V, and Muhr G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clinical Nutrition* 22,2003, 59–64.
- ⁶⁵ Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Koletzko BV, Gepert J, Corpataux JM, Cayeux MC, Chiole-ro RL. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2007 May 30; [Epub ahead of print].
- ⁶⁶ Matthias W. Wichmann, Paul Thul, Hans-Dieter Czarnetzki, Bart J. Morlion, Matthias Kemen, Karl-Walter Jauc. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; 35:700–706.
- ⁶⁷ 5th Physicians and Pharmacists Forum. Fish Oil—A Parenteral Perspective, ESPEN 2007.
- ⁶⁸ Fiaccadori E et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in critically ill patients with acute renal failure on total parenteral nutrition and renal replacement therapy. *Clinical Nutrition*, 2004, v.23, issue 4, p.848–849.
- ⁶⁹ Arborati M et al. Comparison of lipoperoxide and lipoperoxidability in parenteral fat emulsions in different triglyceride composition. *Clinical Nutrition* 16 (1997) 5, supplement 2.
- ⁷⁰ Алан Бахман. Искусственное питание. Москва, 2001, с. 189.
- ⁷¹ Bertevello P.L. et al. Partial Replacement of ω -6 Fatty Acids With Medium-Chain Triglycerides, but Not Olive Oil, Improves Colon Cytokine Response and Damage in Experimental Colitis. *JPEN* 2012 vol. 36 no. 4, 442–448.
- ⁷² Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *NCP*, V 24, N4, 2009, p.487–499.
- ⁷³ Planas M. Effect of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in patients with acute respiratory distress syndrome ARDS. *Clin Nutr.* 2007;2:7–8.
- ⁷⁴ Sabater J, Joan Ramon Masclans, Judit Sacanell, Pilar Chacon, Pilar Sabin, Mercè Planas. Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Nutr Metab(Lond)*.2011;8 (1):22.
- ⁷⁵ Barbosa VM, Miles EA, Cainau C, Lafuente E, Calder P. Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*, 2010, 14:R5.
- ⁷⁶ Sungurtekin H, Değirmenci S, Sungurtekin U, Oguz BE, Sabir N, Kaptanoglu B. Comparison of the effects of different intravenous fat emulsions in patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Nutr Clin Pract.* 2011 Dec;26(6):665–71.
- ⁷⁷ Wang X, Li W, Li N, Li J. ω -3 fatty acids supplemented parenteral nutrition decreases hyper-inflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN*, 2006, V 32, N3, p.226–241.

Глава 4. ЧТО ТАКОЕ АМИНОКИСЛОТЫ?

Известно, что белки состоят из больших молекул весом от 1 тыс. Дальтон до более чем 1 млн Дальтон. Они могут быть расщеплены с помощью гидролиза на простые элементы — **аминокислоты**, которые являются пластическим материалом для строительства новых белков. **Аминокислоты** состоят из карбоксильной (COOH) группы с кислотными свойствами и аминогруппы (NH₂) с основными свойствами. В биологических материалах обнаружено 20 **аминокислот**.

- | | | | |
|--------------|----------------|-----------------------|------------------------|
| 1. Аланин | 6. Пролин | 11. Лизин | 16. Серин |
| 2. Валин | 7. Триптофан | 12. Гистидин | 17. Аспарагиновая к-та |
| 3. Изолейцин | 8. Фенилаланин | 13. Цистеин | 18. Тирозин |
| 4. Лейцин | 9. Аргинин | 14. Глутаминовая к-та | 19. Аспарагин |
| 5. Метионин | 10. Теронин | 15. Глицин | 20. Глутамин |

В молекуле белка **аминокислоты** связаны друг с другом пептидной связью, в которой аминогруппа одной **аминокислоты** связывается с карбоксильной группой другой аминокислоты. Основной и наиболее важной функцией аминокислот является синтез пептидов и протеинов — 75% всего аминокислотного пула уходит именно на этот процесс. Выделяют два типа углеродного скелета аминокислот: глюкогенные и кетогенные аминокислоты.

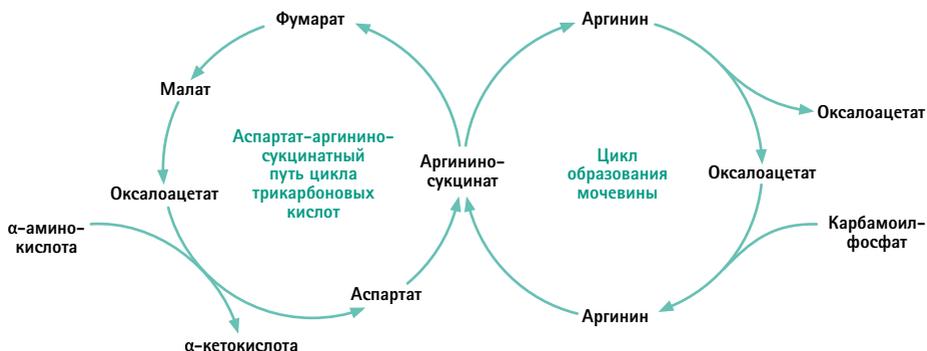


Рис. 4.1. «Велосипед» Кребса

Глюкогенные аминокислоты (аланин, цистеин, глицин, серин, аспарагин и аспарагиновая кислота, метионин, валин, аргинин, глутамин, глутаминовая кислота, гистидин, пролин) обладают структурой, которая может быть метаболически превращена в пируват или промежуточные метаболиты цикла Кребса. Эти аминокислоты могут также превращаться в глюкозу.

Кетогенные аминокислоты (лейцин, лизин) превращаются в процессе метаболизма в ацетил-КоА или ацетоацетил-КоА. Они также могут превращаться в глюкозу, но кроме этого — и в кетоновые тела и жирные кислоты.

Изолейцин, треонин, фенилаланин, тирозин и триптофан обладают свойствами и глюкогенных и кетогенных аминокислот.

Все 20 аминокислот в зависимости от особенностей углеродной решетки могут превращаться в 7 основных метаболитов.

- | | |
|--|--|
| 1. Пируват (<i>продукт как кето-, так и глюкогенных аминокислот</i>) | 4. Фумарат (<i>глюкогенные</i>) |
| 2. Альфа кетоглутарат (<i>глюкогенные</i>) | 5. Оксалоацетат (<i>глюкогенные</i>) |
| 3. Сукцинил-коэнзим А (<i>глюкогенные</i>) | 6. Ацетилкоэнзим А (<i>кетогенные</i>) |
| | 7. Ацетоацетат (<i>кетогенные</i>) |

После истощения запасов гликогена глюкогенные аминокислоты перенаправляются на синтез глюкозы, что является основной метаболической реакцией катаболического состояния, поскольку источником этих аминокислот становятся эндогенные белки скелетной мускулатуры и внутренних органов.

Ключевая роль аминокислот заключается в постоянном поддержании обмена и оборота протеинов. Так, период полужизни белков печени составляет около 10 суток. Т.е. в течение 10 суток все синтезированные печенью протеины подвергаются гидролизу до аминокислот и полностью замещаются. Интересно, что период полужизни плазменных белков составят около 10 суток, гемоглобина — 120 суток, мышечных белков — 180 суток, а инсулина — 7–10 минут.

Аминокислоты, в отличие от углеводов или жиров, не могут откладываться в депо. Поэтому при избыточном поступлении, например, при быстром внутривенном введении растворов аминокислот без источников энергии, они превращаются в мочевину или мочевую кислоту и выделяются почками.

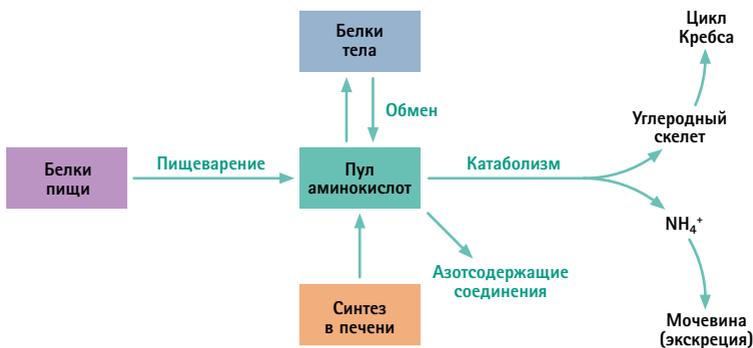


Рис. 4.2. Основные пути обмена аминокислот

Атомы азота углеродной решетки аминокислот либо экскретируются, либо используются в синтезе азотистых соединений. Выделяют три основные стадии катаболизма азотистых соединений: **стадия 1** — трансаминирование, **стадия 2** — дезаминирование, **стадия 3** — образование мочевины.

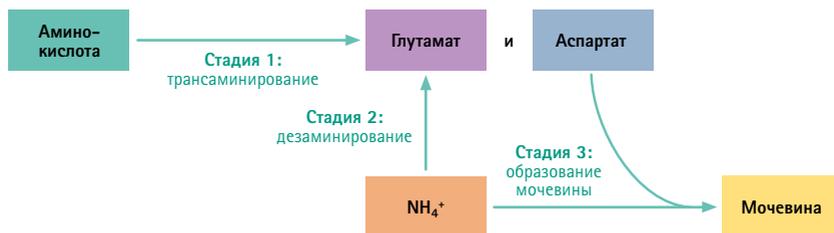


Рис. 4.3. Трансаминирование аминокислот

В организме белки образуются из аминокислот. Количество синтезируемого белка за сутки зависит от потребностей в нем организма, образования пищеварительных и других ферментов и прочих причин. Так, известно, что альбумин плазмы крови синтезируется со скоростью 10 г в сутки, а общее количество белка у человека массой тела 70 кг составляет 10 кг. При этом большая его часть находится в мышцах. Полученные с пищей белки подвергаются полному гидролизу в желудочно-кишечном тракте до аминокислот, которые всасываются и кровотоком распределяются в организме. Почти все клетки способны осуществлять биосинтез белков. Построение пептидной цепи происходит путем трансляции на рибосоме. Общая схема метаболизма построена на двух основных процессах. Это анаболизм, когда преобладают процессы синтеза, и катаболизм, когда преобладают процессы распада. Наиболее известным гормоном, активирующим анаболизм, является инсулин. В противоположность этому адреналин, кортизол, глюкагон усиливают катаболизм. Сегодня доказано, что определенные аминокислоты способны к специфической фармакодинамике, т.е. обладают определенной тропностью (сродством) к определенным метаболическим звеньям.

Так, **цистеин** — производное для синтеза глутамина, регулирует синтез глутатиона, активного внутриклеточного антиоксиданта, защищающего печень в норме и особенно при ее патологии.

Таурин является метаболитом цистеина. Стабилизирует мембранный потенциал, участвует в передаче нервного импульса и регуляции обмена желчных кислот.

Фенилаланин — источник тирозина, который является предшественником синтеза катехоламинов, гормонов щитовидной железы, меланина. **Триптофан** — предшественник НАД и НАДН.

Лизин и **серин** — особенно необходимы для синтеза белка. **Пролин** — компонент коллагена.

Гистидин — является нейромедиатором.

Аргинин — может улучшать иммунный статус, способствовать заживлению ран.

Глутаминовая кислота — фактор для синтеза транмиттеров.

Аланин — наиболее расходуемый субстрат для процесса глюконеогенеза.

Аспарагиновая кислота — основа пириимидина, входящего в состав нуклеиновых кислот.

Как вводить аминокислоты парентерально?

Все коммерчески доступные аминокислотные растворы для парентерального питания в обязательном порядке содержат восемь незаменимых аминокислот (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин) в коридоре концентраций от 38 до 57%. Соответственно, содержание заменимых аминокислот колеблется в диапазоне 38–57%. Аланин, гистидин, аргинин, глицин, серин и тирозин добавляют практически во все растворы. Напротив, включение глутамата и аспартата зависит от предпочтений и особенностей технологии производителя.

Современным стандартом является применение только растворов кристаллических аминокислот. Гидролизаты белков (гидролизат казеина, Инфузамин) в настоящее время исключены из клинической практики парентерального питания.

Современные требования к растворам кристаллических аминокислот

- Бесцветные и прозрачные.
- Содержат все заменимые и незаменимые аминокислоты.
- У взрослых рабочая концентрация составляет 10–15%, у детей до 3 лет — 6%.
- Высокая биологическая ценность определяется соотношениями: незаменимые аминокислоты / заменимые аминокислоты — ближе к 1, незаменимые аминокислоты / общий азот — ближе к 3, лейцин / изолейцин — около 1,6 и более.
- Ранее в растворы аминокислот включали альтернативные источники углеводов — сорбит или ксилит. Однако, в последнее время ряд европейских стран (Германия, Австрия и др.) категорически не рекомендуют использование сорбита или ксилита у взрослых и детей в связи с зарегистрированными случаями острого некроза печени и развития острой печеночной недостаточности после внутривенного применения подобных растворов¹.
- Указанное на этикетке количество азота, всех аминокислот, осмолярности раствора.

Минимальная потребность больного со стабильным уровнем обмена веществ и отсутствием органических дисфункций, получающего парентеральное питание, составляет 0,8–1 г/кг/сутки. В зависимости от тяжести состояния доза аминокислот в парентеральном питании может быть увеличена до 1,5–2 г/кг/сутки. Для обеспечения адекватной утилизации вводимых внутривенно аминокислот на каждый грамм азота аминокислот необходимо ввести 130–150 ккал за счет растворов глюкозы и жировой эмульсии или на каждый грамм сухого вещества аминокислот — 21–27 небелковых

килокалорий. В условиях критического состояния соотношение азот : небелковые калории может быть снижено до 1:100–120.

Принципиально важна скорость введения раствора аминокислот — она не должна превышать 0,1 г/кг/час. В противном случае большая часть аминокислот подвергается деградации до мочевины и мочевой кислоты и выводится из организма больного с мочой. Регулярное длительное нарушение режима инфузии аминокислотных растворов может привести к развитию нефролитоаза.

Как рассчитать соотношение аминокислот и источников энергии в программе парентерального питания?

Простой клинический пример. Больному отделения реанимации и интенсивной терапии после оперативного вмешательства на желудке и двенадцатиперстной кишке показано дополнительное парентеральное питание, т.к. объем усвоения энтерального питания неадекватный. Лечащий врач назначает в качестве источника пластического материала Аминоплазмаль Е 10% — 500 мл. Для того, чтобы 50 грамм аминокислот (или 8 грамм азота), содержащиеся в 500 мл 10% раствора, были утилизированы, необходимо на каждый грамм азота ввести не менее 120–130 килокалорий за счет растворов 20% глюкозы и 20% жировой эмульсии. Получается, что для метаболической реализации 50 граммов аминокислот необходимо ввести параллельно раствор 20% глюкозы — 800 мл (640 килокалорий) и 20% Липофундин или Липоплюс 250 мл (500 килокалорий).

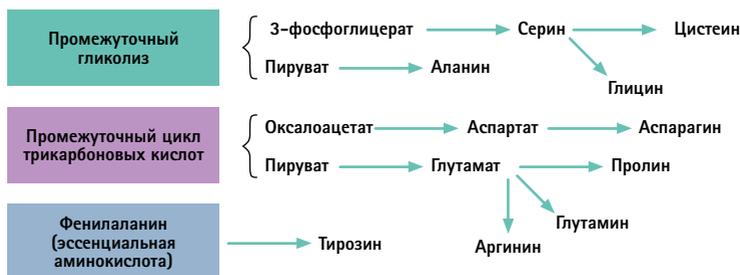


Рис. 4.4. Основные метаболические пути преобразования аминокислот

Каковы особенности введения аминокислот при печеночной недостаточности?

Растворы аминокислот для больных с печеночной дисфункцией/недостаточностью имеют определенные особенности. Для больных с печеночной энцефалопатией различного генеза созданы аминокислотные растворы типа Гепа (Аминоплазмаль Гепа 10%, Аминостерил Гепа 8%, Гепасол Нео 8%). Основной особенностью этих

растворов является увеличенная концентрация аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) и существенно сниженная концентрация ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин). Такая модификация аминокислотной формулы позволяет, с одной стороны, обеспечить организм больного с печеночной недостаточностью источником полноценного белка, с другой — не усугубить явления печеночной энцефалопатии за счет низкой нагрузки такой аминокислотной формулы на орнитинный цикл образования мочевины, реализуемый клетками печени. Общая потребность в такого рода аминокислотах составляет 1,2–1,3 г/кг/сутки (ESPEN, 2009). Проведенный мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований по оценке клинической эффективности аминокислот типа Гепа подтвердил целесообразность применения данной формулы у пациентов с проявлениями печеночной энцефалопатии².

Что нужно учитывать при почечной недостаточности?

Последние клинические рекомендации по дозированию аминокислот у больных хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ, оперируют потребностью 1,2–1,5 г/кг/сутки. Во время 6 часовой процедуры гемодиализа потери могут составлять 18–25 г альбумина и 2,5 грамма аминокислот. При проведении перитонеального диализа потери еще больше — 18–60 грамм альбумина и 3–12 г аминокислот. Однако, во время сеанса продленной вено-венозной гемофильтрации только небольшое количество β_2 -микроглобулинов обнаруживается в эффлюенте, тем не менее суточные потери аминокислот достигают 10–20 г. Разработанные достаточно давно специализированные растворы аминокислот типа Нефро (Нефротект и др.) сегодня мало востребованы в первую очередь потому, что они нужны больным, не получающим адекватную заместительную почечную терапию. При сравнении применения стандартных и специализированных растворов аминокислот у больных с почечной недостаточностью не было обнаружено различия по показателям клинического исхода. Более того, было доказано, что для больных с острой почечной недостаточностью оптимально использовать стандартные растворы аминокислот.

Как правильно рассчитывать дозу аминокислот при проведении парентерального питания у детей?

Не так давно были опубликованы клинические рекомендации по парентеральному питанию в педиатрической практике. У детей в критических состояниях доза вводимых в программе парентерального питания аминокислот зависит в первую очередь от возраста ребенка и составляет:

- для детей от 0 до 2 лет: 2–3 г/кг/сутки,
- от 2 до 13 лет: 1,5–2 г/кг/сутки,
- от 13 до 18 лет: 1,5 г/кг/сутки^{3,4}.

Есть ли специфические режимы дозирования аминокислот?

Новая технология введения аминокислот и парентерального питания построена на принципе медленного постепенного нарастания дозировок макронутриентов и такого же медленного снижения скорости введения в конце процедуры. Так называемый «режим ускорения и замедления» (Ramp&Taper) особенно актуален у больных, получающих полное парентеральное питание. Возможность проведения инфузии в таком скоростном режиме на сегодняшний день имеется у целого ряда производителей инфузоматов и перфузоров. В частности, в автоматизированной инфузионной системе Спейс (Б. Браун) использование данного режима позволяет:

- при необходимости постепенно повышать скорость в начале инфузии (фаза «ускорения»), что способствует предупреждению развития гипергликемии в начале проведения полного парентерального питания;
- постепенное повышение скорости в начале инфузии (фаза «ускорения») является одним из важных способов профилактики развития такого опасного осложнения, как рефидинг-синдром;
- постепенное снижение скорости в конце инфузии (фаза «замедления») позволяет предупредить развитие гипогликемии после остановки ПП; снижение скорости на 50% происходит в течение первого часа и еще на 50% в течение следующего часа;
- при этом расчет ускорения и замедления происходит автоматически⁵.

Подробнее о введении парентерального питания с использованием инфузионных устройств см. гл. 17.

Зачем в растворы аминокислот добавляют таурин?

Таурин является условно незаменимой аминокислотой для недоношенных детей. Синтезируется таурин из своего предшественника цистеина. Именно поэтому таурин присутствует в большинстве формул растворов кристаллических аминокислот, созданных для парентерального питания новорожденных. Однако на сегодняшний день доказательства целесообразности добавления таурина в формулы для энтерального и парентерального питания достаточно разноречивы. Так, по данным Кохрановского отчета 2007 года, добавление таурина в энтеральное и парентеральное питание недоношенных не оказывало влияния на динамику роста, частоту осложнений и летальность⁶.

Напротив, в исследовании А. У. Спенсер с соавторами⁷ было показано, что добавление таурина в парентеральное питание может снижать частоту развития холестаза, связанного с парентеральным питанием у новорожденных.

Тем не менее, этот эффект не удалось воспроизвести при оценке эффективности парентерального добавления таурина у взрослых пациентов с синдромом короткой кишки⁸.

Литература

- ¹ AKE Recommendations, Viena, 2000, p.23.
- ² Freund HR, Hanani M. The metabolic role of branched-chain amino acids. *Nutrition*. 2002;18(3):287–288.
- ³ Koletzko B, Agostoni C, Ball P, et al. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41:S1–S87.14.
- ⁴ Mehta NM, Compher C. A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:260–276. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 34:366–377.
- ⁵ Nirula R, Yamada K, Waxman K. The effect of abrupt cessation of total parenteral nutrition on serum glucose: a randomized trial. *Am Surg*. 2000;66:866–869.
- ⁶ Verner A, Craig S, McGuire W. Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17:CD006072. [PubMed:17943882].
- ⁷ Spencer AU, Yu S, Tracy TF, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29:337–343. [PubMed: 16107596].
- ⁸ Schneider SM, Joly F, Gehrardt MF, et al. Taurine status and response to intravenous taurine supplementation in adults with short-bowel syndrome undergoing long-term parenteral nutrition: a pilot study. *Br J Nutr*. 2006; 96:365–370. [PubMed: 16923232].
- ⁹ Yarandi S, Zhao V, Hebbar G, Ziegler T. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 January; 14(1): 75–82.
- ¹⁰ Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009; 28:387–400.
- ¹¹ McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. 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.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:277–316. *Comprehensive American Clinical Practice Guidelines on enteral and parenteral nutrition support in ICU patients*. [PubMed: 19398613].
- ¹² Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med*. 2009; 361:1088–1097. [PubMed: 19741230].

Глава 5. ГЛУТАМИН В ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ

Глутамин является заменимой аминокислотой, но при критических состояниях он становится условно незаменимым. Глутамин не может быть введен в изолированном виде из-за его плохой растворимости, поэтому он не входит ни в одну из доступных смесей аминокислот, для этого используют дипептиды глутамина. В нашей стране зарегистрирован только дипептид аланин-глутамина. Здесь и далее по тексту под парентеральным глутамином мы будем понимать его дипептиды.

Существуют некоторые **теоретические** предпосылки применения **парентерального** глутамина¹:

- энергетический субстрат для быстроделящихся клеток (энтероциты, лимфоциты, макрофаги и так далее):
глутамин → глутамат → α-кетоглутарат → ЦТК → пируват → аланин → глюкоза;
- предшественник α-кетоглутарата (цикл Кребса);
- предшественник глюкозы (глюконеогенез);
- донор аминогруппы в синтезе других аминокислот (трансаминирование) (в макрофагах — глутамат → пролин!) и нуклеотидов;
- предшественник глутатиона (антиоксидант);
- активатор белков теплового шока (HSP-70) — регуляторов синтеза цитокинов (TNF, IL-6), внутриклеточных сигналов.

Суммируя положительные эффекты парентерального глутамина у пациентов в критических состояниях, получаем следующую картину:

- увеличено потребление глутамина иммунными клетками, энтероцитами, гепатоцитами;
- глутамин — регулятор многих процессов: апоптоза, свободно-радикального окисления, экспрессии провоспалительных цитокинов и так далее;
- глутамин — донор аминогруппы для синтеза аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований.

Поэтому представляется, что самое простое решение в данной ситуации — дать экзогенный глутамин парентерально.

Практическому врачу для того, чтобы понять, назначать или не назначать глутамин парентерально, следует иметь представление о биохимии глутамина, фармакокинетике его предшественников, взаимосвязи с другими макронутриентами и их взаимном влиянии.

Отражает ли низкая концентрация глутамина в плазме крови дефицит глутамина?

Прежде всего следует вспомнить, что основной запас глутамина находится в скелетных мышцах, и целью нормализации глутаминовой недостаточности может быть только восстановление его синтеза и концентрации в мышечной ткани!

Оказывается, что для оценки дефицита глутамина недостаточно иметь представление о его концентрации в плазме крови: «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)². Так, например, при **печеночной недостаточности** наблюдается высокая концентрация глутамина (нарушение утилизации), при **опухоли кишки** — низкая концентрация (повышенное потребление глутамина кишкой при кишечной дисфункции), а при **сепсисе** — немного сниженная концентрация глутамина (увеличение синтеза глутамина мышцами и потребления его печенью, снижение потребления глутамина кишкой)³⁻⁵.

Таким образом, при сепсисе баланс между повышенным синтезом и повышенным потреблением глутамина, а также нарушением его утилизации может сместить концентрацию глутамина в плазме крови в любую сторону!

Оказалось, что как высокие, так и низкие концентрации глутамина 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)!⁶ Более того, при сравнении исходного уровня глутамина при тяжелой травме оказалось, что его концентрация в первые сутки не влияет на летальность и выравнивается в динамике как у выживших, так и у умерших пациентов⁷.

Исследования **аминограммы** 8 аминокислот у пациентов в критических состояниях выявило, что у умерших пациентов уровень глутамина в плазме крови был выше, чем у выживших. **Основным предиктором летального исхода оказался не глутамин, а его предшественник — глутамат.** При зафиксированном минимуме глутамата в плазме крови в 22,6 мкмоль/л летальность составила 80,8%, если минимум глутамата был выше — «всего» 17,6%!⁸ При исследовании концентрации глутамина такой зависимости выявлено не было. Следует отметить, что глутамат (глутаминовая кислота) входит в состав современных сбалансированных растворов аминокислот, и коррекция его дефицита в плазме крови не вызывает затруднений и экономически более выгодна, чем использование дипептидов глутамина.

Можно ли увеличить концентрацию глутамина в мышцах при его парентеральном введении?

Оказываясь перед соблазном введения глутамина парентерально, следует вспомнить фармакокинетику вводимого парентерально глутамина⁹⁻¹¹:

- парентеральный глутамин приводит к увеличению глутамина в плазме крови **на время инфузии**;
- плазменная концентрация глутамина **немедленно падает при прекращении инфузии глутамина**;
- парентеральное введение глутамина **не приводит к увеличению количества глутамина в мышцах** и не влияет на его синтез.

Как связан метаболизм глутамина и других субстратов?

Основной запас глутамина находится в скелетных мышцах. Образование глутамина происходит в скелетных мышцах и печени посредством реакции трансминирования альфа-кетоглутарата (метаболит цикла Кребса) и аминокислот с разветвленной цепью (изолейцин, лейцин, валин), которые являются основными промоторами синтеза белка. **При дефиците этих субстратов образуется дефицит глутамина.**

Прежде чем детально рассмотреть необходимость применения парентерального глутамина, следует вспомнить основные **метаболические проблемы у пациентов в критических состояниях, которые приводят к дефициту глутамина**:

- инсулинорезистентность (см. главу «Глюкоза»);
- повышенный катаболизм белка;
- нарушение окисления макронутриентов;
- высокая концентрация свободных жирных кислот;
- повышенный основной обмен.

Взаимосвязь этих метаболических процессов и синтеза глутамина

1. Инсулинорезистентность (относительный недостаток инсулина) приводит к угнетению фермента пируватдегидрогеназы, в результате чего из пирувата не образуется ацетил-КоА, не «запускается» цикл Кребса, и, соответственно, блокируется синтез глутамина из альфа-кетоглутарата (рис. 5.1).

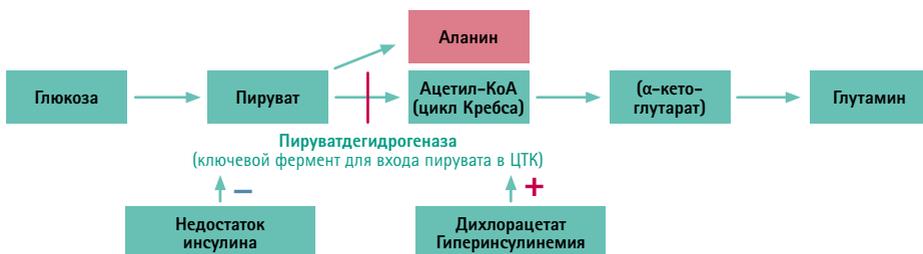


Рис. 5.1. Взаимосвязь инсулинорезистентности и синтеза глутамина

- Инсулинорезистентность** (относительный недостаток инсулина) приводит к синтезу аланина из пирувата (вместо ацетил-КоА), активируя глюконеогенез из аланина в печени. Аланин становится основным донором аминогрупп у пациентов в критических состояниях (рис. 5.1).
- Повышенный катаболизм белка** (за счет действия медиаторов воспаления, инсулинорезистентности, недостатка поступающего белка и так далее) приводит к распаду собственной мышечной ткани пациента, которая идет на синтез аланина, вступающего в глюконеогенез в печени (рис. 5.2).
- Нарушение окисления макронутриентов и повышение метаболических потребностей** приводит к глюконеогенезу и катаболизму белка и, соответственно, дефициту glutаминa.

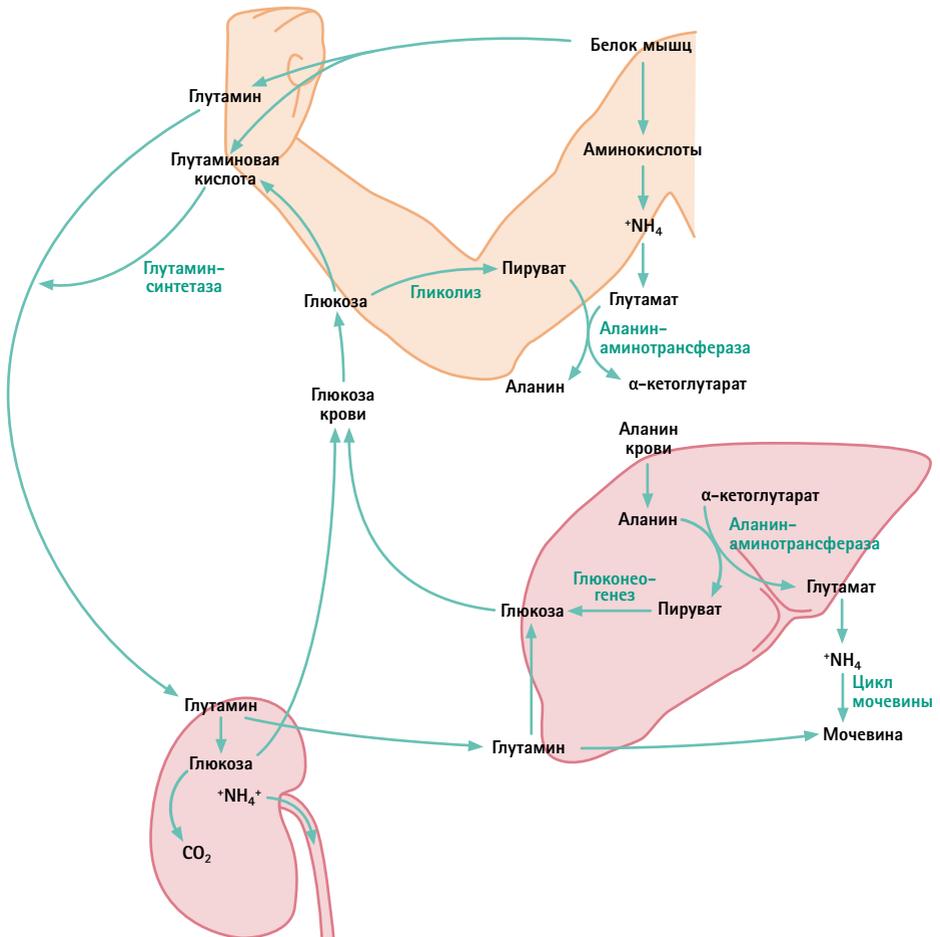


Рис. 5.2. Катаболизм мышц, глюконеогенез и синтез glutаминa

5. Высокая концентрация свободных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности (недостаток макронутриентов — одна из причин)

Возможные пути решения **метаболических проблем, приводящих к дефициту синтеза глутамина в мышцах:**

- предотвращение или уменьшение инсулинорезистентности (малоинвазивная хирургия, лапароскопическая техника оперативного лечения, углеводная нагрузка перед операцией — инфузия 20% глюкозы в ночь перед операцией, или 200–400 мл 12,5% углеводного напитка за 2 часа до операции, адекватная аналгезия в периоперационном периоде, эпидуральная анестезия (Th8–9), интраоперационная нормотермия, раннее энтеральное питание)^{12–15};
- обеспечение организма достаточным количеством глюкозы и достижение ее усвоения (адекватный темп инфузии, контроль гликемии)¹³;
- использование инфузии инсулина до достижения нормогликемии (жесткий контроль гликемии), которая приводит к уменьшению катаболизма белка скелетных мышц, активации пируватдегидрогеназы и угнетения глюконеогенеза, в результате чего образуется ацетил-КоА из пирувата и увеличивается синтез глутамина из альфа-кетоглутарата (рис. 5.3);
- обеспечение организма аминокислотами (белком), адекватными по количеству и качеству (достаточное количество глутамата (глутаминовой кислоты) и аминокислот с разветвленной цепью (BCAA));
- экзогенное введение альфа-кетоглутарата (орнитин-альфа-кетоглутарат зарегистрирован только во Франции).

Биохимия глутамина и клинические исследования

Исследования последних лет продемонстрировали положительный эффект жесткого контроля гликемии во влиянии на синтез белка и синтез глутамина. Показано, что чем выше уровень гликемии, тем выше катаболизм скелетных мышц¹⁶. **Достижение адекватного уровня глюкозы в крови стимулирует синтез белка в скелетных мышцах и увеличивает синтеза глутамина de novo**¹⁷. В хорошо спланированном клиническом исследовании, сравнивающим «жесткий» (6,6–7,7 ммоль/л) и «менее жесткий» (10–11,1 ммоль/л) контроль гликемии при помощи инфузии инсулина у пациентов отделений интенсивной терапии, продемонстрировано положительное влияние нормогликемии и инфузии инсулина на азотистый баланс и синтез преальбумина¹⁸.

Двойное слепое РКИ продемонстрировало, что введение орнитин-альфа-кетоглутарата (предшественника глутамина) по сравнению с введением эквивалентного количества белка привело к уменьшению времени заживления ран на 30 суток и уменьшению распада мышечной ткани¹⁹.

Введение сбалансированного раствора аминокислот, обогащенного глутаминовой кислотой (предшественник глутамина), способствовало увеличению concentra-

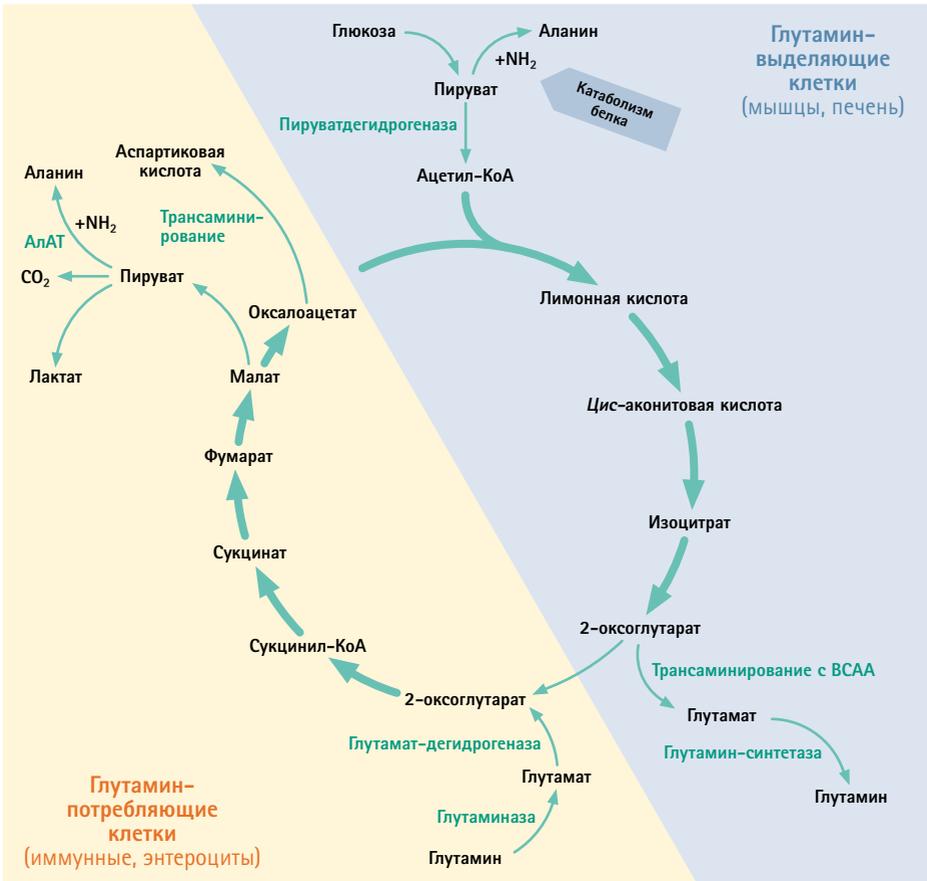


Рис. 5.3. Катаболизм мышц, глюконеогенез и синтез глутамина

ции глутамина в плазме крови (за счет увеличения его синтеза) и увеличению синтеза белка²⁰.

Исследования подтвердили гипотезу о регенерации глутамата при адекватном количестве вводимых аминокислот с разветвленной цепью (BCAA), то есть подтвердили необходимость обеспечения пациента адекватным количеством белка (рис. 5.4).

В исследованиях последних лет установлено, что количество вводимого белка является решающим для выживания пациентов в критических состояниях. В «нашумевшем» на весь мир исследовании Allingstrup et al. при увеличении количества введенного белка с 0,8 г/кг до 1,5 г/кг происходило увеличение кумулятивной 10-дневной выживаемости с 49 до 88% и 28-дневной выживаемости с 20 до 60%²¹.

В исследовании Weijs et al., использовавшем непрямую калориметрию и расчет белка для оценки метаболических потребностей пациента, показано, что только одновременное достижение целей по энергии (100% в соответствии с данными калориметрии)

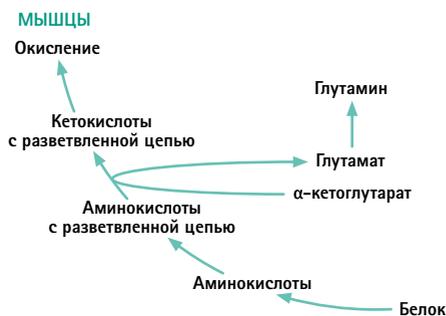


Рис. 5.4. Синтез глутамина при адекватном количестве введенного белка (аминокислот с разветвленной цепью)

и белку (1,3 г/кг/сут) приводило к снижению летальности. Достижение только лишь целевого количества белка или только целевого количества энергии не приводило к снижению летальности²².

В этих исследованиях (и многих других — см. главу про раннее или позднее парентеральное питание и добавочное парентеральное питание) использовалась стратегия добавочного парентерального питания, которая обретает еще больший смысл с позиции увеличения синтеза эндогенного глутамина.

Парентеральный глутамин в клинических исследованиях

Исходя из теоретических предпосылок пользы глутамина, дипептиды глутамина должны быть эффективны при выраженном катаболизме — тяжелой травме, ожогах, сепсисе, полиорганной недостаточности и так далее.

Небольшие рандомизированные исследования ($n = 100–140$), проведенные на рубеже XX–XXI веков, показали уменьшение летальности и количества осложнений при применении парентерального глутамина^{23–25}. Необходимо отметить, что в этих исследованиях, как правило, использовали полное парентеральное питание (в настоящее время используют редко), не было четкой стратегии выбора энергии и белка (использовали как «полуголод», так и «перекорм», недостаток или избыток белка), не были четко определены критерии инфекции, а часть исследований носила открытый характер.

Исследования по применению парентерального глутамина, опубликованные после 2010 года, отличает более четкая стратегия нутритивной поддержки: добавочное парентеральное питание (а не полное), унифицированный выбор энергии, макронутриентов и белка, основанный на исследованиях доказательной медицины, использование современных жировых эмульсий и сбалансированных растворов аминокислот, четкое следование протоколу, большое число включенных пациентов ($n = 800–1000$), в дизайне слепого исследования вводимого препарата и результатов исследования.

В исследованиях, в которых достигались адекватные цели по энергии и макронутриентам, **применение парентерального глутамин не приводило к уменьшению летальности и количества осложнений даже при развитии катаболизма тяжелой степени^{26–28}.**

Так, в РКИ Perez-Barcena et al. у пациентов с тяжелой травмой²⁶ не выявлено улучшения исходов или уменьшения числа осложнений при введении парентерального глутамин на фоне адекватного снабжения организма макронутриентами (белком в первую очередь) по сравнению только с адекватным снабжением энергией и макронутриентами.

Авторы многоцентрового РКИ SIGNET ($n = 502$) оценили эффект парентерального глутамин в дозе 20 г/сут у пациентов в критических состояниях на фоне адекватного снабже-

ния белком и макронутриентами по сравнению только с адекватным снабжением макро-нутриентами и белком и не получили различий по летальности и количеству осложнений²⁷.

Самое крупное РКИ, посвященное применению парентерального глутамина у пациентов в критических состояниях ($n = 1223$) — исследование REDOX — продемонстрировало, что комбинированное введение парентерального глутамина 0,35 г/кг и энтерального глутамина 30 г/сут (то есть выше рекомендованных доз) приводит к увеличению летальности у пациентов с полиорганной недостаточностью, что нашло отражение в рекомендациях Канадского общества клинического питания: «...следует с осторожностью использовать глутамин у пациентов в состоянии шока и СПОН ввиду возможного вреда, как продемонстрировали результаты исследования REDOX»²⁸.

В 2014 году противоречия данных исследований по применению глутамина у пациентов в критических состояниях подверглись одному из самых совершенных методов математического анализа — trial sequential analysis (TSA). Этот метод учитывает не только кумулятивное влияние фактора на исход (как мета-анализ), а как бы накладывает мета-анализ на кривую времени, позволяя оценить, как менялись результаты анализа с течением времени. По результатам TSA 22 рандомизированных контролируемых исследований по использованию глутамина у пациентов в критических состояниях, включившего 3344 пациента, установлено, что результаты более ранних исследований не могут дать заключение об эффективности глутамина, а в последние годы кривая вошла в зону «futility» («бесполезности») (рис. 5.5).

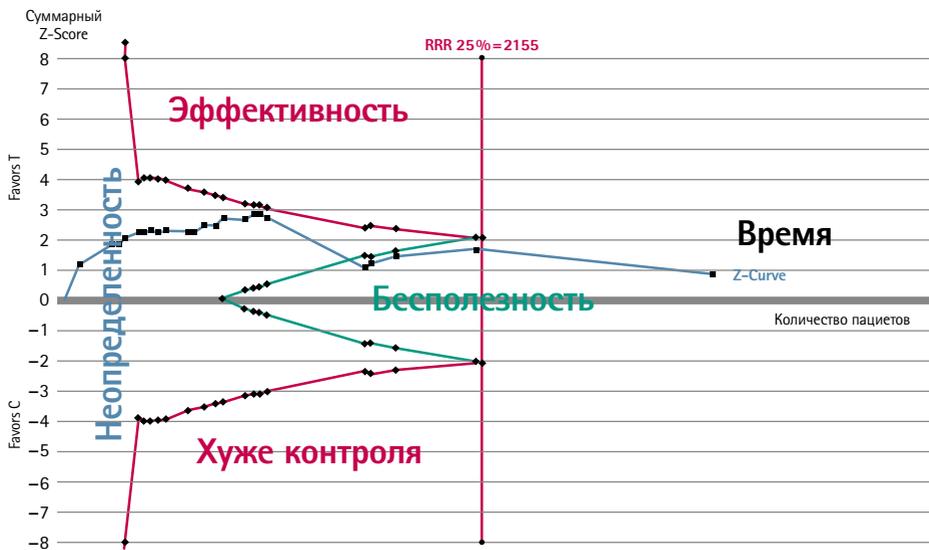


Рис. 5.5. Trial sequential analysis исследований по глутамину. Кривая отображает функцию зависимости результата анализа от времени (функция O'Brien-Fleming'a). Каждая точка кривой соответствует результату РКИ. Видны 4 зоны: выше верхней красной линии — зона эффективности («superiority») использования глутамина в критических состояниях, ниже нижней красной линии — зона вреда от глутамина («inferiority»), между красными линиями — зона неопределенности результата («inconclusive»), между зелеными линиями — зона бесполезности («futility»)

По-видимому, изменение стратегии нутритивной поддержки в последние годы во всем мире с уклоном на дополнительное парентеральное питание и обеспечение адекватным количеством энергии и белка, нивелировало потенциальную пользу от вводимого парентерально глутамин у пациентов в критических состояниях.

Следует провести новые, хорошо спланированные сравнительные исследования по этой проблеме.

На сегодняшний день согласованная международная позиция по применению парентерального глутамин следующая:

- «Основываясь на 9 исследованиях 1 уровня и 19 исследованиях 2 уровня, применение глутамин можно обсуждать при использовании парентерального питания. Мы жестко рекомендуем не использовать парентеральный глутамин при шоке и СПОН» (Critical Care Nutrition, 2013)³⁰.
- «Недостаточно доказательств эффекта от применения парентерального глутамин в хирургии» (ESPEN Рекомендации по ПП в хирургии 2009)³¹.
- «Следует обсуждать применение глутамин при остром панкреатите» (ESPEN Рекомендации по ПП при панкреатите 2009)³².
- Глутамин противопоказан при печеночной и почечной недостаточности.

Исходя из вышеизложенного, в ближайшем будущем мы наверняка увидим изменение рекомендаций по применению парентерального глутамин у пациентов в критических состояниях.

Литература

- ¹ Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008; 138: 2025S-2031S.
- ² Nicolas Deutz, Sir David Cuthbertson lecture, ESPEN Congress, 2007.
- ³ Deutz N et al. Interorgan ammonia and glutamine exchange during liver failure. *Advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease* 1996; vol 9: 87-99.
- ⁴ de Blaauw, Deutz NI et al. Glutamine depletion and increased gut permeability in non anorectic, non-weight-losing tumor-bearing rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 118-126.
- ⁵ Bruins N et al. Aspects of organ protein, amino acid and glucose metabolism in a porcine model of hyper metabolic sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 127-141.
- ⁶ Rodas PC et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clinical Science* 2012; 122:591-597.
- ⁷ Perez-Barcena J et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 539-547.
- ⁸ Hirose T et al. Altered balance of aminogram in pts with sepsis—the relation to mortality. *Clin Nutr* 2014 (33): 179-182.
- ⁹ Berg et al. *Amino Acids* 2005; 29: 221-226.
- ¹⁰ Tjäder Inga et al. Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU pts. *Intensive Care Med* 2004; 30(2): 266-275.
- ¹¹ Van Acker BA et al. Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:790-795.
- ¹² Thorell A et al. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(1): 69-78.

- ¹³ *Van den Berghe G et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359-1367.
- ¹⁴ *Ljungquist O.* Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology* 2009; 23: 401-409.
- ¹⁵ *Uchida I et al.* Effects of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988; 75(6): 557-562.
- ¹⁶ *Gore DC et al.* Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2438-2442.
- ¹⁷ *Biolo G et al.* Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008; 36: 1768-1775.
- ¹⁸ *Chien-Wei Hsu et al.* Moderate Glucose Control results in less negative nitrogen balances in medical ICU pts. *Crit Care* 2012, 16:R56.
- ¹⁹ *Coudray-Lucas C et al.* Ornithine α -ketoglutarate improves wound healing in severe burn pts: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. *Crit Care Med* 2000; 28: 1772-1776.
- ²⁰ *Berard MP et al.* Total parenteral nutrition enriched with arginine and glutamate generates glutamine and limits protein catabolism in surgical patients hospitalized in ICU. *Crit Care Med* 2000; 28: 3637-3644.
- ²¹ *Allingstrup MJ et al.* Provision of protein and energy in relation to measured requirements in ICU patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 462-8
- ²² *Weijs et al.* Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated ICU pts: a cohort study. *JPEN* 2012; 36(1):60-68
- ²³ *Goeters C et al.* Parenteral L-alanine-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill pts. *Crit Care Med* 2002; 30: 2032-7.
- ²⁴ *Dechelotte P et al.* L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill pts: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 598-604.
- ²⁵ *Grau T et al.* The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill pts. *Crit Care Med* 2011; 39(3): 1263-1268.
- ²⁶ *Perez-Barcena J et al.* A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 539-47
- ²⁷ *Andrews PJD et al.* for the SIGNET trials group. Randomized trial of glutamine, selenium, or both, to supplemental parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342: d1542
- ²⁸ *Heyland DK et al.* A RCT of glutamine and antioxidants in critically ill pts. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489-1497.
- ²⁹ *Maratea D et al.* Glutamine in critically ill patients: trial-sequential analysis. *Clin Nutr* 2014 (33): 735-736.
- ³⁰ criticalcarenutrition.com
- ³¹ *Braga M et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
- ³² *Gianotti L et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009; 28: 428-435.

Глава 6. МИКРОНУТРИЕНТЫ

Что такое микронутриенты и каковы потребности в них?

Микронутриенты — это биологически активные вещества, необходимые для эффективного протекания биохимических процессов, требующиеся организму в малых количествах (миллиграммах или микрограммах). Микронутриенты делятся на две группы: органические (витамины) и неорганические (микроэлементы). В мировой литературе существует определение физиологической потребности организма. В условиях патологического процесса потребность в различных микронутриентах существенно варьируется. Потребности в микронутриентах при парентеральном введении отражены в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Рекомендованные нормы потребностей в микроэлементах для взрослых

Микроэлемент	Перорально/энтерально	Парентерально
Медь	900 мкг	0,3–0,5 мг
Хром	19–50 лет: мужчины — 35 мкг, женщины — 25 мкг; >51 года: мужчины — 30 мкг, женщины — 20 мкг	1 мкг
Фтор	Мужчины — 4 мг, женщины — 3 мг	0,57–1,45 мг
Йод	150 мкг	10–130 мкг
Железо	19–50 лет: мужчины — 8 мг, женщины — 18 мг; >50 лет: 8 мг	1–1,95 мкг
Марганец	Мужчины — 2,4 мг, женщины — 1,8 мг	0,06–0,1 мг
Молибден	45 мкг	10–25 мкг
Селен	55 мкг	60–100 мкг
Цинк	Мужчины — 11 мг, женщины — 8 мг	2,5–5 мг
Кобальт	15 мкг	1,47 мкг

Вторая группа — микроэлементы. Потребности в них представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Ежедневные потребности в витаминах у взрослых людей

Витамин	Перорально/энтерально	Парентерально
Жирорастворимые		
Витамин А	Мужчины — 900 мкг (3000 МЕ), женщины — 700 мкг (2333 МЕ)	990 мкг (3300 МЕ)
Витамин D	Возраст 19–70 лет — 15 мкг (600 МЕ); Возраст >70 лет — 20 мкг (800 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)
Витамин Е	15 мг	10 мг
Витамин К	Мужчины — 120 мкг, женщины — 90 мкг	150 мкг
Водорастворимые		
Витамин В ₁	Мужчины — 1,2 мг, женщины — 1,1 мг	6 мг
Витамин В ₂	Мужчины — 1,3 мг, женщины — 1,1 мг	3,6 мг
Витамин В ₃	Мужчины — 16 мг, женщины — 14 мг	40 мг
Витамин В ₅	5 мг	15 мг
Витамин В ₆	Возраст 19–50 лет — 1,3 мг; Возраст >51 года: мужчины — 1,7 мг, женщины — 1,5 мг	6 мг
Витамин В ₁₂	2,4 мкг	5 мкг
Витамин С	Мужчины — 90 мг, женщины — 75 мг	200 мг
Фолиевая кислота	400 мкг	600 мкг
Биотин	30 мкг	60 мкг

Значение микронутриентов. Когда, кому и как давать, какие могут быть проблемы?

По своему значению для организма все микронутриенты могут быть разделены на следующие группы.

- **Кофакторы метаболизма.** Многие микронутриенты модулируют активность некоторых ферментов, интегрируясь в активные центры — так, например цинк является кофактором множества ферментных систем. А селен необходим в виде селеноцистеина для фермента глутатион пероксидазы.
- **Коэнзимы метаболизма.** Многие витамины или метаболиты витаминов необходимы в качестве активных участников биохимических реакций. Рибофлавин и ниацин входят в цепь транспорта электрона, а фолиевая кислота участвует в реакциях переноса метильной группы. Эти реакции исключительно важны в метаболизме макронутриентов, образовании энергии, синтезе белка, нуклеиновых кислот и других компонентов организма.
- **Управляющие факторы.** Цинк является незаменимой частью факторов контроля транскрипции, которые управляют экспрессией генов.

- **Структурные компоненты.** Некоторые элементы должны обеспечить возможность формирования пространственной структуры белковой молекулы.
- **Антиоксиданты.** Многие микронутриенты участвуют в системах антиоксидантной защиты от избыточного повреждения, как факторов внешнего воздействия, так и собственных окислительных систем. Они входят в антиоксидантные комплексы как целыми молекулами, такими как витамины А и Е, так и являясь частью антиоксидантных ферментных систем — супероксид дисмутаза (цинк/медь или марганец зависимая) и глутатион пероксидаза (селен зависимая).

Говоря о микронутриентах, необходимо помнить, что у здорового человека в большинстве случаев имеется достаточный запас микронутриентов, и это дает возможность какое-то время компенсировать недостаток поступления и повышенные потребности при патологии. Необходимость инфузии растворов микронутриентов диктуется их недостаточностью. Проведено немало исследований, которые показывали, что дефицит микронутриентов и низкое их потребление ассоциировались с увеличением заболеваемости. Напротив, восстановление адекватного потребления приводило к нормализации нутритивного статуса и уменьшению инцидентов заболеваний. Исследования на здоровых пожилых пациентах, которые получали индивидуальный набор витаминов и микроэлементов, показало снижение частоты инфекционных заболеваний на период более года. Подобный эффект авторы связывали с улучшением защитных функций лимфоцитов. Большое количество исследований посвящено антиоксидантной защите организма. Четко установлен факт дефицита витамина С у больных в критических состояниях. Нормализация содержания витаминов С и Е способствует уменьшению окислительного повреждения, что связано с восстановлением ферментных и неферментных антиоксидантных систем, а также улучшению функций липидов в мембранах.

К истощению витаминов и микроэлементов приводят следующие факторы.

- **Исходный нутритивный статус пациента.** Указания на анорексию или нарушения переваривания пищи, частые эпизоды диспепсии (тошнота, рвота, диарея).
- **Степень тяжести и длительность неадекватного питания в стационаре** вследствие операции, специальных методов лечения, побочных эффектов или осложнений терапии.
- **Наличие сопутствующей патологии,** которая приводит к формированию дефицита микронутриентов (алкоголизм, целиакия, воспалительные заболевания кишечника и др).
- **Любые повышенные потери микронутриентов.** Наличие кишечных свищей или активная аспирация содержимого кишечника (частая причина дефицита цинка). Потеря желчи со рвотой по свищу приводит к быстрому развитию дефицита меди. Экссудация с раневых поверхностей при ожогах приводит к дефициту цинка, меди и селена. Наличие кишечной инфекции и дисбиоза, парез кишечника также являются причинами дефицита.
- **Состояния, приводящие к высоким потребностям,** что может иметь место в анаболической фазе патологического процесса.

При этом следует помнить, что у пациента возможны состояния субклинического дефицита того или иного микронутриента или дефицита тяжелой степени. Попытки начать введение микронутриентов всем пациентам без учета наличия дефицита приводит к отсутствию положительного результата. Наиболее яркий пример — это исследование REDOX, в котором группе больных отделения интенсивной терапии ($n=300$) вводили в/в селен. Наиболее многочисленная группа — пациенты с сепсисом. В полученных результатах отсутствовали различия в летальности, длительности пребывания в ОРИТ, частоте осложнений между пациентами, получавшими селен, и больными из группы плацебо. Вместе с тем, авторы делают вывод, что отсутствие различий свидетельствует о том, что в силу высокого уровня жизни населения у больных исходно отсутствовал дефицит селена.

Для некоторых категорий пациентов назначение микронутриентов сразу после начала нутритивной поддержки улучшает результаты. Так, больным с алкогольной болезнью печени необходимо начинать введение витаминов группы В максимально рано.

Пациенты с тяжелыми ожогами требуют раннего назначения микронутриентов. Указанный подход способствует более раннему и лучшему заживлению ожоговых поражений кожи, поддержке иммунных функций и уменьшению оксидативного повреждения.

Следует отметить, что проведенные исследования продемонстрировали односторонненность изменений уровня альбумина и некоторых микроэлементов, в частности, цинка. Так, имеется закономерная разнонаправленная динамика содержания микронутриентов и острофазовых белков воспаления, в частности, С-реактивного белка.

В таблице 6.3 приведены основные эффекты микроэлементов и витаминов и состояния, связанные с их дефицитом.

В коммерческих составах микронутриентов для парентерального введения компоненты достаточно стабильны. Необходимо соблюдать разделение витаминов и микроэлементов при введении. Аскорбиновая кислота окисляется под воздействием меди, поэтому их нельзя смешивать. Допускается создание полной смеси витаминов и микроэлементов, но это необходимо сделать непосредственно перед началом инфузии. Чтобы избежать адсорбции жирорастворимых витаминов на пластиковом контейнере и системе для инфузии, целесообразно вводить указанные препараты в компонент с жировой эмульсией системы «всё в одном». Кроме уменьшения адсорбции витаминов на материале системы это защищает их от разрушения под воздействием ультрафиолета.

Заключение

Микронутриенты — это обширная группа веществ, необходимых для адекватного функционирования организма.

Сложность назначения препаратов, содержащих их в своем составе, заключается в необходимости определения имеющегося дефицита.

В качестве ориентировочного метода для принятия решения о начале инфузии может быть определение дефицита альбумина и уровня С-реактивного белка.

Наиболее оправдан персонализированный подход к назначению и введению микронутриентов.

Таблица 6.3

Клиническое значение микронутриентов и эффекты их дефицита

Название	Биохимическая функция	Эффекты дефицита	Субклинический дефицит	Эффекты передозировки
Цинк	Ферменты, участвующие в синтезе белков. Белки, контролирурующие транскрипцию генов	Задержка роста, диарея, кожная сыпь, иммунный дефицит	Потеря аппетита, замедление заживания ран	Острая – тошнота и рвота. Хроническая – дефицит меди и железа.
Медь	Участвует в функции цитохромоксидазы, супероксид дисмутазы, нейроактивных аминов (энкефалины и др.)	Анемия, нейтропения, поднадкостничные кровоизлияния, нарушения сердечного ритма	Неизвестен	Хроническая – стимулирует болезнь Вильсона–Коновалова
Селен	В составе глутатион пероксидазы, тирозин дейодиназы, экспрессия рецепторов на Т-лимфоцитах	Скелетная миопатия, кардиомиопатия, макроцитоз, псевдоальбинизм	Повышение риска злокачественных новообразований	Дистрофия ногтей, гастроинтестинальные и интестинальные расстройства
Марганец	В составе митохондриальной супероксид дисмутазы, аргиназы, кофактор для гидролаз и киназ	Дефицит синтеза липидов. Анемия	Неизвестен	Неврологические нарушения, поражение системы внешнего дыхания
Хром	Регуляция активности инсулина, метаболизма липопротеинов, экспрессии генов	Снижение толерантности к глюкозе, потеря веса. Периферические нейропатии	Неизвестен	Повреждение печени и (или) почек
Молибден	Ксантиноксидаза в метаболизме ДНК, сульфитоксидаза	Непереносимость S-аминокислот, тахикардия, зрительные расстройства	Неизвестен	Нарушение всасывания меди. Нарушение метаболизма пуринов
Железо	Синтез гемоглобина, миоглобина, цитохромов	Анемия	Возможно повышение устойчивости к инфекции	Острая интоксикация потенциально жизнеугрожаема. Хроническая приводит к гемосидерозу
Йод	Участие в метаболизме тирозина и трийодтиронина	Гипотиреоз у взрослых, кретинизм у детей. Развитие зоба	Неизвестен	Узловой токсический зоб
Фтор	Минерализация костей как кальция фторофосфат	Неизвестен	Кариес	Острая интоксикация жизнеугрожаема, хроническая – приводит к флюорозу костей и зубов
Витамин А	Рост и развитие. Дифференцировка тканей	Ксерофтальмия, нарушение адаптации к темноте	Увеличение риска развития опухолей и инфекции	Повреждение печени, кожный зуд

Продолжение таблицы 6.3

Название	Биохимическая функция	Эффекты дефицита	Субклинический дефицит	Эффекты передозировки
Витамин Д	Всасывание кальция. Дифференцировка макрофагов	Остеомаляция у взрослых, рахит у детей	Эффекты в иммунном статусе (чаще дефицит)	Повышение уровня сывороточного кальция. При полном парентеральном питании возникновение патологии костей
Витамин Е	Антиоксиданты клеточных мембран	Гемолитическая анемия у детей. Центральные и периферические нейропатии и миопатии	Повышение риска ИБС и злокачественных опухолей. Нарушение иммунной функции	Неизвестны
Витамин К	Гамма-карбоксилирование факторов свертывания крови. Антикоагулянты и остеокальцин	Кровоточивость. Возможна остеопатия	Неизвестен	Незначительные
Тиамин	Декарбоксилирование углеводов, жиров и этилового спирта	Бери-бери с поражением сердца, нервной системы. Синдром Вернике – Корсакова	Нарушение иммунной функции	Редко анафилаксия. При хроническом потреблении и при очень высоких дозах возможны токсические эффекты
Рибофлавин	Коэнзим дезаминаз и оксидаз	Заеды, афты, сыпь	Возможен иммунодефицит	Неизвестны
Пиридоксин	Трансаминирование аминокислот	Анемия у детей. Поражение кожи губ	Предменструальный синдром. Карпальный туннельный синдром	Нейропатия
Ниацин	Коэнзимы НАД или НАДФ в окислительном метаболизме	Пеллагра – сыпь, слабость, диарея	Неизвестен	Гепатотоксичность. Вазодилатация кожных сосудов
Витамин В ₁₂	Коэнзимы рецикла фолата, участие в метаболизме валина	Мегалобластная анемия. Демиелинизация нейронов	Неизвестен	Неизвестны
Фолиевая кислота	Перенос углерода в метаболизме пурина и пиримидина	Мегалобластная анемия, отставание в росте. Панцитопения	Дефекты нейрональной трубки при беременности. Повышение уровня гомоцистеина	Нарушение всасывания цинка
Биотин	В реакциях карбоксилирования – липогенез/глюконеогенез	Дерматиты. Выпадение волос	Неизвестен	Неизвестны
Аскорбиновая кислота	Антиоксиданты. Участие во всасывании железа	Цинга. Ухудшение заживаемости ран	Неизвестен	Образование оксалатных камней. Диарея

Список литературы

- ¹ *Chandra RK*. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet*, 1992; 340: 1124–1127.
- ² *Halliwel B*. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994;344: 721–724.
- ³ *Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al*. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Eng J Med*, 2013; 368:16: 1489–1497.
- ⁴ *Gaby SK, Bendich A, Singh VN, et al*. Vitamin intake and health—A scientific review. Marcel Dekker, New York, 1991; p.217.
- ⁵ *Nordlund MJ, Pham TN, Gibran NS*. Micronutrients after burn injury: A review. *Journal of Burn Care and Research* 2014; vol35, 2; 121–133.
- ⁶ *Payne-James J, Grimble G, Silk D*. Artificial nutrition support in clinical practice. Cambridge university press, Cambridge 2012: p.798.
- ⁷ *Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A et al*. Nonal vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am. J. Clin. Nutr* 1996;63: 760–765.
- ⁸ *Shenkin A*. Clinical aspects of vitamin and trace elements metabolism. *Boiler's Clin Gastroenter* 1988;2: 765–798.
- ⁹ *Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al*. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects—A randomised controlled trial. *J.Am.Med.Assoc* 1997; 277: 1380–1386.

Глава 7. СИСТЕМЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ТИПА «ВСЁ В ОДНОМ»

Современное понимание обеспечения адекватного метаболизма предполагает одновременное введение всех нутриентов — глюкозы, липидов и аминокислот, так как наибольший антикатаболический эффект получен при одновременном введении глюкозы, липидов и белка¹. Введение только растворов глюкозы и аминокислот для проведения парентерального питания у большинства пациентов не рекомендовано. Введение жировых эмульсий больным, которым требуется проведение парентерального питания, необходимо по нескольким причинам². Во-первых, жировые эмульсии являются единственным источником незаменимых жирных кислот и фосфолипидов, которые служат строительным материалом для клеточных мембран, предшественниками медиаторов и гормонов. Во-вторых, будучи высокоэнергетическим субстратом, они позволяют избежать избытка глюкозы, препятствуя росту гликемии и снижая дыхательный коэффициент (RQ). В-третьих, некоторым классам жирных кислот (ω -3, ω -9) приписывают ряд «целебных» свойств².

Одновременное введение компонентов парентерального питания возможно либо в виде отдельных флаконов (отдельно — растворы аминокислот, глюкозы, липидов), либо в виде систем «всё в одном» (полимерные самосжимающиеся контейнеры, в которых компоненты парентерального питания разделены перегородками, и их смешивание производится непосредственно перед введением путем разрушения перегородок).

Существующая в течение многих десятилетий «флаконная» методика страдает целым рядом недостатков:

- невозможность обеспечения одинаковой скорости введения компонентов;
- невозможность контроля за скоростью инфузии — один компонент может влиять на скорость введения другого;
- более высокий процент инфекционных осложнений, связанных с наличием большого количества соединений и коннекторов при сочетании трех инфузионных систем³;

- дестабилизация жировой эмульсии при смешивании компонентов, приводящая к нарушению утилизации жиров, микроэмболизации сосудистого русла, в первую очередь легочных капилляров, что может приводить к различным органным осложнениям и, в первую очередь, острому респираторному дистресс-синдрому⁴;
- более технологически (больше времени требуется на подготовку к инфузии) и экономически затратная технология (больше расход инфузионных систем, инфузатов, переходников, большая стоимость флаконов, дороже труд персонала).

Учитывая вышеописанные недостатки флаконной методики, в реальной практике оказывается, что этот вариант парентерального питания неприменим в условиях общесоматических отделений и на дому (вне отделений реанимации и интенсивной терапии).

Для решения существующих проблем и оптимального соотношения вводимых компонентов были созданы контейнеры **«всё в одном»**, сочетающие в 1 пакете 2 камеры — **«два в одном»** (1 камера — раствор глюкозы, 2-я камера — раствор аминокислот) или 3 камеры — **«три в одном»** (3-я камера — жировая эмульсия). В этих контейнерах состав нутриентов и электролитов сбалансирован в процессе производства на заводе для недопущения физико-химической дестабилизации, получающейся при смешивании жировой эмульсии. Более того, при проведении инфузии соотношение между вводимыми нутриентами остается сбалансированным, так как они вводятся в составе одной эмульсии. Перед инфузией раствора необходимо смешать компоненты камер путем разрушения перегородок (рис. 7.1). Система «два в одном» является не «усеченным» вариантом «полной комплектации» раствора для парентерального питания, а предполагает индивидуализированный подход к соотношению между жирами и глюкозой, так как позволяет добавлять в готовый раствор глюкозы и аминокислот требуемое количество жировой эмульсии из флакона, причем возможна комбинация различных жировых эмульсий на усмотрение врача (LCT + MCT, LCT + MCT + рыбий жир



Рис. 7.1. Общий вид систем «два в одном» и «три в одном»



Рис. 7.2. Последовательность смешивания: 1—снять с контейнера вторичный пластиковый пакет, развернуть и положить на твердую ровную поверхность (на стол); 2—надавив двумя руками на верхнюю левую камеру контейнера (раствор глюкозы с электролитами), разрушить перегородку, разделяющую ее с нижней камерой (раствор аминокислот с электролитами); 3—при необходимости добавить электролиты, микроэлементы и другие совместимые лекарственные препараты через дополнительный порт с красным защитным колпачком; 4—надавив двумя руками на верхнюю правую камеру (жировая эмульсия), разрушить перегородку, разделяющую ее с нижней камерой; 5—при необходимости добавить витамины через дополнительный порт с красным защитным колпачком; 6—аккуратно перемешать содержимое всех камер, сложить контейнер по средней линии и повесить на стойке за специальное кольцо

и т. д). Кроме того, использование систем «два в одном» возможно в качестве дополнительного парентерального питания (при повышенной потребности в белке) к энтеральному питанию.

Современные рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) по применению парентерального питания в интенсивной терапии гласят: «Смеси для парентерального питания следует вводить с использованием контейнеров «всё в одном» (класс B)»¹.

Стандартизация компонентов парентерального питания позволяет врачу быстро выбирать тип системы «всё в одном», зная количество белка, глюкозы, жиров и энергетическую ценность готовой системы (эти параметры прописаны или в названии, или в инструкции к применяемой системе «всё в одном»). Такая «стандартизация» парентерального питания позволяет также снизить долю осложнений, связанных с проведением парентерального питания, и сократить затраты на его обеспечение.

По мнению экспертов, контейнеры «всё в одном» следует применять в 80% случаев, и только 20% пациентов требуется индивидуальный подбор питательной смеси⁵, часть из которого можно удовлетворить за счет комбинации с системами «два в одном».

Домашнее парентеральное питание возможно только с помощью систем «всё в одном», так как в этом случае важно обеспечить доступность и безопасность технологии парентерального питания для самообслуживания пациентом или его родственниками без участия медперсонала. Для обеспечения домашнего парентерального питания

контейнер «всё в одном» возможно разместить в специальном рюкзаке, содержащем в себе дозатор инфузии. Этот рюкзак пациент носит в течение дня или, как наиболее частый вариант, применяется циклическая инфузия в течении ночи.

Типы систем «всё в одном»

В зависимости от целевых задач проводимого парентерального питания — **полное парентеральное питание или добавочное парентеральное питание** — смеси отличаются по количеству белка и глюкозы.

Полное парентеральное питание ввиду высокой осмолярности применяемых растворов проводят только через катетеры, установленные в центральной вене — временные катетеры (кратковременное парентеральное питание), туннелированные катетеры или порты для инфузии (долговременное парентеральное питание, постоянное парентеральное питание). Смеси для полного парентерального питания содержат больше белка и глюкозы, покрывая полную суточную потребность.

Выбор смеси «всё в одном» для полного парентерального питания должен быть основан на следующих критериях:

- потребность в белке (для больного в критических состояниях — 1,3–1,5 г белка/кг массы тела (идеальной массы тела), то есть полноценная смесь для пациента массой 100 кг должна содержать 130 г белка);
- потребность в глюкозе (2–5 г/кг массы тела), то есть не менее 200 г для пациента с массой тела 100 кг;
- наличия в системе «всё в одном» жировой эмульсии и ее качественном составе (полное парентеральное питание невозможно без использования жировых эмульсий) — соевое масло, соевое масло и среднецепочечные триглицериды (МСТ), соевое и оливковое масло, соевое масло + МСТ + ω -3 жирные кислоты или соевое масло + МСТ + оливковое масло + ω -3 жирные кислоты,
- энергетическая ценность системы «всё в одном»,
- соотношения белок/небелковая энергетическая ценность, которое у здорового человека составляет около 140–160 небелковых ккал на 1 грамм азота (большинство систем «всё в одном» имеют соотношение в пределах 140–160), а при критических состояниях снижается до 120–100 небелковых ккал на 1 г азота и ниже (в РФ доступны системы Нутрифлекс Липид 70/180, ОлиКлиномель № 8-800, СМОФКабивен).

Сравнительная характеристика контейнеров «всё в одном» представлена в таблице 7.1.

Следует учитывать, что при отсутствии подходящей смеси «всё в одном» с высоким содержанием белка и глюкозы на одного пациента с высокими потребностями в белке и углеводах для проведения полного парентерального питания может потребоваться применение 2-х систем «всё в одном» в сутки.

Добавочное парентеральное питание может проводиться как через центральные, так и через периферические вены. Системы «всё в одном» для периферического введения имеют меньшую осмолярность (осмолярность 850 мосмоль/л и менее), содержат менее концентрированные растворы глюкозы — 10–15 %, при разведении их в системе «всё в одном» концентрация глюкозы падает до 5–6 %, что диктует необходимость увеличения объема жидкости при проведении периферического парентерального питания и делает его невозможным в ситуациях, где следует ограничивать объем вводимой жидкости (например, сердечная недостаточность). Кроме того, ввиду недостатка энергетической ценности углеводов и для поддержания осмолярности менее 850 мосмоль/л, растворы для периферического парентерального питания содержат больше жиров (соотношение энергетической ценности углеводов к энергетической ценности жиров около 40:60). Возможно применение полного парентерального питания при помощи смесей для периферического введения, однако в этом случае требуется введение большего объема раствора и возникает недостаток вводимых углеводов.

Большинство профессиональных нутритивных сообществ рекомендуют введение около 50 % глюкозы от общего калоража¹. Тем не менее, существуют данные о преимуществе высокоуглеводной нутритивной поддержки при некоторых критических состояниях, например, при ожогах и тяжелой травме⁶⁻⁷, соответственно для них не подходят смеси для периферического парентерального питания.

Особые ситуации. «Органспецифичные» смеси

В большинстве клинических ситуаций введение особых смесей для парентерального питания не требуется — применяют системы «всё в одном» с учетом вышеописанных критериев (потребности в белке, энергии, соотношении небелковая энергетическая ценность/азот и т.д.). Не существует так называемых «органспецифичных» контейнеров «всё в одном» для парентерального питания (типа пульмо, нефро или гепа).

Тем не менее, существует ряд особенностей проведения парентерального питания в некоторых ситуациях.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью следует ограничить количество вводимой жидкости за счет более концентрированных смесей типа «всё в одном», предназначенных для введения в центральные вены⁸ (Нутрифлекс Липид 70/180, СМОФКабивен, Оликлиномель № 7–1000), и (не всегда) ограничить вводимого натрия.

Пациентам с хронической (острой) почечной недостаточностью и олигурией требуется уменьшение объема вводимых смесей и ограничение вводимого натрия, при этом обычно не требуется снижения количества белка, если пациенты получают адекватную заместительную почечную терапию⁹. Ограничение белка до 0,4–0,6 г/кг требуется для пациентов со снижением клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, не получающих заместительную почечную терапию. Для этого следует использовать смеси, содержащие небольшое количество белка (Кабивен, Оликлиномель № 7–1000, СМОФКабивен периферический, Нутрифлекс липид 40/80, Нутрифлекс липид 48/150).

Таблица 7.1
Сравнительная характеристика некоторых параметров систем «всё в одном», доступных на рынке РФ

	Для периферического питания		Для центрального питания			
	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
Энергетическая 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

* Жировая эмульсия 20 %: оливковое масло 80 %, соевое масло 20 %

	Кабивен периферический		Кабивен центральный	
	1920 мл		1540 мл	
	1026 мл	1540 мл	1026 мл	2053 мл
Аминокислоты, г	45	51	34	68
Азот, г	7,2	8,1	5,4	10,8
Незаменимые АК, %	45%	45%	45%	45%
Лейцин/изолейцин	1,45	1,44	1,41	1,38
Жиры*, г	68	60	40	80
Глюкоза, г	130	150	100	200
Глюкоза/липиды, %	55/45	55/45	55/45	55/45
Общая энергетическая ценность, ккал	1400	1400	900	1900
Азот/небелк. ккал	1/167	1/148	1/148	1/148
Осмолярность, мосм/л	750	1060	1060	1060

* Жировая эмульсия 20 %: соевое масло 100 %

	СМОФ Кабивен периферический		СМОФ Кабивен центральный	
	1206 мл	1904 мл	986 мл	1477 мл
Аминокислоты, г	38	60	50	75
Азот, г	6,2	9,8	8	12
Незаменимые АК, %	41	41	41	41
Лейцин/изолейцин	1,47	1,47	1,48	1,47
Жиры*, г	34	54	38	56
Глюкоза, г	85	135	125	187
Глюкоза/липиды, %	57:43	57:43	58:42	58:42
Общая энергетическая ценность, ккал	800	1300	1100	1600
Азот/небелк. ккал	113	112	112,5	108,3
Осмолярность, мосм/л	850	850	1500	1500

* Жировая эмульсия 20%: соевое масло 30%, МСТ 30%, оливковое масло 25%, рыбий жир 15%

	Нутрифлекс 40/80 липид периферический		Нутрифлекс 48/150 липид центральный		Нутрифлекс 70/180 липид центральный	
	1250 мл	1875 мл	1250 мл	1875 мл	625 мл	1250 мл
Аминокислоты, г	40	60	48	72	35,9	71,8
Азот, г	5,7	8,6	6,8	10,2	5,0	10,0
Незаменимые АК, %	45,5	45,5	45,5	45,5	44,2	44,2
Лейцин/изолейцин	1,34	1,34	1,33	1,33	1,33	1,33
Жиры, г	50	75	50	75	25	50
Глюкоза, г	80,0	120,0	150,0	225,0	90,0	180,0
Глюкоза/липиды, %	40:60	40:60	56:44	56:44	60:40	60:40
Общая энергетическая ценность, ккал	955	1435	1265	1900	740	1475
Азот/небелк. ккал	1:138	1:138	1:158	1:158	1:119,5	1:119,5
Осмолярность, мосм/л	840	840	1215	1215	1545	1545

* Жировая эмульсия 20%: соевое масло 50%, МСТ 50%

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) введение большого количества глюкозы может приводить к прогрессированию дыхательной недостаточности за счет высокого выделения углекислоты при метаболизме глюкозы, поэтому следует уменьшать количество вводимой глюкозы⁸. Также в ряде исследований показано уменьшение длительности вентиляции легких при применении парентерального питания, содержащего МСТ/LCT, по сравнению с чистыми ЛСТ-эмульсиями на основе соевого масла у больных с обострением ХОБЛ¹⁰. Таким больным целесообразно применение смесей типа Нутрифлекс Липид 40/80, СМОФКабивен Периферический либо сочетание двухкомпонентных систем (Нутрифлекс) с жировыми эмульсиями 2–3 поколений.

Пациентам с жировым гепатозом, циррозом печени допустимо применение стандартных систем «всё в одном», содержащих жировые эмульсии 2 (МСТ/LCT), желательно 3 поколения (МСТ/LCT/ ω -3 \pm ω -9), соотношением энергетической ценности глюкозы к энергетической ценности липидов 50:50–60:40 и содержанием аминокислот 1,2–1,5 г/кг. При развитии печеночной энцефалопатии 3–4 степени (сопор-кома) показано применение индивидуализированной флаконной методики с применением специализированных аминокислот типа «Гепа» со сниженным количеством ароматических аминокислот и увеличенным количеством аминокислот с разветвленной цепью¹¹.

При возобновлении питания у пациентов с индексом массы тела менее 14 кг/м² (например, при нервной анорексии) следует обратить внимание на наличие и концентрацию фосфатов в системе «всё в одном» (их присутствие необходимо для предотвращения «рефидинг-синдрома»), а также уменьшить количество вводимой глюкозы.

Литература

- 1 *Singer P et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive Care. *Clinical Nutrition* 2009; 28:387–400.
- 2 *Лейдерман И. Н., Гирш А. О.* Жировые эмульсии в парентеральном питании. Вчера, сегодня, завтра. СПб.: Сервис-Принт, 2008.
- 3 *Wischmeyer P.* ASPEN 2010 Clinical Nutrition Week: abstract SP 42, 8 February 2010.
- 4 *Schroder AM.* TPN – problems in compatibility and stability. *EJHP Practice* 2008; 14:65–67.
- 5 *Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, et al.* ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:441–448.
- 6 *Hart D, Wolf S, Zhang X, et al.* Efficacy of a high-carbohydrate diet in catabolic illness. *Crit care Med* 2001;29:1318–1324.
- 7 *Tappy L, Schwarz J, Schneiter P, et al.* Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:860–867.
- 8 *Anker SD et al.* ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: on cardioogy and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455–460.
- 9 *Cano NJM et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401–414.
- 10 *Iovinelli G et al.* Parenteral nutrition in ventilatd patients with chronic obstructive pulmonary disease: long chain vs medium chain triglycerides. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 65–76.
- 11 *Plauth M et al.* ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436–444.

Глава 8. МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКЕ?

Еще не так давно, 10–15 лет назад, такая постановка вопроса была не актуальна, так как большая часть клинических рекомендаций и руководств рассматривала любой шок или клиническую ситуацию, потребовавшую использования адrenomиметиков для поддержания адекватного уровня среднего артериального давления и тканевой перфузии, абсолютным противопоказанием для любых методов клинического питания. Однако в последние годы появилось немало убедительных данных, опровергающих упомянутый постулат.

Так, сразу несколько исследований показали, что введение энтерального питания у больных с шоком и/или нестабильной гемодинамикой приводило к повышению мезентериального кровотока и доставки кислорода^{1,2}. У больных, перенесших искусственное кровообращение, требующих для поддержки гемодинамики добутамин и/или норадреналин, а также у пациентов с тяжелым сепсисом³, постпилорическое энтеральное питание также способствовало развитию мезентериальной вазодилатации и улучшению перфузии кишечника⁴. Достаточно противоречивые результаты были получены в отношении влияния ЭП на печеночный кровоток. В двух исследованиях была продемонстрирована повышенная³ или нормальная⁵ перфузия, а в одном⁶ — достоверное снижение кровообращения в слизистой желудка и мезентериальной зоне в целом^{7,8,9}. К сожалению, не существует прикладных и доступных методов мониторинга гемодинамического ответа системы спланхического кровообращения на энтеральное питание в критических состояниях.

С другой стороны, в условиях относительной мезентериальной гипоперфузии высока вероятность существенного снижения абсорбции нутриентов в тонкой кишке¹¹. Так, в известном клиническом исследовании, выполненном в условиях кардиоторакальной реанимации, была ярко продемонстрирована невозможность обеспечения потребности больного только с помощью метода энтерального питания¹². Еще в одной клинической работе¹³ было установлено, что высокие дозировки допамина, добутамина

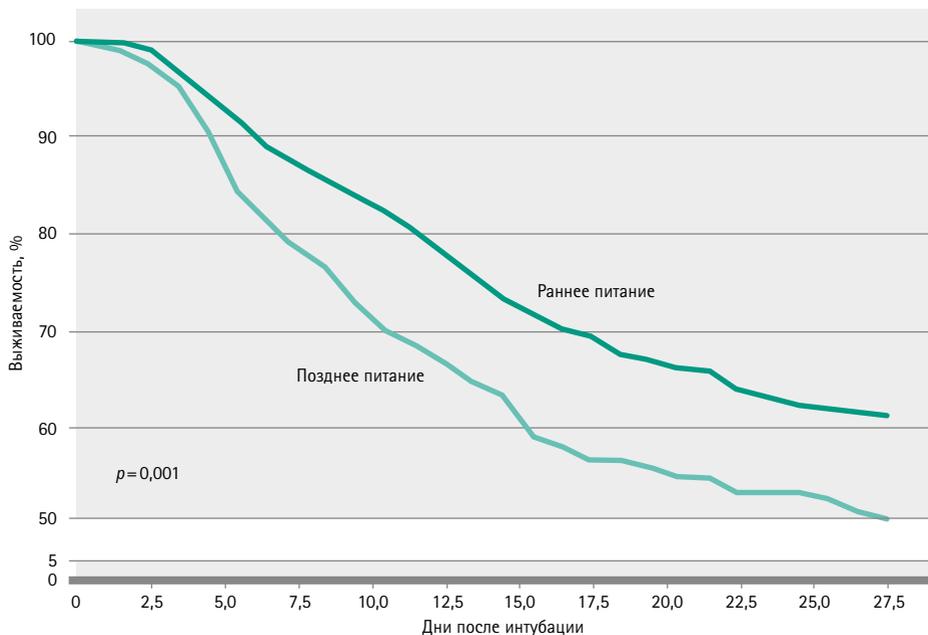


Рис. 8.1. Кривые выживаемости при раннем и позднем варианте энтерального питания у 1174 больных ОРИТ с нестабильной гемодинамикой в условиях продленной ИВЛ¹⁰

и норадреналина являются независимым фактором прогрессирования пареза желудка и кишечника.

Большая часть существующих сегодня клинических рекомендаций определяет главенствующую роль раннего энтерального питания, которое нужно начинать в первые 24–48 часов после поступления в ОРИТ^{14, 15, 16, 17}. И только в случае плохой переносимости энтерального питания, проявляющейся большим сбросом по зонду, вздутием живота, диареей, целесообразно подключить парентеральное питание в полном или частичном режиме¹⁸.

Тем не менее, недавно опубликованные данные крупного обсервационного исследования, выполненного у 1209 реанимационных пациентов, продемонстрировали, что если в течение первых 72 часов интенсивной терапии с помощью энтерального или парентерального питания или комбинации этих методик удавалось достичь необходимого пациенту объема энергообеспечения, то частота осложнений и летальность была достоверно меньше¹⁹. Также целая серия клинических работ продемонстрировала, что разумное сочетание небольших количеств энтерального и парентерального питания как раз и является оптимальной методикой для наиболее тяжелых больных, позволяющей ввести без избыточной внутривенной или энтеральной нагрузки адекватное потребностям реанимационного пациента количество энергии и белка^{20–24}.

Итак, безусловно нет смысла опровергать такие понятные противопоказания к проведению любых методов нутритивной поддержки, как рефрактерный шок, мета-

болический ацидоз с рН артериальной крови 7,2 и менее, гиперлактатемию, грубую некорригированную гиповолемию, некорригированную артериальную гипоксемию. Но если больной требует поддержки гемодинамики адrenomиметиками и на определенных дозировках катехоламинов удается поддерживать тканевую перфузию в удовлетворительном состоянии (нет олигурии и акроцианоза, нет ацидоза, нет гиперлактатемии) — нет причин, чтобы этого пациента не кормить.

Литература

- 1 *Revelly JP, Tappy L, Berger MM, Gersbach P, Cayeux C, Chioléro R* (2001). Early metabolic and splanchnic responses to enteral nutrition in postoperative cardiac surgery patients with circulatory compromise. *Intensive Care Med* 27:540–547.
- 2 *Purcell PN, Davis K Jr, Branson RD, Johnson DJ* (1993) Continuous duodenal feeding restores gut blood flow and increases gut oxygen utilization during PEEP ventilation for lung injury. *Am J Surg* 165:188–193.
- 3 *Rokyta R Jr, Matejovic M, Krouzecky A, Senft V, Trefil L, Novak I* (2004) Post-pyloric enteral nutrition in septic patients: effects on hepato-splanchnic hemodynamics and energy status. *Intensive Care Med* 30:714–717.
- 4 *Marik PE, Lorenzana A* (1996). Effect of tube feedings on the measurement of gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 24:1498–1500.
- 5 *Fisher AJ, Paulson EK, Kliewer MA, DeLong DM, Nelson RC* (1998). Doppler sonography of the portal vein and hepatic artery: measurement of a prandial effect in healthy subjects. *Radiology* 207:711–715.
- 6 *Revelly JP, Tappy L, Berger MM, Gersbach P, Cayeux C, Chioléro R* (2001). Early metabolic and splanchnic responses to enteral nutrition in postoperative cardiac surgery patients with circulatory compromise. *Intensive Care Med* 27:540–547.
- 7 *Jorba R, Fabregat J, Borobia FG, Torras J, Poves I, Jaurrieta E* (2000). Small bowel necrosis in association with early postoperative enteral feeding after pancreatic resection. *Surgery* 128:111–112.
- 8 *Melis M, Fichera A, Ferguson MK* (2006). Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: a complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 141:701–704.
- 9 *Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, Revelly JP, Hurni M, Cayeux C, Tappy L, Chioléro R* (2000). Intestinal absorption in patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 28:2217–2223.
- 10 *Al-Halidi et al.* Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am Journal of Crit Care*, May 2010, V 19, N3, 261–268.
- 11 *Zaloga GP, Roberts PR, Marik P* (2003). Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. *Nutr Clin Pract* 18:285–293.
- 12 *Kesek DR, Akerlind L, Karlsson T* (2002). Early enteral nutrition in the cardiothoracic intensive care unit. *Clin Nutr* 21:303–307.
- 13 *Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G* (2001). Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29:1955–1961.
- 14 *Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)* (2006). ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 25:210–223.
- 15 *Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P.* Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee (2003) Canadian clinical practice guidelines for nutrition

- support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27:355–373.
- ¹⁶ *Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G, American College of Critical Care Medicine, A.S.P.E.N. Board of Directors* (2009) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 37:1757–1761.
- ¹⁷ *McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G, A.S.P.E.N. Board of Directors, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine* (2009) 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.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33:277–316.
- ¹⁸ *Cresci G, Cúe J* (2008) The patient with circulatory shock: to feed or not to feed? *Nutr Clin Pract* 23:501–509.
- ¹⁹ *Pichard C, Kreymann GK, Weimann A, Buchardi H, Herrmann HJ, Schneider H* (2008). Energy supply level correlates with ICU mortality: a multicentre study in a cohort of 1,209 patients. *Intensive Care Medicine: abstract S97, European Society for Intensive Care Medicine (ESICM), Lisbon.*
- ²⁰ *Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNMC, Delarue J, Berger MM* (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 24:502–509.
- ²¹ *Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, Macfie J* (2001) Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition* 17:1–12.
- ²² *De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M, Tran B, Merrer J, Melchior JC, Outin* (2001) A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? *Crit Care Med* 29:8–12
- ²³ *Thibault R, Heidegger CP, Methot C et al* (2009) Supplemental parenteral nutrition (SPN) in ICU patients for early coverage of energy target: preliminary report. *Clin Nutr* 4 (Suppl. 2):36.
- ²⁴ *Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN* (2000) Nutritional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutritional support. *Clin Nutr* 19:101–107.

Глава 9. «РАННЕЕ» ИЛИ «ПОЗДНЕЕ» ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?

Назначение парентерального питания с 1980-х годов стало «модным» методом лечения, поскольку на рынке европейских стран появились доступные технологии (преимущественно в Скандинавии). Это привело к назначению этого метода как можно раньше («раннее» парентеральное питание), без особых к тому показаний и с нарушением технологии (осложнения катетеризации вен, в том числе, связанные с катетеризацией инфекционные осложнения, гипергликемия, гипералиментация).

Впервые термин «гипералиментация» был предложен проф. J. Rhodes. Гипералиментация при проведении парентерального питания рассматривалась как лечебная стратегия, направленная на уменьшение катаболизма¹. Ученик J. Rhodes профессор S. Dudrick внедрил технологию гипералиментации путем применения тотального парентерального питания в хирургии в 1960-е годы². К 80-м годам XX-го века во многих хирургических клиниках рутинным стало назначение 3000 ккал/сут и поддержание так называемого уровня «стрессовой» гипергликемии, достигающей 10–15 ммоль/л (что считалось нормой и не требовало лечения). Также использовали парентеральное питание с высоким содержанием углеводов, что приводило к избытку выведения углекислоты, прогрессированию дыхательной недостаточности, жировому гепатозу, лихорадке, увеличению эндогенной продукции кортизола, глюкагона и провоспалительных медиаторов.

Как показали последующие исследования на животных в эксперименте, ТОТАЛЬНОЕ парентеральное питание (в сравнении с энтеральным) способно приводить к атрофии слизистой кишечника, транслокации бактерий из кишки, атрофии ее лимфоидной ткани, дистрофии печени, усилению провоспалительной реакции³⁻⁵. Причинами этого эксперты называют голодание кишки, поступление нутриентов в обход печени.

В исследовании у пациентов было продемонстрировано, что атрофия слизистой оболочки кишки при проведении полного парентерального питания возникает, как правило, через 2–3 месяца, а в одном исследовании – только через 9 месяцев ПОЛНОГО парентерального питания⁶⁻¹⁰.

Соответственно, было установлено, что *полный* отказ от энтерального питания на длительный срок чреват целым рядом осложнений.

Первый «удар» по технологии «раннего» парентерального питания был нанесен публикацией в 1989 году исследования Fong et al, в котором авторы продемонстрировали, что семидневное парентеральное питание, проводимое здоровым добровольцам перед введением эндотоксина, приводило к усилению воспалительной реакции по сравнению с семидневным энтеральным питанием¹¹. Затем последовал целый ряд исследований, показавших увеличение инфекционных осложнений при применении парентерального питания по сравнению с энтеральным. Эти работы почти аннигилировали концепцию раннего парентерального питания. «Громом среди ясного неба» стало многоцентровое исследование Департамента по делам ветеранов США в 1991 г, которое показало, что раннее периоперационное парентеральное питание у пациентов в плановой торакальной и абдоминальной хирургии без ТЯЖЕЛОЙ нутритивной недостаточности не влияет на нутритивный статус, а лишь повышает риск инфекционных осложнений¹².

В конце 90-х годов XX-го века почти полный отказ от парентерального питания вкупе с отсутствием стратегии энтерального питания привели к возврату «недокорма» во все клиники мира, что послужило толчком к проведению новых исследований для определения показаний для проведения парентерального питания.

Так, оказалось, что только 58% пациентов ОРИТ достигают расчетной энергопотребности на энтеральном питании, и только 30% достигают хотя бы 70% потребности в белке!¹³⁻¹⁴. Проведенное в 2011 году Международное исследование по питанию в ОРИТ, включившее ОРИТ 5-ти континентов, показало, что **в среднем пациенты достигают только 54,5% энергопотребности и получают только 0,6 г/кг белка (при рекомендованных 1,2–2 г/кг!) в первые 2 недели лечения в ОРИТ**¹⁵. Так что разговор о гипералиментации больных в ОРИТ на сегодняшний день можно назвать беспочвенным!

Следующий «удар» по парентеральному питанию был нанесен в 2010-е годы. «Эталонным» исследованием, на которое ссылаются все критики концепции «раннего» парентерального питания, стало исследование EPaNiC, опубликованное в 2011 году¹⁶. В исследование вошли 4640 пациентов ОРИТ, которые на момент включения **не имели нутритивной недостаточности**. Авторы сделали заключение, что «позднее» парентеральное питание (с 8-х суток) не приводит к увеличению летальности, но при этом снижается число инфекционных осложнений и длительность лечения в ОРИТ. Но!.. 60% пациентов, включенных в это исследование, были пациентами плановой кардиохирургии, не требующими проведения искусственной нутритивной поддержки вообще, кроме того, более 50% пациентов были переведены из ОРИТ на 3-и сутки (при длительности исследования 9 дней). В группе «раннего» парентерального питания в первые сутки пациенты получали 400 ккал/сут, во 2-е — 800 ккал/сут за счет 20% раствора глюкозы, с 3-го дня начинали парентеральное питание при помощи контейнеров «всё в одном». В группе «позднего» парентерального питания с 8-х суток назначали контейнеры «всё в одном», при этом пациенты обеих групп получали энтеральное питание при отсутствии противопоказаний. К сожалению, многими современными intensivистами это исследование было воспринято как призыв к отказу от парентерального питания у **всех** пациентов вне зависимости от их исходного нутритивного статуса и тяжести заболевания в первую неделю лечения в ОРИТ. Хотя на самом деле его следовало бы трактовать как

призыв к отказу от парентерального питания для тех пациентов ОРИТ, у которых нет показаний к его проведению, что и продемонстрировало исследование.

В эти же годы опубликованы исследования, которые показали, что в первую неделю лечения в ОРИТ пациентам достаточно некоторого небольшого объема **энтерального питания** («трофическое» питание, «допустимый недокорм»), так как обеспечение полного расчетного калоража не уменьшает числа осложнений, не влияет на исход и приводит к большей частоте диспептических явлений^{17–19}.

К счастью, эти исследования ничего не доказывают, так как не оценивают эффект парентерального питания у той категории пациентов, которым оно действительно показано — пациентам с исходной нутритивной недостаточностью (до хирургического вмешательства), выраженным катаболизмом и недостатком энергии и белка в послеоперационном периоде в сочетании с невозможностью осуществления энтерального питания.

Попытки **противопоставления парентерального питания энтеральному или сравнения раннего парентерального питания с поздним** для всех пациентов (по формальному признаку — нахождению в ОРИТ, что соответствует 3 баллам по шкале NRS 2002) вряд ли можно признать адекватными. **Более разумной представляется стратегия «раннего добавочного» парентерального питания, то есть добавления парентерального питания к энтеральному в случае, если энтеральное питание становится недостаточным.** При этом для определения четких показаний к назначению раннего парентерального питания авторами исследований использована непрямая калориметрия.

Так, в исследовании SPN (Supplemental Parenteral Nutrition — добавочное парентеральное питание), опубликованном в 2013 году²⁰, парентеральное питание не противопоставляли энтеральному, а провели **сравнение только энтерального питания и комбинации энтерального питания с парентеральным (в виде добавки к энтеральному) у тех пациентов, у которых на 3-и сутки достигнут отрицательный кумулятивный энергобаланс** (-3999 ± 1293 ккал, $n=305$) и которые получали не более 60% расчетной потребности в энергии и белке в сутки за счет энтерального питания. При этом исключили из исследования пациентов с исходным парентеральным питанием, кишечной непроходимостью и другими нарушениями со стороны ЖКТ, а также тех, которые к 3-м суткам получали более 60% расчетной потребности в энергии и белке (всего 2250 пациентов). При добавлении парентерального питания достигнут положительный кумулятивный энергобаланс в отличие от группы только энтерального питания, где кумулятивный энергобаланс оставался отрицательным — доставленная энергия составила 28 ккал/кг (20 ккал/кг в группе только энтерального), а доставленный белок 1,2 г/кг (0,8 г/кг в группе только энтерального), что привело к уменьшению нозокомиальных инфекций и продолжительности ИВЛ у пациентов без нозокомиальных инфекций вплоть до 28 дня с момента включения в исследование. Правда, не очень понятно, что способствовало этому в первую очередь — белок или энергия.

В многоцентровом 5-летнем австралийском исследовании (The Early PN Trial, $n=1372$)²¹ сравнили стандартный протокол нутритивной поддержки с **ранним парентеральным питанием при наличии относительных противопоказаний к раннему энтеральному питанию.** В группе стандартного питания с 3-х суток 29% получали

энтеральное питание, 27% — парентеральное, а 41% пациентов оставили без питания. В группе раннего парентерального питания с первых суток начинали парентеральное питание (длительностью 6 суток в среднем). У пациентов группы раннего парентерального питания была короче длительность ИВЛ, уменьшились потери мышечной массы, улучшились показатели качества жизни на 60-е сутки после включения в исследование.

Принципиально важно, что это исследование, в отличие от EPaNiC (в которое включали пациентов, способных получать энтеральное питание), было запланировано под пациентов с относительными противопоказаниями к энтеральному питанию. Более того, несмотря на целый ряд работ о вреде парентерального питания, раннее парентеральное питание не увеличивало сроков пребывания в ОРИТ, летальности и количества инфекционных осложнений.

Сходные результаты получены в исследовании CALORIES, Великобритания ($n=2388$), в котором сравнили парентеральный и энтеральный пути доставки нутриентов и не получили различий по летальности и частоте инфекционных осложнений²².

К сожалению, расчетные уравнения часто не работают в практике отделений интенсивной терапии, и питание не является исключением. По-видимому, **нутритивная поддержка в условиях ОРИТ нуждается в глубоком мониторинге метаболических потребностей — непрямой калориметрии, расчете потерь азота мочевины и т.д.** В опубликованном в 2011 году исследовании TICACOS²³ продемонстрировано, что назначение и коррекция нутритивной поддержки при помощи непрямой калориметрии приводит к снижению госпитальной летальности по сравнению с нутритивной поддержкой, рассчитанной по уравнению Харриса-Бенедикта. При этом **в группе непрямой калориметрии приходилось использовать добавочное парентеральное питание в 34% случаев**, что, по сути, является ничем иным, как стратегией раннего добавочного парентерального питания!

На сегодняшний день дискуссию о сравнении парентерального и энтерального питания можно считать законченной. Отказ от парентерального питания в 1990-е годы привел к тотальной гипоалIMENTации во всем мире. Проведение полного энтерального питания оказалось невозможным по целому ряду причин: сложности обеспечения расчетной энергопотребности и потребности в белке в связи с нарушениями всасывания, диареей, рвотой, частым возникновением аспирационных осложнений, а также перегрузкой жидкостью при попытках обеспечения полной расчетной потребности.

Концепция назначения парентерального питания тем, кто не может получить адекватное питание энтеральным путем или перорально (включая исходную нутритивную недостаточность, тяжелое состояние и недостаток белка в энтеральном питании), находит отражение в современных рекомендациях Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) — по сути, это **РАННЕЕ парентеральное питание для тех, кому оно действительно показано.**

- **Пациенты отделений интенсивной терапии:** «Всеим пациентам, в отношении которых предполагается, что у них в течение 3 дней не восстановится возможность нормального питания, при наличии противопоказаний к проведению энтерального питания или плохой его переносимости в течение 24–48 часов, следует начать проведение парентерального питания»²⁴.

- **Хирургические пациенты (в предоперационном периоде):** «Проведение парентерального питания в предоперационном периоде показано пациентам, имеющим недостаточность питания тяжелой степени, которые не могут адекватно питаться пероральным или энтеральным путем (класс А). Питание показано, когда имеется один из следующих критериев: потеря массы тела более, чем на 10–15% за последние 6 месяцев, индекс массы тела менее 18 кг/м², уровень альбумина в сыворотке менее 30 г/л, класс С по шкале SGA (Subjective Global Assessment)»²⁵.
- **Хирургические пациенты (в послеоперационном периоде):** «Проведение парентерального питания в послеоперационном периоде показано: пациентам с нутритивной недостаточностью, которые не могут получать нутриенты через рот или энтерально (категория А), пациентам с нарушением функции ЖКТ в раннем послеоперационном периоде, которые не смогут получить адекватное питание через рот или энтерально по крайней мере в течение 7 суток (категория А), пациентам, у которых энтеральное питание не может обеспечить хотя бы 60% энергопотребности»²⁵.
- **Онкологические пациенты вне операции:** «Проведение парентерального питания показано при развитии гастроинтестинальной токсичности химиотерапии или лучевой терапии в случае невозможности питаться через рот или энтерально (неукротимая рвота, мукозиты 3–4 ст., кишечная непроходимость, диарея); проведение парентерального питания показано инкурабельным пациентам с невозможностью принимать пищу (опухоли головы, шеи, пищевода)»²⁵.
- **Пациенты с алкогольным стеатозом и циррозом печени:** «Начинать парентеральное питание **немедленно** у пациентов с нутритивной недостаточностью, которые не могут получать адекватное количество нутриентов через рот или энтерально (класс А), проводить инфузию раствора глюкозы при перерывах между поступлением нутриентов более 12 часов»²⁶.
- **Пациенты с циррозом печени после хирургического вмешательства:** «Пациенты с циррозом печени должны получать раннее послеоперационное (дополнительное) парентеральное питание, если они не могут получать адекватное количество нутриентов через рот или энтерально (класс А)»²⁶.
- **Пациенты с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода вследствие портальной гипертензии:** по-видимому, следует использовать инфузию аминокислот типа «Гепа» (богаты изолейцином), поскольку в молекуле гемоглобина отсутствует изолейцин (аминокислота с разветвленной цепью, промотор синтеза белка), из-за чего он является неполноценным белком и при его переваривании аминокислоты не идут на синтез нового белка, а вызывают гипераммониемию, что приводит к прогрессированию печеночной энцефалопатии вплоть до развития комы с высокой вероятностью летального исхода»²⁷.
- **Пациенты с острой почечной недостаточностью:** «Пациенты с острой почечной недостаточностью должны получать парентеральное питание, если ЖКТ не может быть использован для энтерального питания или они не могут получать адекватное количество нутриентов энтерально»²⁸.

- **Пациенты с хронической почечной недостаточностью:** «Пациенты с нутритивной недостаточностью на фоне хронической почечной недостаточности должны получать парентеральное питание, если невозможно обеспечить адекватные потребности в нутриентах за счет специальных добавок (сиппинг) или энтерального питания»²⁵. У пациентов, не получающих программный гемодиализ, парентеральное питание проводят обычно в периоперационном периоде при невозможности адекватного поступления нутриентов через ЖКТ, в остальных случаях достаточно специальных пероральных добавок или энтерального питания.
- **Пациенты с хронической почечной недостаточностью и программным гемодиализом:** 20–70% пациентов, которым проводят плановый гемодиализ, имеют признаки белково-энергетической недостаточности, у 25% пациентов развивается тяжелая нутритивная недостаточность. Более того, процедура гемодиализа вызывает катаболизм и дополнительные потери белка.
- **Пациенты с признаками тяжелой нутритивной недостаточности** (индекс массы тела менее 20 кг/м², потеря массы тела более 10% за 6 месяцев, альбумин менее 35 г/л и транстретин менее 300 мг/л) на фоне программного гемодиализа при самостоятельном обеспечении более 20 ккал/сут и 0,8 г/кг белка при помощи пероральных добавок, показано парентеральное питание во время процедуры гемодиализа — 3 раза в неделю пациент получает 800–1200 ккал, и 30–60 г белка.
- **Пациенты с признаками тяжелой нутритивной недостаточности** (индекс массы тела менее 20 кг/м², потеря массы тела более 10% за 6 месяцев, альбумин менее 35 г/л и транстретин менее 300 мг/л) на фоне программного гемодиализа при самостоятельном обеспечении менее 20 ккал/сут и 0,8 г/кг белка показано полное парентеральное питание через центральный венозный катетер в случае невозможности использования энтерального питания.
- **Пациенты с хронической почечной недостаточностью и перитонеальным гемодиализом:** обычно проводят интрадиализное парентеральное питание, внутривенно парентеральное питание назначают при развитии острого состояния (перитонит, сепсис).

Литература

- ¹ Copeland 3rd EM, Jonathan E. Rhoads lecture. Intravenous hyperalimentation and cancer. A historical perspective. J Parenter Enteral Nutr 1986; 10: 337–42.
- ² Dudrick SJ et al. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery 1968; 64(1): 134–142.
- ³ Ekelund M et al. Effects of TPN on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility Surg Res 2005; 124:187–193.
- ⁴ Reddy BS et al. Commensal bacteria do translocate across the intestinal barrier in surgical patients. Clin Nutr 2007; 26 (2): 208–215.
- ⁵ Wildhaber BE et al. Lack of enteral nutrition — effects on the intestinal immune system. Surg Res 2005; 123(1): 8–16.

- ⁶ *Guedon Cet et al.* Decreased brush border hydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology* 1986;90:373–8.
- ⁷ *Rossi TM, Lee PC, Young C, Tjota A.* Small intestinal mucosa changes, including epithelial cell proliferative activity, of children receiving total parenteral nutrition (TPN). *Dig Dis Sci* 1993;38:1608–13.
- ⁸ *Pironi L et al.* Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:351–4.
- ⁹ *Sedman PC et al.* Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995;82:1663–7.
- ¹⁰ *Groos S, Hunefeld G, Luciano L.* Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996;28:61–74.
- ¹¹ *Fong YM et al.* Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 1989; 210: 449–57.
- ¹² *The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.* Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525–32.
- ¹³ *Spain DA et al.* Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in ICU. *JPEN* 1999; 23: 288–92.
- ¹⁴ *Genton L et al.* Higher calorie prescriptions improves nutrients delivery during the first 5 days of EN. *Clin Nutr* 2004; 23: 307–15.
- ¹⁵ *Wischmeyer P.* International ICU Nutrition Survey. *ESPEN Congress* 2013.
- ¹⁶ *Casaer MR et al.* Early versus late parenteral nutrition in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–17.
- ¹⁷ *Rice TW et al.* Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307(8):795–803.
- ¹⁸ *Alberda C et al.* The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728–37.
- ¹⁹ *Arabi YM* Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 569–77.
- ²⁰ *Heidegger CP et al.* Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet* 2013; 381: 385–93.
- ²¹ *Doig GS, Simpson F et al.* Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition. *JAMA* 2013; 309(20): 2130–2138.
- ²² *Harvey SE et al.* Trial of route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1409860; 1 october 2014 on-line.
- ²³ *Singer P et al.* The tight calorie control study (TICACOS): a pilot PRCT of nutritional support in critically ill. *Intensive Care Med* 2011;37: 601.
- ²⁴ *Singer P et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 359–64.
- ²⁵ *Braga M et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378–86.
- ²⁶ *Plauth M et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436–44.
- ²⁷ *Olde Damink SWM et al.* Isoleucine infusion during "simulated" upper gastrointestinal bleeding improves liver and muscle protein synthesis in cirrhotic patients. *Hepatology* 2007; 45: 560–8.
- ²⁸ *Cano NJM et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401–14.

Глава 10. ПОЛНОЕ ИЛИ ДОБАВОЧНОЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?

Парентеральное питание, как, наверное, большинство методов терапии, переживало и переживает за свою историю множество этапов отношения к себе — от всеобщего обожания и тотального использования практически в любой клинической ситуации до полного неприятия. Был момент в истории метода в начале 1990 годов, когда возникла ситуация полного прекращения использования данной технологии. Вектор в клиническом питании стал смещаться в сторону энтерального питания.

Полное парентеральное питание — это технология клинического питания, с помощью которой обеспечивается полная потребность организма в макро- и микронутриентах, а также в жидкости и электролитах путем внутривенных инфузий.

Добавочное парентеральное питание — это технология клинического питания, использующая внутривенные инфузии для покрытия части потребностей организма в макро- и микронутриентах. Остальной недостающий объем пациент получает посредством энтерального питания. Возможно деление добавочного парентерального питания на частичное и дополнительное, что связано с объемом соответственно больше 50%, но менее 100% от общей потребности или менее 50%.

Основная сложность в проведении парентерального питания — это синдром гипералиментации. Когда у пациента отсутствует необходимость в ограничении жидкости, можно внутривенно обеспечить доставку практически любого объема энергии и белка. А гипералиментация достоверно увеличивает частоту осложнений и уровень летальности. Основная сложность в применении энтерального питания заключается в том, что зачастую невозможно обеспечить пациенту необходимый объем энергии и белка. Показательно исследование 2012 года, в котором у 886 пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких, обеспечение потребности в энергии и белке привело к снижению летальности на 50%. Это стало возможным благодаря применению энтерального и добавочного парентерального питания.

Таким образом, основной целью клинического питания является обеспечение потребностей организма пациента всеми компонентами.

Исследование 2011 года TICACOS включало пациентов, из которых одна группа получала клиническое питание на основании данных непрямой калориметрии, выполняемой каждый второй день, а во второй группе питание проводилось на основании

расчетов с использованием уравнения Харриса–Бенедикта. В результате, чтобы обеспечить потребности больных, в 34% случаев к энтеральному питанию требовалось добавлять парентеральное. В первой группе отмечено улучшение выживаемости, однако, количество дней искусственной вентиляции легких и частота инфекционных осложнений были выше. Вероятней всего, это связано с неучетом получения дополнительной энергии из препаратов для седации (пропофол) и тем самым увеличения поставляемой энергии.

Так все-таки что лучше — полное парентеральное (ППП) или добавочное парентеральное питание (ДПП) при условии, что пациент при обеих методиках получает необходимое количество нутриентов, жидкости и электролитов?

Проведенные экспериментальные исследования показали, что при полном парентеральном питании у животных развивались атрофия слизистой, в большей степени толстого кишечника, транслокация бактерий из кишки, атрофия лимфоидной ткани кишечника, дистрофические изменения в печени, активация провоспалительной реакции. Указанная ситуация связана с уменьшением мезентериального кровотока, уменьшением трофики слизистой кишечника, так как эпителий тонкого кишечника на 50% получает пластический и энергетический материал из просвета кишки, а толстого — на 70%. Вместе с тем, сниженный мезентериальный кровоток приводит к уменьшению объема крови в портальной системе, приносящей кислород и нутриенты к печени.

Однако, в исследованиях на людях возникновение атрофических процессов слизистой кишечника возникает не ранее 2–3 месяцев полного парентерального питания. Исследования также показали возникновение транслокации микроорганизмов в среднем у 45% пациентов при ППП, однако, только в 14% отмечалось развитие инфекционного поражения других органов.

Вместе с тем нужно помнить о том, что даже при полном энтеральном голодании происходит обязательная секреция пищеварительных соков, прежде всего слюны, панкреатического сока, желчи, которые и обеспечивают необходимую трофику эпителия кишечника. Также необходимо обеспечивать адекватный волемический статус и электролитный состав.

В австралийском многоцентровом исследовании ($n = 1372$) сравнивали две группы пациентов, которым было противопоказано энтеральное питание в ближайшее время. В первой группе начинали раннее парентеральное питание, которое проводилось с учетом потребности, а вторая группа не получала питания. В результате в группе ППП отмечалось достоверное уменьшение длительности искусственной вентиляции легких, улучшение качества жизни, уменьшение потери мышечной массы и жировой ткани, без различий в побочных эффектах. Это является свидетельством того, что кратковременное ППП может иметь преимущества.

Все-таки оптимальным подходом является применение технологии добавочного парентерального питания, где к ведущему энтеральному компоненту добавляется парентеральный, чтобы обеспечить поступление недостающих микро- и макронутриентов.

Самое главное, что нужно помнить и на что следует обращать пристальное внимание — это мониторинг потребностей пациента. Профиль безопасности клинического питания носит U-образную форму, поэтому дефицит нутриентов, так же как и их избыток, увеличивает количество осложнений.

Существует несколько видов патологии, при которой возможно и безопасно проведение только полного парентерального питания:

- 1) обструкция кишечника, при которой нет возможности введения зонда за зону обструкции;
- 2) синдром короткой кишки, обуславливающий тяжелую мальабсорбцию или потерю жидкости и электролитов, которые невозможно скорректировать энтерально;
- 3) выраженные нарушения моторики кишечника, при которых невозможно проведение энтерального питания;
- 4) кишечные свищи с высоким объемом потерь или нарушение целостности кишечного анастомоза;
- 5) непереносимость энтерального питания и аллергия на его компоненты;
- 6) невозможность обеспечить доступ к ЖКТ для проведения энтерального питания;
- 7) кровотечение в просвет ЖКТ.

Таким образом, в вопросе полного или добавочного парентерального питания правильным будет следующий подход: оценивается наличие противопоказаний к энтеральному питанию. Если они есть, то необходимо начинать ППП. Если противопоказаний нет, то начинать клиническое питание с энтерального с оценкой его эффективности в ближайшие 72 часа и при недостаточном обеспечении подключать ДПП.

Литература

- 1 *Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al.* Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309: 2130–2138.
- 2 *Ekelund M et al.* Effects of TPN on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility *Surg Res* 2005; 124:187–193.
- 3 *Fong, Y.M., Marano, M.A., Braber, A., He, W., Moldawer, L.L., Bushman, E.D. et al.* Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg.* 1989; 210: 449–457.
- 4 *Groos S, Hunefeld G, Luciano L.* Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996;28:61–74.
- 5 *Heidegger, C.P., Berger, M.M., Graf, S., Zingg, W., Darmon, P., Costanza, M.C. et al.* Optimization of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013; 381: 385–393.
- 6 *Reddy BS et al.* Commensal bacteria do translocate across the intestinal barrier in surgical patients. *Clin Nutr* 2007; 26 (2): 208–215.
- 7 *Singer, P., Berger, M.M., Van den Berghe, G., Biolo, G., Calder, P., Forbes, A. et al.* ESPEN guidelines on parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28: 387–400.
- 8 *Singer, P., Anbar, R., Cohen, J., Shapiro, H., Shalita-Chesner, M., Lev, S. et al.* The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 601–609.
- 9 *Van Gossum A, Cabre E, Heburne K, et al.* ESPEN guidelines on parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2009; 28: 387–400.
- 10 *Weijls PJM, Stapel SN, de Groot SDW, Driessen, et al.* Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36: 60–68.
- 11 *Wildhaber BE et al.* Lack of enteral nutrition – effects on the intestinal immune system. *Surg Res* 2005; 123(1): 8–16.

Глава 11. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СОСТАВА ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Общие принципы

Рутинное применение только энтерального или только парентерального питания во всем мире приводит к гипоалиментации, а иногда, при комбинации энтерального и парентерального питания, к гипералиментации пациентов.

Так, суточная потребность в калориях по рекомендациям международных сообществ должна составлять 25–30 ккал/кг, а потребность в белке — 1,3–2 г/кг массы тела. При оценке существующей практики нутритивной поддержки в ОРИТ на 5-ти континентах установлено, что пациенты получают в среднем только 0,6 г/кг белка и около 54,5% энергопотребности (то есть около 50% от рекомендуемого), и это с учетом стран с высокоразвитой системой здравоохранения и медицинского образования¹.

Следует отметить, что стандартная энтеральная смесь содержит только около 40 г/белка в литре, что соответствует 3500 мл **усвоенной** смеси (исходя из расчета 2 г/кг) для пациента массой всего 70 кг, а для 100-килограммового пациента составляет 5000 мл. Становится абсолютно очевидным, что такое количество энтеральной смеси в сутки вводить небезопасно, так как произойдет перегрузка жидкостью, резко вырастет риск аспирации желудочного содержимого, будет превышен допустимый темп введения, что приведет к диарее, а также высокому риску мезентериальной ишемии и кишечной непроходимости.

В связи с этим добавочное парентеральное питание следует назначать всем пациентам, у которых не достигнуты их метаболические потребности в энергии и белке. Комбинация энтерального и парентерального питания «убивает сразу двух зайцев» — во-первых, обеспечивает целостность эпителия кишки и ее лимфоидного аппарата, предотвращает транслокацию бактерий и, во-вторых, обеспечивает необходимым количеством белка, незаменимых нутриентов и энергии в меньшем объеме жидкости и с меньшим риском аспирации желудочного содержимого и осложнений со стороны ЖКТ.

При выборе состава парентерального питания следует обращать внимание на несколько параметров:

- потребность в белке;
- потребность в глюкозе (2–5 г/кг массы тела), то есть не менее 200 г для пациента с массой тела 100 кг;
- наличие в системе «всё в одном» жировой эмульсии и ее качественный состав (полное парентеральное питание невозможно без использования жировых эмульсий) – соевое масло, соевое масло и среднецепочечные триглицериды (МСТ), соевое и оливковое масло, соевое масло + МСТ + ω -3 жирные кислоты или соевое масло + МСТ + оливковое масло + ω -3 жирные кислоты;
- энергетическую ценность;
- соотношение азот/небелковая энергетическая ценность, которое у здорового человека составляет около 140–160 небелковых ккал на 1 грамм азота (большинство систем «всё в одном» имеют соотношение в пределах 140–160), а при критических состояниях снижается до 120–100 небелковых ккал на 1 г азота и ниже (в РФ доступны системы Нутрифлекс 70/180 Липид, ОлиКлиномель № 8-800, СМОФКабивен) центральный.

Следует отметить, что 80% пациентов подходит парентеральное питание с использованием систем «всё в одном», и только 20% пациентов нуждаются в индивидуализированной прописи парентерального питания. Это не значит, что тем 80% пациентов не следует подбирать смесь для парентерального питания – необходимо четко представлять, что им нужно подобрать смесь из всего спектра существующих на рынке смесей в контейнерах «всё в одном». Системы «2 в 1» позволяют обеспечить более индивидуализированный подход: возможно или использование смеси «2 в 1», или добавление к смеси «2 в 1» необходимого количества требуемой жировой эмульсии.

Известно, что в первые 3 недели лечения в ОРИТ пациенты теряют в среднем 15,5% общего запаса белков организма, большая часть которого приходится на катаболизм скелетных мышц (до 1,2% в сутки)¹⁰.

При анализе крупных сравнительных рандомизированных исследований по клиническому питанию, показавших отсутствие эффекта от «раннего» парентерального питания по сравнению с «поздним», полного калоража по сравнению с «трофическим», или энтеральных диет, обогащенных фармаконутриентами, по сравнению со стандартным энтеральным питанием, оказалось, что в тех исследованиях, где пациенты основной группы исследования получали адекватное количество белка (не менее 1 г/кг массы тела), получено снижение инфекционных осложнений, длительности лечения в ОРИТ и летальности вне зависимости от того, какие цели ставили перед собой исследователи (табл. 11.1).

Соответственно, **первым (если не ключевым) параметром выбора смеси для парентерального питания является содержание белка**. Для больного в критическом состоянии потребность в белке составляет 1,3–2,0 г белка/кг массы тела (идеальной массы тела), то есть полноценная смесь для полного парентерального питания для пациента массой 100 кг должна содержать не менее 130 г белка, при применении добавочного парентерального питания необходимо учесть количество белка, вводимого энтерально (около 40 г/литр смеси типа «Стандарт» или 75 г/литр смеси типа «Энергия»).

Таблица 11.1

Влияние количества полученного белка на результаты рандомизированных сравнительных исследований по питанию, опубликованных в 2010–е гг.

Исследование	Белок, г/кг/сут	Белок	Исход
EPaNiC, 2011 (раннее vs позднее парентеральное питание) ²	0,8	Мало	Раннее ПП не лучше
EDEN, 2012 (трофическое vs полное энтеральное питание при ОДН) ³	0,6–0,8 (группа полного питания)	Мало	Полный калораж не лучше
EDEN–Omega, 2012 (энтеральное питание, обогащенное Омега-3 vs стандартное энтеральное питание при ОРДС) ³	1,9 г/дозу энтерального питания в группе Омега-3 vs 10 г/дозу в группе контроля	Мало	Омега-3 ЖК – выше летальность
«Допустимый недокорм», 2011 (сравнение квартилей калоража по группам на летальность и осложнения) ⁴	0,6	Мало	Полный калораж не лучше
TICACOS, 2011 (назначение питания с учетом измеренной энергопотребности vs назначение питания по расчетному уравнению Харриса-Бенедикта) ⁵	1,0 (назначение питания с учетом метабологафа)	Достаточно	Добавочное ПП снижает летальность
SPN (добавочное ПП), 2013 (добавление ПП с 3–х суток при недостижении расчетных показателей за счет ЭП vs энтеральное питание только) ⁶	1,0–1,1 (SPN)	Достаточно	Добавочное ПП снижает инфекции, длительность лечения
Раннее ПП у пациентов с относительными противопоказаниями к энтеральному питанию vs стандартное питание, 2013 ⁷	1,1–1,2	Достаточно	Раннее ПП снижает длительность ИВЛ, сохраняет мышечную и жировую массу, улучшает функциональный статус пациента

Пример расчета белка

- Парентеральное питание «2 в 1» или «3 в 1»: смотри массу белка в литре раствора (часто производитель маркирует в граммах на литр) или в готовой смеси. Например, Нутрифлекс 70/180 Липид (смесь «3 в 1») содержит 71,8 г (≈ 70 г) белка в пакете объемом 1250 мл (стандартный объем), и в полтора раза больше в пакете объемом 1875 мл (увеличенный объем), а, в то же время, Нутрифлекс 70/240 (смесь «2 в 1») содержит 70 г белка в 1 литре раствора! Смесь Кабивен содержит всего 51 г белка в объеме 1540 мл (менее 0,5 г/кг!), в то время как смесь СМОФКабивен – 75 г белка в объеме 1477 мл.
- Флаконы с аминокислотами: количество белка определяется процентами аминокислот в растворе. Так, 15% раствор содержит 150 г белка в литре, то есть 75 г белка на один 500 мл флакон. При этом при использовании растворов с более низкой «концентрацией» (8–10%) резко падает количество доставляемого пациенту белка.

По-видимому, у пациентов в критических состояниях предпочтительнее оценивать потребности в белке не по расчетным уравнениям, а с учетом потери **азота мочевины суточной мочи** по следующей формуле:

$$\text{Потребность в белке (г)} = 6,25 \times (\text{азот мочевины суточной мочи (ммоль)} / 30 + 4 \text{ (г)})$$

или

Потребность в белке(г) = $6,25 \times (\text{азот мочевины суточной мочи (г)} + 4 \text{ (г)})$.

Следует отметить, что достижение цели по белку не приведет к достижению положительного азотистого баланса (анаболической фазы) при критических состояниях, а лишь позволит уменьшить резко выраженный катаболизм.

Белковая недостаточность является независимым предиктором неблагоприятного исхода и при печеночной, и при почечной недостаточности. Поэтому...

У пациентов с «неострым» нарушением функции печени без нарушений сознания (цирроз печени, стеатоз) не следует ограничивать дозу вводимого белка (1,2 г/кг при отсутствии нутритивной недостаточности, 1,5 г/кг при декомпенсации цирроза с развитием нутритивной недостаточности). При стеатозе, циррозе печени без признаков печеночной энцефалопатии показано применение стандартного раствора аминокислот. При развитии печеночной энцефалопатии, острой печеночной недостаточности применение стандартных растворов аминокислот противопоказано, необходимо использовать аминокислоты типа «Гепа» (с повышенным содержанием аминокислот с разветвленной цепью, сниженным содержанием триптофана, ароматических и серо-содержащих аминокислот), соответственно противопоказаны и все системы «2 в 1» и «3 в 1», так как они содержат стандартные аминокислоты. Доза вводимого белка должна быть уменьшена до 0,6–1,2 г/кг (флакон 10% раствора аминокислот типа «Гепа» содержит 50 г белка (около 0,75 г/кг)), при этом желателен мониторинг концентрации аммония в плазме крови (цель – менее 100 мкмоль/л).

По-видимому, следует использовать инфузию аминокислот типа «Гепа» (богаты изолейцином), поскольку в молекуле гемоглобина отсутствует изолейцин (аминокислота с разветвленной цепью, промотор синтеза белка), из-за чего он является неполноценным белком и при его переваривании аминокислоты не идут на синтез нового белка, а вызывают гипераммониемию, что приводит к прогрессированию печеночной энцефалопатии вплоть до развития комы с высокой вероятностью летального исхода.

Пациентам с острой почечной недостаточностью, которым проводят заместительную почечную терапию в адекватном режиме (продленная гемодиализация, продленная гемофильтрация), ограничение белка не требуется (минимум 1,5 г/кг), при этом необходимо компенсировать потери белка с эффлюентом (0,2 г на литр эффлюента, то есть около 10–15 г/сут дополнительно). У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), которым проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, потребности в белке составляют 1,2–1,5 г/кг. При развитии белковой недостаточности на фоне хронического гемодиализа (индекс массы тела менее 20 кг/м², потеря массы тела более 10% за 6 месяцев, альбумин менее 35 г/л и транстриетин менее 300 мг/л), несмотря на прием пероральных добавок, парентеральное питание проводят во время процедуры гемодиализа, дополнительную дозу белка рассчитывают с учетом потерь белка и нутритивного статуса пациента (30–60 г). Пациентам с ХПН без диализа парентеральное питание показано только в случае острых ситуаций (оперативное вме-

шательство, сепсис и так далее). Тем не менее, при скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин (ХПН 1–2 стадии) ограничение белка обычно не требуется (0,8 г/кг). При скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин без заместительной почечной терапии при наличии показаний к парентеральному питанию (операция на органах ЖКТ, например) показано уменьшение количества вводимого белка до 0,4–0,6 г/кг. Нет доказательств преимуществ аминокислот типа «Нефро» перед стандартными аминокислот-содержащими смесями типа «3 в 1» или «2 в 1». При расчете необходимого количества белка при почечной недостаточности следует учитывать протеинурию — при потерях белка с мочой более 1 г/сут показано добавочное количество белка исходя из расчета: протеинурия × идеальная масса тела × 0,6–0,8 г.

Более подробно описание парентерального питания при органных дисфункциях дано в гл. 14.

Вторым параметром, определяющим выбор смеси, является **количество углеводов** (глюкозы). Минимум глюкозы, необходимый для подавления глюконеогенеза (то есть катаболизма собственного белка мышц пациента для синтеза глюкозы), составляет 2 г/кг, то есть около 200 г/сутки. Максимальное подавление глюконеогенеза достигается при потреблении 400–600 г глюкозы в сутки, то есть 4–6 г/кг при массе в 100 кг.

Пример расчета глюкозы

- Парентеральное питание «2 в 1» или «3 в 1»: смотри концентрацию глюкозы в литре раствора или количество глюкозы в готовой смеси. Например, Нутрифлекс 70/180 Липид (смесь «3 в 1») содержит 180 г глюкозы в контейнере объемом 1250 мл (стандартный объем), и в полтора раза больше (270 г) в контейнере объемом 1875 мл (увеличенный объем). Смесь Нутрифлекс 70/240 (смесь «2 в 1») содержит 240 г белка в 1 литре раствора, то есть 360 г глюкозы в 1,5-литровом мешке, что может приводить к тяжелой гипергликемии при сахарном диабете или высокой степени инсулинорезистентности. Смесь Кабивен содержит 150 г белка в объеме 1540 мл (менее 2 г/кг), в то время как смесь СМОФКабивен — 187 г белка в объеме 1477 мл (около 2 г/кг).
- Раствор глюкозы во флаконах: содержание глюкозы в 20% растворе во флаконе 500 мл составляет 100 г, соответственно для поступления, например, 400 г глюкозы необходимо взять 4 флакона 20% раствора глюкозы (около 2 литров), что чревато перегрузкой вследствие введения избытка жидкости.

При расчете количества глюкозы следует учитывать наличие сахарного диабета, инсулинорезистентности (см. главу «Глюкоза»), почечной или печеночной недостаточности (см. соответствующие главы).

При парентеральном введении глюкозы необходимо определять концентрацию глюкозы крови не реже 8 раз в сутки, оптимально — каждый час.

При развитии гипергликемии на фоне парентерального питания необходимо проводить инфузию инсулина через отдельный шприцевой дозатор, желателно при помощи

системы автоматизированного контроля гликемии (например, Space Glucose Control). Применение системы SpaceGlucoseControl позволило достичь целевого уровня гликемии при проведении искусственного питания в 78% измерений⁸.

Дозы инсулина индивидуальны и определяются метаболизмом и степенью инсулинорезистентности пациента.

Расчет дозы инсулина

При отсутствии автоматизированной системы контроля гликемии целесообразно использовать один из имеющихся протоколов (в качестве примера приводим **протокол Медицинского университета Вены**)⁹:

Начальная скорость введения инсулина

Если глюкоза крови менее 7 ммоль/л — без инсулина, 7–11 ммоль/л — 0,4–5 МЕ/ч, более 11 ммоль/л — более 5 МЕ/ч инсулина.

Последующее изменение скорости введения инсулина

Если глюкоза крови более 7 ммоль/л

> 11 ммоль/л	↑ 3–5 МЕ/ч
8,8–11 ммоль/л	↑ 1–3 МЕ/ч
7–8,8 ммоль/л	↑ 0,1–1 МЕ/ч
7–8,8 ммоль/л при резком снижении	↓ на 1/4 дозы

Резким снижением глюкозы крови является снижение на 2,2 ммоль/л.

Если глюкоза крови 5,5–7 ммоль/л

Стабильно 5,5–7 ммоль/л	не менять
Снижение до 5,5–7 ммоль/л	↓ на 1/3
Резкое снижение до 5,5–7 ммоль/л	↓ на 1/2

Если глюкоза крови менее 5,5 ммоль/л

Снижение до 4,4–5,5 ммоль/л	↓ 0,2–0,6 МЕ/ч
Снижение до 3,3–4,4 ммоль/л	↓ 0,6–2 МЕ/ч
Резкое снижение до 4,4–5,5 ммоль/л	↓ на 3/4
Резкое снижение до 3,3–4,4 ммоль/л	остановить инсулин
2,2–3,3 ммоль/л	остановить инсулин, 30 мл 5% глюкозы в/в
< 2,2 ммоль/л	остановить инсулин, 25 мл 40% глюкозы

Частота измерения глюкозы крови: глюкоза крови менее 2,2 ммоль/л — каждые 15 минут, 2,2–3,3 ммоль/л — каждые 30 минут, более 11 ммоль/л или изменение инсулина > 4 МЕ/ч — каждый час, менее 5,5 или более 10 ммоль/л или изменение инсулина > 2 МЕ/ч — каждые 2 часа, во всех остальных случаях — каждые 4 часа.

При стойкой гипергликемии, увеличении дыхательного коэффициента (RQ) на фоне парентерального питания выше 0,9 следует рассмотреть возможность уменьшения скорости вводимой глюкозы, а при отсутствии эффекта — снижение суммарной глюкозной нагрузки.

Как выбрать жировую эмульсию?

Третий параметр выбора состава для парентерального питания — **жировая эмульсия**. Здесь необходимо задать себе 3 вопроса.

1. **Включать ли в состав питания жировую эмульсию или нет?** Для большинства случаев применения **полного** парентерального питания жировая эмульсия является неотъемлемым компонентом, так как содержит незаменимые жирные кислоты (источником являются триглицериды LCT). Жирные кислоты необходимы для синтеза мембран, фосфолипидов, сурфактанта, гормонов и так далее и являются высокоэнергетичным субстратом. Более того, использование жировой эмульсии позволяет предотвратить гипергликемию при нарушении утилизации глюкозы (например, сахарном диабете, «большой хирургии» или сепсисе). Двухкомпонентное парентеральное питание (аминокислоты + глюкоза) показано при добавочном парентеральном питании, в случае противопоказаний к использованию жировых эмульсий, например, при жировой эмболии или панкреонекрозе с развитием гипертриглицеридемии более 12 ммоль/л (классический признак — «хилезная сыворотка»). Гипертриглицеридемия обычно носит транзиторный характер, соответственно, через 48–72 часа можно использовать парентеральное питание, которое содержит жировые эмульсии.
2. **Если включать жировую эмульсию, то какую — длинноцепочечные жиры (LCT) — 1-е поколение; смесь длинноцепочечных и среднецепочечных жиров (MCT/LCT) — 2-е поколение; или смесь длинноцепочечных, среднецепочечных жиров и рыбьего жира ± оливковое масло (3-е поколение)?** Для пациентов в критических состояниях, с органной дисфункцией следует отказаться от жировых эмульсий первого поколения ввиду повреждающего действия эмульсии на основе только соевого масла (LCT) на эндотелий, легкие, печень, накопления в ретикулоэндотелиальной системе, по-видимому, вследствие медленной утилизации из сосудистого русла. В связи с быстрой утилизацией эмульсии второго и третьего поколений имеют преимущества у пациентов с органной дисфункцией. На сегодняшний день неочевидны преимущества эмульсий третьего поколения (MCT/LCT + рыбий жир ± оливковое масло) по сравнению с эмульсиями второго поколения (MCT/LCT) на органную функцию. По-видимому, эмульсии третьего поколения приводят к уменьшению воспалительной реакции и, при длительном применении в периоперационном периоде, могут способствовать уменьшению инфекционных осложнений и длительности лечения в ОРИТ и стационаре у хирургических пациентов с исходной нутритивной недостаточностью. При проведении длительного парентерального питания (например, на дому), печеночной недостаточности, развитии печеночной дисфункции, связанной с проведением парентерального питания (PNALD — Parenteral Nutrition Associated Liver Disease), показано использование эмульсий третьего поколения, так как доказан их лечебный эффект при дистрофии печени.

Использование жировой эмульсии на основе только рыбьего жира противопоказано, так как она очень медленно утилизируется из сосудистого русла, что может приводить к органным нарушениям и не обеспечивает пациента незаменимыми жирными кислотами. Использование комбинации эмульсии первого поколения с рыбьим жиром (без сочетания с МСТ-эмульсией) препятствует утилизации ЛСТ-эмульсии, поэтому такой комбинации следует избегать. У пациентов с почечной недостаточностью замедлен метаболизм липидов, снижена активность липопротеинлипазы, соответственно замедлено усвоение ЛСТ-эмульсий, кроме того, избыток ω -6 жирных кислот (ЛСТ) приводит к усилению хронического воспаления, или ССВР, характерного для этих пациентов, вследствие чего предпочтение следует отдавать эмульсиям 2–3 поколений.

3. **Сколько дать жиров?** Обычно жировые эмульсии должны составлять около 30–35% энергетической потребности, однако существуют данные об уменьшении инфекционных осложнений при применении смеси для парентерального питания с 15% энергетической ценностью жиров при ожогах. У пациентов с почечной недостаточностью энергетическая потребность должна покрываться за счет жиров не более, чем на 30%, при развитии выраженной дислипидемии или гипергликемии эти рекомендации должны быть индивидуализированы.
4. Четвертый параметр (а не первый, как принято считать) — **энергетическая потребность**. Согласно расчетным уравнениям, пациент в ОРИТ требует около 25–30 ккал/сут. Как гипо-, так и гипералиментация приводят к увеличению числа осложнений и риска летального исхода. Тем не менее, у «преддиализных» пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые получают низкобелковую диету, показано преимущество от использования питания, содержащего 35–45 ккал/кг/сут.

Существуют данные о низкой корреляции расчетных уравнений с реальной потребностью пациентов в ОРИТ, что требует расчета энергопотребности на основе **непрямой калориметрии**.

Выбор смеси для парентерального питания осуществляют в соответствии с должной энергетической ценностью, учетом объема жидкости в системе «всё в одном», соотношением небелковые калории/азот, осмолярностью вводимого раствора и концентрацией нутриентов в нем.

Пример выбора парентерального питания на основе расчета энергетической потребности:

- **пациенту недостаточно энтерального питания, необходимо добавочное парентеральное питание:** необходимо увеличить количество полученного белка и калорий без увеличения объема вводимой жидкости — Нутрифлекс 70/180 Липид — 625 мл, Нутрифлекс 70/240 или 15% раствор аминокислот 500 мл + 20% глюкоза 1000 мл.
- **пациент отделения реанимации нуждается в полном парентеральном питании, повышенном содержании белка и ограничении жидкости:** необходи-

ма смесь с высоким содержанием белка, достаточным калоражем в небольшом объеме — например, Нутрифлекс 70/180 Липид — 1875 мл.

При выборе состава для парентерального питания типа «всё в одном» следует учитывать соотношение небелковая энергетическая ценность/азот. Для здорового человека это соотношение составляет 140–160 ккал/1 г азота, при развитии критического состояния данный коэффициент снижается до 100–120 ккал/г, что диктует выбор смеси с соответствующим коэффициентом (см. таблицу систем «всё в одном»). Увеличение небелковых калорий свыше 30 ккал/кг/сут при обеспечении белком в 1,5 г/кг/сут не улучшает азотистый баланс, но приводит к целому ряду осложнений: гипергликемия, гипертриглицеридемия, инфекционные осложнения.

Пример выбора смеси «три в одном» на основе соотношения небелковая энергетическая ценность/азот:

- **стабильный пациент отделения хирургии (при наличии показаний к ПП), домашнее парентеральное питание, добавочное парентеральное питание:** соотношение небелковая энергетическая ценность/азот 140–160 — Нутрифлекс 40/80 Липид, Нутрифлекс 48/150 Липид, Кабивен центральный, Кабивен периферический, Оликлиномель № 4–550, Оликлиномель № 7–1000.
- **пациент в критическом состоянии, ОРИТ:** соотношение небелковая энергетическая ценность/азот 100–120 — Нутрифлекс 70/180 Липид, Нутрифлекс 70/240, СМОФ Кабивен, Оликлиномель № 8–800.

Литература

- ¹ Wischmeyer P. International ICU Nutrition Survey. ESPEN Congress 2013.
- ² Casaer MR et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill patients. N Engl J Med 2011; 365: 506–17.
- ³ Rice TW et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA 2012; 307(8):795–803.
- ⁴ Arabi YM. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011; 93: 569–77.
- ⁵ Singer P et al. The tight calorie control study (TICACOS): a pilot PRCT of nutritional support in critically ill. Intensive Care Med 2011; 37: 601.
- ⁶ Heidegger CP et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. Lancet 2013; 381: 385–93.
- ⁶ Doig GS, Simpson F et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition. JAMA 2013; 309(20): 2130–2138.
- ⁷ Blaha Jan et al. Evaluation of blood glucose control in ICU patients using Space Glucose Control system. 34th ISICEM, Brussels 2014.
- ⁸ Hiesmayr MJ. ESPEN LLL Programme. Module 18.2. Promoting homeostasis during nutrition support, 2011, www.espen.org.
- ⁹ Monk DN et al. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. Ann Surg 1996; 223 (4): 395–405.

Глава 12. БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Ключевые принципы и важные акценты

Вместо введения

Парентеральное питание — это способ нутритивной поддержки пациентов, у которых по каким-либо причинам энтеральное питание через желудочно-кишечный тракт или невозможно, или его недостаточно.

Соответственно, если человек не может получать достаточное количество макро- и микронутриентов другим путем, он обречен на смерть. В начале XXI века в течение нескольких лет в литературе обсуждалась тема под заголовком «Смерть от парентерального питания»¹.

Тезис об опасности парентерального питания в целом сильно преувеличен. Во-первых, следует отметить, что в отличие от экспериментальных данных на животных, нет убедительных доказательств того, что парентеральное питание у людей приводит к атрофии слизистой ЖКТ, лимфоидной ткани кишки, избыточному росту бактерий и их транслокации даже при критических состояниях. Во-вторых, сравнение и тем более противопоставление парентерального и энтерального путей введения некорректно, что блестяще продемонстрировало крупнейшее эпидемиологическое исследование, в которое было включено более 100 000 пациентов, получающих парентеральное питание (включая детей и новорожденных) из выборки более 11 млн историй болезней за период 2005–2007 гг. Оказалось, что больные, получающие парентеральное питание, по всем параметрам имеют больше шансов умереть, чем пациенты, получающие энтеральное питание (таблица 12.1)².

Таблица 12.1.

Сравнительная характеристика больных, получающих парентеральное и энтеральное питание

	Парентеральное питание	Энтеральное питание
Возраст	66	54
Экстренное поступление	55,6	44,4
«Тяжелобольные»	46,3	4

Следует обратить внимание и на нозологическую характеристику больных, получающих парентеральное питание (таблица 12.2)².

Нельзя сравнивать парентеральное и энтеральное питание. На сегодняшний день не существует причин для противопоставления парентерального питания энтеральному — это совершенно разные категории пациентов. Пациентам, у которых энтеральное питание не обеспечивает оптимального количества нутриентов, парентеральное питание уменьшает количество любых осложнений и часто является жизнеспасующим. Часто описываемые инфекционные осложнения при сравнении парентерального и энтерального питания при ближайшем рассмотрении оказались связаны с избытком калорий и высокой частотой гипергликемии при проведении парентерального питания³⁻⁴.

В руках опытной команды парентеральное питание не увеличивает число осложнений по сравнению с энтеральным питанием.

Общие соображения

Основа предотвращения любых осложнений парентерального питания — соблюдение показаний и противопоказаний к парентеральному питанию, учет исходного состояния пациента (тяжесть нутритивной недостаточности, длительность голодания, степень гипергликемии, наличие триглицеридемии, гипофосфатемия, электролитные нарушения), четкое соблюдение методологии и технологии парентерального питания.

Для предотвращения осложнений парентерального питания необходим жесткий мониторинг гликемии, регулярный мониторинг фосфатемии, магниеми, калиеми, уровня трансаминаз, креатинина, мочевины плазмы крови, а также инфекционных осложнений.

Чем тяжелее исходное состояние пациента, тем более выраженными могут быть осложнения, связанные с применением парентерального питания. В связи с этим необходимо постепенное увеличение (в течение 3–5 суток) объема парентерального питания («start low go slow») под пристальным клиническим наблюдением и мониторингом биохимических показателей — глюкозы, калия, магния, фосфора, мочевины как минимум 1 раз в сутки в первые дни. При длительном, домашнем парентеральном питании интервалы биохимического мониторинга могут быть значительно удлинены.

Среди всех осложнений выделяют несколько типов:

- метаболические осложнения, основными из которых следует считать рефиндинг-синдром и гипергликемию;
- гипертосмолярный синдром;
- инфекционные осложнения (в первую очередь, связанные с катетерной инфекцией);

Таблица 12.2

Нозологическая характеристика больных, получающих парентеральное питание

	Парентеральное питание, %
Злокачественные новообразования	38,9
Недостаток питания	33,2
Почечная недостаточность	31,3
Сахарный диабет	24,4

- поражение печени;
- осложнения, связанные с голоданием кишки;
- осложнения, связанные с нарушением технологии приготовления смеси;
- иммунологические осложнения — данные об отрицательном влиянии парентерального питания на иммунитет во многом носят спекулятивный характер и чаще всего связаны с нарушением технологии проведения парентерального питания (в первую очередь, развитием гипергликемии). Вероятно, имеет значение избыток ω -6 жирных кислот при длительном парентеральном питании, соответственно, эмульсии 3-го поколения могут иметь преимущество во влиянии на иммунитет.

Метаболические осложнения: рефидинг-синдром

Самое грозное метаболическое осложнение — синдром возобновления питания («рефидинг-синдром») (см. соответствующую главу). Он часто развивается у пациентов с исходной тяжелой степенью нутритивной недостаточности, при длительном голодании, при преимущественном метаболизме жиров и кетоновых тел. Являясь в большей степени ятрогией из-за стремления врача как можно быстрее обеспечить пациента полным количеством нутриентов, его развитию способствуют избыточная энергетическая ценность смеси для парентерального питания, неправильная оценка потребностей пациента, исходного нутритивного статуса, концентрации фосфора, магния и калия в плазме крови, превышение скорости и дозы вводимой парентерально глюкозы.

Тем не менее, часто протекая в той или иной степени **субклинически, рефидинг-синдром встречается гораздо чаще, чем принято считать**. Основным маркером рефидинг-синдрома — гипофосфатемия — встречается в 100% случаев при отсутствии парентерального введения фосфора и в 34% случаев при введении фосфатов внутривенно (все современные смеси для парентерального питания типа «3 в 1» содержат в своем составе фосфаты для профилактики рефидинг-синдрома).

Метаболические осложнения: гипергликемия и жесткий контроль гликемии

Наиболее частыми метаболическими осложнениями парентерального введения макронутриентов являются гипергликемия (до 50% случаев) и гипертриглицеридемия (25–50% случаев). Гипергликемия приводит не только к развитию гиперосмолярного синдрома и дегидратации. Большинство негативных воздействий гипергликемии изучено у больных сахарным диабетом: нарушение заживления ран, анастомозов, ингибирование агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения, гликирование иммуноглобулинов, снижение фагоцитоза, катаболизм белка и глюконеогенез, имеющие ключевое значение в нарушении метаболизма при гипергликемии⁵⁻⁸.

При развитии критического состояния основными патологическими последствиями гипергликемии являются нарушение целостности гликокаликса эндотелия капилляров с развитием капиллярной утечки, снижение гуморального и клеточного иммунитета и усиление катаболизма белка. Поэтому гипергликемия при проведении парентерального питания может приводить к увеличению инфекционных осложнений и летальности⁹, что диктует необходимость расчета максимальной дозы вводимой глюкозы (не более 5 г/кг в сутки), темпа ее введения (не более 5 мг/кг/ч), постоянного мониторинга уровня гликемии (не реже 8 раз в сутки) и постоянной коррекции гликемии при парентеральном питании. **Во многом за счет большей частоты гипергликемии при проведении парентерального питания многими авторами было получено больше инфекционных осложнений при сравнении парентерального питания с энтеральным.**

Можно долго спорить о необходимости жесткого контроля гликемии, его побочных эффектах и влиянии на летальность, но следует иметь в виду, что основные **метаболические** последствия гипергликемии в конечном итоге приводят к осложнениям и неблагоприятному исходу. И к этим последствиям относят катаболизм белков, увеличение печеночного глюконеогенеза из аминокислот распадающихся мышц, резистентность к инсулину, снижение эффекта инсулина как мышечного анаболика¹⁰⁻¹¹. В исследовании у пациентов с ожогами более 40% тела гипергликемия приводила к увеличению выброса фенилаланина из мышц и отрицательному азотистому балансу (то есть усилению катаболизма), степень выраженности которого была прямо пропорциональна степени выраженности гипергликемии при отсутствии изменений основного обмена и состава питания¹².

Влияние гипергликемии на катаболизм белка было основой другого исследования, в котором оценивали влияние жесткого контроля глюкозы на обмен белка в послеоперационном периоде у онкологических больных¹³. Результаты этого исследования подтвердили катаболический эффект гипергликемии и анаболический эффект эугликемии — авторы продемонстрировали увеличение синтеза глутамина *de novo* скелетными мышцами (ведь именно там, а не в плазме, находится основной пул глутамина) и уменьшение высвобождения лейцина из мышечной ткани. Не стоит забывать о том, что введение экзогенного глутамина само по себе не обеспечивает уменьшение катаболизма и увеличение анаболизма, а приводит к увеличению, в первую очередь, внеклеточного пула глутамина, который не отражает реальной ситуации баланса белков в периферических тканях. Известно, что часть углерода, используемого для синтеза глутамина, связана с доставкой глюкозы в мышцы; доставка глюкозы в мышцы оптимальна при гиперинсулинемической эугликемии и нарушена при гипогликемии и инсулинорезистентности. Таким образом, проблема безопасности применения парентерального питания в аспекте поддержания нормогликемии за счет экзогенного инсулина (гиперинсулинемическая эугликемия) может воздействовать и на азотистый баланс, в частности, на синтез глутамина (условно-незаменимой аминокислоты). По образному выражению Griffiths RD, опубликованному в статье под заголовком «Глутамин и жесткий контроль гликемии: курица или яйцо?»: «звучит слишком хорошо, чтобы быть правдой: использование жесткого контроля гликемии также решает проблему глутамина?!»¹⁴.

Избыток глюкозы в парентеральном питании приводит к увеличению липонеогенеза и жировой дистрофии печени¹⁵.

Метаболические осложнения: гипертриглицеридемия

Гипертриглицеридемия развивается чуть реже, чем гипергликемия (25–50% случаев)¹⁶. Поэтому при проведении парентерального питания необходим мониторинг уровня триглицеридов (не реже 1 раза в сутки) (см. соответствующие главы). Наиболее простым рутинным методом оценки гипертриглицеридемии является визуальная оценка сыворотки через 8 часов после окончания инфузии жировой эмульсии — появление хилезной сыворотки (непрозрачной, белого цвета) свидетельствует о нарушении утилизации жировых эмульсий и требует соответствующей коррекции состава парентерального питания. Типичным примером выраженной гипертриглицеридемии с развитием хилезной сыворотки является панкреонекроз. Введение жировых эмульсий в этом случае противопоказано¹⁷.

Метаболические осложнения: жировая перегрузка

Врачи со стажем работы более 30 лет помнят, какие побочные эффекты раньше сопровождали парентеральное применение жировых эмульсий — пирогенные реакции, жировая эмболия, респираторный дистресс-синдром, поэтому часто отказываются от назначения этого класса препаратов. В связи с этим во врачебной среде бытует целый ряд мифов о вреде жировых эмульсий — мифы о жировой перегрузке, термогенезе, кетоацидозе. Жировая перегрузка, которая может возникнуть при избытке линолевой кислоты, возникала при использовании первых жировых эмульсий на основе хлопкового масла (эмульсия «Липомуль», которая более 30 лет назад снята с производства), при использовании жировых эмульсий 2-го (MCT/LCT) и 3-го поколений (MCT/LCT/ ω -3) этих проблем не возникает¹⁸. Пирогенная реакция может возникать при введении эмульсий всех поколений при нарушении скорости введения или нарушении метаболизма жирных кислот (дефицит углеводов, гипоксия, шок), если темпы введения превышают темпы утилизации в организме. Следует отметить, что при соблюдении всех правил безопасного введения жировых эмульсий этих и многих других проблем не возникает. Необходимо также помнить о максимальной дозе жировых эмульсий и максимальном темпе их введения, который не должен превышать скорость утилизации из сосудистого русла. В соответствии с рекомендациями ESPEN 2009 «внутривенные жировые эмульсии (MCT, LCT или смеси эмульсий) могут быть назначены в дозе 0,7–1,5 г/кг в течение 12–24 часов», то есть темп введения эмульсии не должен превышать 100 мл/ч¹⁹.

Несмотря на то, что ω -3 жирные кислоты обладают целым рядом положительных эффектов, необходимо отметить, что изолированное введение ω -3 (без LCT, MCT/LCT или LCT/оливкового масла) небезопасно ввиду того, что они плохо гидролизуются липопроtein-липазой и, соответственно, могут накапливаться в системе кровообращения. Более того, сочетание ω -3 и LCT-эмульсий также небезопасно из-за ингибирования высвобождения эмульсии жирных кислот из соевого масла ω -3-кислотами, что

может приводить к накоплению эмульсии в сосудистом русле. Сочетание ω -3 жирных кислот и МСТ приводит к нормализации гидролиза липопротеинов, повышает скорость утилизации жирных кислот и предотвращает развитие жировой перегрузки^{20–22}. Именно поэтому третье поколение жировых эмульсий обязательно включает 3 компонента: LCT как источник незаменимых жирных кислот, МСТ как быстрометаболизирующийся энергетический субстрат, улучшающий гидролиз липопротеинов при сочетании LCT и ω -3, и ω -3 жирные кислоты, обладающие иммуномодулирующим эффектом.

Другие метаболические осложнения

Кетоацидоз — редкое осложнение парентерального питания. Развитие кетонемии и кетонурии возможно при применении жировых эмульсий как фаза их естественного метаболизма. Некоторое время назад были опубликованы единичные экспериментальные работы, показывающие возможность развития кетоацидоза при использовании МСТ-эмульсий. Эти данные не нашли подтверждения в клинике — исследования кислотно-основного состояния при применении МСТ-эмульсий во всех возрастных группах, включая недоношенных детей, не обнаружили его изменения^{23–27}. Кетоацидоз может быть следствием инсулинорезистентности или декомпенсации сахарного диабета. Жировые эмульсии сами по себе, вне зависимости от их состава и поколения, при соблюдении безопасного темпа их инфузии не вызывают развития кетоацидоза.

Гиперазотемия — увеличение уровня мочевины плазмы крови более, чем в 2 раза выше нормальных значений, может быть следствием избытка вводимого белка, печеночной или почечной недостаточности. При развитии гиперазотемии необходимо установить ее причину и, если есть почечная и печеночная недостаточность, уменьшить дозу вводимого белка.

Избыточный калораж, избыток глюкозы (а самое главное — развитие гипергликемии) при применении парентерального питания приводят к развитию неалкогольного стеатоза печени, увеличивают риск инфекционных осложнений, длительность лечения в стационаре.

Гиперосмолярный синдром

Растворы глюкозы и аминокислот для парентерального питания гиперосмолярны. Для обеспечения безопасного темпа введения необходимо учесть, что растворы с осмолярностью выше 850 мосмоль/л должны вводиться только в центральные вены в течение не менее 12 часов. Для дополнительного парентерального питания разработаны смеси «3 в 1», имеющие осмолярность менее 850 мосмоль/л (например, Нутрифлекс Липид 40/80, Кабивен периферический). Их можно вводить в периферические вены, хотя это скорее исключение, чем рутинная клиническая практика.

В соответствии с рекомендациями ESPEN 2009¹⁹ для введения высокоосмолярных растворов парентерального питания, предназначенных для полного обеспечения организма нутриентами, требуется установка центрального венозного доступа (категория C); установку периферического венозного доступа рассматривают в том случае, если предполагается введение низкоосмолярных (<850 мосмоль/л) растворов, предназначенных для проведения парентерального питания с целью частичного удовлетворения нутриционных потребностей и предотвращения возникновения отрицательного баланса энергии (категория C).

Патология печени

Длительное **тотальное** парентеральное питание чревато **холестаазом**, который возникает из-за нарушения естественной энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Это осложнение возникает при систематическом введении более 3000 ккал в неделю в виде жировых эмульсий (около 250 мл 20% жировой эмульсии в сутки) и может привести к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности²⁸. Для предотвращения этого осложнения необходимо уменьшить суммарную дозу вводимых липидов до 3000 ккал/нед (в этом случае вероятность развития печеночной недостаточности уменьшается до 1%), вводить парентеральное питание не в постоянном режиме, а с перерывами, например, в течение ночи, обеспечивать часть нутриентов за счет энтерального пути введения для стимуляции секреции желчи и предотвращения ее застоя, проводить регулярный мониторинг функции печени и ограничивать избыток энергии (в первую очередь, за счет глюкозы)²⁹. Существуют данные о том, что жировые эмульсии 3-го поколения способны вызывать холестаз в меньшей степени, поэтому при длительном применении парентерального питания следует отдать им предпочтение³⁰.

При длительном применении парентерального питания возможно развитие ассоциированной с парентеральным питанием дистрофии печени (**PNALD** – parenteral nutrition-associated liver disease), среди причин которой выделяют³¹:

- гиперкалорическое питание;
- избыток углеводов;
- недостаток жиров;
- дисбаланс аминокислот (избыток метионина);
- избыток фитостеролов;
- нарушение циркуляции желчных кислот.

Имеются данные о том, что переход на жировую эмульсию 3-го поколения обладает терапевтическим эффектом при PNALD³². Более того, исходя из возможного влияния изолированной LCT-эмульсии (1-го поколения) на печень, рекомендовано использование эмульсий третьего поколения при применении длительного тотального парентерального питания.

Голодание кишки при тотальном парентеральном питании

Осложнения, которые часто связывают с голоданием кишки — атрофия слизистой, избыточный рост бактерий, транслокация бактерий, атрофия лимфоидной ткани кишки, снижение секреторного IgA в просвете кишки, снижение иммунитета.

Соответственно, существуют некоторые преимущества энтерального питания над парентеральным^{33–35}:

- поддержание структур ворсин кишки;
- стимуляция секреции ферментов щеточной каемки, эндопептидов, иммуноглобулина А, желчных кислот;
- сохранение целостности соединений эпителия кишки;
- снижение проницаемости эпителия кишки;
- предотвращение транслокации бактерий.

После первой волны энтузиазма по поводу внутривенной гипералиментации в 1960-е годы появились сообщения о транслокации бактерий через голодающую кишку при проведении полного парентерального питания. Была высказана гипотеза, что отсутствие питания через ЖКТ приводит к атрофии слизистой оболочки кишки, и, соответственно, увеличению бактериальной транслокации и частоты сепсиса, подтвержденная в некоторых экспериментальных исследованиях на животных. Однако, использование парентерального питания у пациентов не приводило к атрофии слизистой даже при месячном голодании кишки, а развивалось, как правило, не ранее 2–3 месяцев от начала **тотального** парентерального питания^{16,36–41} (таблица 11.3).

Таблица 11.3

Тотальное парентеральное питание (ТПП) и атрофия кишки у людей

Ссылка	Результаты
Guedon et al., 1986	Отсутствие атрофии слизистой кишки через 21 день ТПП
Rossi et al, 1993	Атрофия слизистой кишки через 9 месяцев ТПП
Pironi et al, 1994	Атрофия слизистой кишки через 2–3 месяцев ТПП
Sedman et al, 1995	Отсутствие атрофии слизистой кишки при сравнении ТПП с энтеральным питанием длительностью 10 дней и более
Groos et al.,1996	Атрофия слизистой кишки через 7–12 недель ТПП

Имеется очень небольшое количество исследований, доказывающих отрицательное влияние ИМЕННО парентерального питания на транслокацию бактерий из кишки, то есть обнаружение в крови того же микроорганизма, что и в кишке, и мезентериальных лимфатических узлах. Эти исследования лишь показали, что транслокация происходит прежде всего у пациентов с нарушением моторики ЖКТ, кишечной непроходимостью, мезентериальной ишемией, и ее частота не различается у пациентов, получающих парентеральное или энтеральное питание⁴². Похожие данные получены и у пациентов с тяжелой травмой⁴³. В целом, доказательная база о влиянии парентерального питания на увеличенную транслокацию бактерий из кишки отсутствует, правда, не следует забывать об особенности питания кишки — пристеночном пищеварении.

Инфекционные осложнения

При тщательном анализе более высокой частоты встречаемости инфекционных осложнений при проведении парентерального питания следует принять во внимание 2 момента: нефизиологический доступ (венозный катетер) и, соответственно, возможные катетер-ассоциированные инфекции, и связь инфекционных осложнений с метаболическими, в первую очередь, с гипергликемией, которая, очевидно, может встречаться чаще при проведении парентерального питания.

Парентеральное питание в большинстве случаев осуществляют через центральный венозный катетер. Основными принципами уменьшения инфекционных осложнений при проведении парентерального питания являются⁴⁴:

- выбор места пункции центральной вены — подключичный доступ предпочтительнее;
- уход за местом катетеризации вены (прозрачные наклейки, смена катетера при гиперемии кожи);
- соблюдение стерильных условий при смешивании компонентов парентерального питания, сборке и подключении системы с раствором для парентерального питания;
- смена инфузионной линии при введении жировых эмульсий не реже, чем 1 раз в сутки;
- использование туннелированных катетеров или имплантируемых центральных венозных портов для проведения длительного (домашнего) парентерального питания.

Безопасность жировых эмульсий при смешивании: проблема стабильности!

Одним из основополагающих моментов безопасного использования жировых эмульсий и применения их комбинаций с другими компонентами парентерального питания является стабильность жировой эмульсии. Согласно одной из самых строгих фармакопей мира — американской (USP) — средний размер глобулы жира в растворе для парентерального введения не должен превышать 0,5 мкм (1/10 диаметра легочного капилляра), а процентная доля крупных глобул более 5 мкм (PFAT 5) (что сопоставимо с диаметром эритроцита и диаметром легочного капилляра) — не более 0,05%⁴⁵.

Известно, что применение «нестабильных» липидов, то есть липидов с нарушением структуры эмульсии и агрегацией глобул жира, приводит к закупорке легочных капилляров, повреждению эндотелия легких, выраженной лейкоцитарной инфильтрации легочной ткани с развитием острого повреждения легких⁴⁶.

Есть несколько факторов, влияющих на дестабилизацию жировой эмульсии.

Во-первых, дестабилизация эмульсии начинается при нарушении целостности заводской упаковки во время установки инфузионной системы (капельницы) и с течением

времени прогрессирует. При этом время развития нестабильности жировой эмульсии зависит от ее качественного состава. Так, эмульсии на основе соевого масла (первое поколение — ЛСТ-эмульсии) или сочетания соевого и сафлорового масел становятся нестабильными через 12 часов, а через сутки доля крупных глобул достигает 1 %, что в 20 раз превышает допустимые значения. Эмульсии на основе сочетания МСТ и соевого масла и оливкового и соевого масла остаются стабильными и через 30 часов после начала инфузии⁴⁷ (табл. 12.4).

Таблица 12.4

Что происходит с эмульсией после начала инфузии: внимание на качественный состав

Время, ч	Соевое/сафлоровое масло	Соевое масло	Соевое/кокосовое масло (МСТ)	Оливковое/соевое масло
0	0,004 ± 0,001	0,005 ± 0,001	0,011 ± 0,002	0,003 ± 0,001
4	0,003 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,003 ± 0,001
8	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,013 ± 0,003	0,003 ± 0,001
24	0,717 ± 0,442	1,070 ± 0,102	0,020 ± 0,013	0,006 ± 0,001
30	1,001 ± 0,276	0,861 ± 0,462	0,023 ± 0,007	0,006 ± 0,002

Во-вторых, стабильность жировых эмульсий в стеклянных флаконах и пластиковых пакетах «всё в одном» может быть принципиально различной. Так, в исследовании Driscoll DF et al. все заявленные эмульсии в стеклянных флаконах (Intralipid 10 %, ClinOleic 20 %, Structolipid 20 %, Lipoplus 20 %, Lipofundin MCT/LCT 10 %, Lipofundin MCT/LCT 20 %) были стабильны (PFAT 5 менее 0,05 %), однако стабильность в пластиковом пакете при смешивании эмульсий на основе соевого масла в системах «всё в одном» превышала допустимые значения, а при смешивании эмульсии на основе кокосового и соевого масел (МСТ/ЛСТ) оставалась стабильной⁴⁸⁻⁴⁹.

В-третьих, стабильность жировой эмульсии во флаконе не означает ее стабильности при смешивании с другими компонентами парентерального питания. Это касается как смешивания в системах «всё в одном», так и смешивания во время инфузии при применении флаконной методики парентерального питания. Основными факторами, влияющими на стабильность готовой смеси парентерального питания, являются⁵⁰:

- pH;
- двухвалентные катионы (кальций, магний);
- растворенный кислород;
- дневной свет;
- микроэлементы.

pH среды наиболее значимо влияет на стабильность жировой эмульсии: даже небольшое снижение pH приводит к более нейтральному заряду гидрофильной части эмульсии и агрегации частиц. Раствор глюкозы имеет pH в пределах 3,5–6,5, в нем происходит постоянный процесс разложения глюкозы до муравьиной и левулиновой

кислот, причем даже небольшое разложение глюкозы приводит к значимому снижению pH (51). pH аминокислот находится в пределах от 5,0 до 7,4. Несмотря на то, что раствор аминокислот создает кислую среду, аминокислоты являются сильным буфером и могут стабилизировать жировую эмульсию.

Катионы нарушают отрицательный заряд поверхности частиц жировой эмульсии, приводя к их агрегации — чем выше положительный заряд катиона, тем выше эффект. Учитывая тот факт, что трехвалентные катионы (в основном фосфат кальция) находятся в следовых количествах, основной вред причиняют двухвалентные катионы (кальций, магний, фосфат кальция)⁵².

Добавление витаминов вносит свой вклад в дестабилизацию жировой эмульсии. Так, витамины А, Е, К, В₂ разрушаются на свету (до 80% ретинола разрушается на свету за 24 часа)⁵³. Витамин С при смешивании реагирует с растворенным кислородом, который может диффундировать через пластиковую упаковку системы «всё в одном» при использовании поливинилхлоридных мешков, с образованием оксалата кальция и преципитацией жировой эмульсии.

Микроэлементы вызывают перекисное окисление липидов, снижение pH, в итоге приводя к дестабилизации жировой эмульсии. Поэтому одновременное введение микроэлементов и витаминов не рекомендуют. По возможности следует воздержаться от смешивания этих веществ с микронутриентами⁵⁴. По образному выражению Schroder AM (2001) «добавление кальция, микроэлементов и витаминов может превратить парентеральное питание в опасный коктейль!»

Для безопасного использования парентерального питания необходимо соблюдать следующий порядок смешивания в системах «всё в одном»:

- сначала добавлять электролиты (при необходимости водорастворимые витамины и микроэлементы) в раствор аминокислот;
- затем добавить глюкозу;
- затем жировую эмульсию (при необходимости — с уже добавленными в нее жирорастворимыми витаминами, которые безопаснее вводить отдельно).

Применение систем «всё в одном» является более безопасным при использовании жировых эмульсий 2-го и 3-го поколений и соблюдении правил смешивания растворов, чем «флаконная методика».

Одним из важных осложнений парентерального питания являются инфекции кровотока. Системы «всё в одном» позволяют снизить риск их развития. Так, в исследовании Wischmeyer P et al. сравнили применение систем «всё в одном» с «флаконной методикой» парентерального питания у 31 129 больных в 182 госпиталях: частота инфекций кровотока при использовании «флаконной методики» была на 8,1% выше, чем при использовании систем «всё в одном» (35,1 vs 43,2%, $p < 0,001$)⁵⁵.

По данным рандомизированных контролируемых исследований до 80% пациентов, получающих парентеральное питание, могут получать стандартизированное парентеральное питание с использованием систем «всё в одном», только 20% пациентов нуждаются в проведении метаболически ориентированного питания по

индивидуальной модульной схеме. Согласно рекомендациям ESPEN 2009¹⁹ «смеси для парентерального питания следует вводить с использованием контейнеров типа «всё в одном» (категория В)».

Дистрофия костей

При длительном применении парентерального питания в 30% случаев возможно развитие дистрофии костей⁵⁶. Поэтому пациентам, получающим длительное тотальное парентеральное питание, необходим ежегодный мониторинг плотности костной ткани — денситометрия (например, DEXA — dual energy X-ray absorbtometry).

Литература

- 1 *Marik PE, Pinsky M.* Death by parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 2003; 29: 867–9; *Marik PE.* Death by parenteral nutrition... the final chapter? *Crit Care Med* 2008; 36(6): 1964–65.
- 2 *Wischmeyer P, Mercaldi K, Zaloga G, Hise M, Pontes-Arruda A, Jensen G, Turpin K* for the IMPROVE BSI Study Group *JPEN*, submitted
- 3 *Barret JP et al.* Fatty infiltration of the liver in severely burned pediatric patients: autopsy findings and clinical implications. *J Trauma* 2001; 51(4): 736–739.
- 4 *Dissanaike S et al.* The risk for bloodstream infectious is associated with increased parenteral caloric intake in pts on PN. *Crit Care* 2007,11: R114.
- 5 *McFurry JF Jr.* Wound healing with diabetes melitus: better glucose control for better wound healing in diabetes. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 769–778.
- 6 *van Oss CJ et al.* Influence of intermittent hyperglycemic glucose levels on the phagocytosis of microorganisms by human granulocytes in vitro. *Immunol Commun* 1978; 7: 669–676.
- 7 *Black CT et al.* Short-term hyperglycemia depress immunity through nonenzymatic glycolysation of circulating immunoglobulin *J Trauma* 1990; 30: 830–2.
- 8 *Moulin V et al.* Platelet release treatment improves skin healing in diabetic rats through endogenous growth factor secretion *Cell Mol Biol* 1998; 44: 961–71.
- 9 *Pasquel FJ et al.* Hyperglycemia is associated with increased hospital complications and mortality during parenteral nutrition. *Hosp Pract (Minneap)* 2011; 39: 120–123.
- 10 *Jahoor F et al.* Role of insulin and glucagon in the response of glucose and alanine kinetics in burn-injured patients. *J Clin Invest* 1986; 78: 807–14.
- 11 *Jahoor F et al.* Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis. *Am J Physiol* 1989; 257: E323–31.
- 12 *Gore DC et al.* Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2438–42.
- 13 *Biolo G et al.* Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care Med* 2008; 36: 1768–75.
- 14 *Griffiths RD.* Glutamine and tight glycemic control: chicken or egg? *Crit Care Med* 2008; 36: 1965–6.
- 15 *Cerra F.* Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 11: 1–14.
- 16 *Jeejeebhoy KN.* Total parenteral nutrition: potion or poison. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 160–163.
- 17 *Gianotti L et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Colin Nutr* 2009; 28: 428–35.
- 18 *M. Adolph.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition—state of the art and future perspectives. *Clinical Nutrition*, V 20, Supp 4, Oct 2001, p.11–14.

- 19 *Singer P et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive Care. *Clinical Nutrition* 2009; 28:387–400.
- 20 *Oliveira T et al.* Triglyceride hydrolysis of soy vs fish oil LCT emulsions. *Clin Nutr* 1992; 11, Suppl.1: 44.
- 21 *Hamberger L et al.* In vitro lipolysis of MCT and fish oil containing emulsions: evidence that longer chain fatty acids must be cleared as intact triglycerides in emulsion remnants. *Clin Nutr* 1996; 15, suppl 1: 23.
- 22 *Carpentier YA et al.* Does the presence of fish oil in emulsion particles affect the elimination of MCT/LCT emulsion. *Clin Nutr* 1996; 15, Suppl 1:2.
- 23 *Bientz J, Frey A., Shirardin H., Bach A. C.* Medium chain triglycerides in parenteral nutrition in the newborn: a short-term clinical trial. *Infusions therapie* 1988;15(3): 96–9.
- 24 *Fiaccadori E, Tortorella G, Gonzi G, Pincolini S, Belli L, Albertini D, Beghi C, Avogar A.* Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery. *Chest* 1994; 106(6):1660–7.
- 25 *Goulet O, Postaire M, De Potter S, Boya I, Jouniaux AM, Berezziat G, Ricour C.* Medium-chain triglycerides and long-term parenteral nutrition in children. *Nutrition* 1992; 8(5): 333–7.
- 26 *Panteliadis C, Kremenopoulos G, Soumpasi V, Avgoustidou P.* Experiences with MCT containing fat emulsions in premature and newborn infants. *Infusionsther Klin Ernahr* 1987 Feb;14(1): 38–40.
- 27 *Sailer D, Muller M.* Medium chain triglycerides in parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5(2):115–9.
- 28 *Cavicchi M et al.* Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525–532.
- 29 *Hwang TL et al.* Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47: 1347–50.
- 30 *Klek S et al.* Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOF lipid) – a double-blind, randomized, multicentre study in adults. *Clin Nutr* 2013 (32): 224–31.
- 31 *Buchman A.* Total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S43–S48.
- 32 *Ziwei Xu et al.* Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr* 2012; 31: 217–223
- 33 *Ekelund et al.* TPN reduces mouse intestinal circumference, leading to condensation of enteric neurons *Surg Res* 2005; 124–187
- 34 *Reddy BS et al.* Commensal bacteria do translocate across the intestinal barrier in surgical patients. *Clin Nutr* 2007; 26 (2): 208–215.
- 35 *Wildhaber BE et al.* Lack of enteral nutrition – effects on the intestinal immune system. *Surg Res* 2005; 123(1): 8–16.
- 36 *Guedon C et al.* Decreased brush borderhydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology* 1986;90:373–8.
- 37 *Rossi TM, Lee PC, Young C, Tjota A.* Small intestinal mucosa changes, including epithelial cell proliferative activity, of children receiving total parenteral nutrition (TPN). *Dig Dis Sci* 1993;38:1608–13.
- 38 *Pironi L et al.* Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:351–4.
- 39 *Sedman PC et al.* Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995;82:1663–7.
- 40 *Groos S, Hunefeld G, Luciano L.* Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa. *J SubmicroscCytol Pathol* 1996;28:61–74.

- 41 Woodcock N, MacFie J. Optimal nutrition support (and the demise of enteral vs parenteral controversy). *Nutrition* 2002; 18: 53.
- 42 Sedman PC et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643–9.
- 43 Moore FA et al. Postinjury shock and early bacteremia. A lethal combination. *Arch Surg* 1992; 127:893–7.
- 44 Laviano A, Mari A, Rianda S. ESPEN LLL Programme. Module 9.4. Monitoring and complications of parenteral nutrition, 2012. www.espen.org.
- 45 US Pharmacopeia. Globule size distribution in lipid injectable emulsions. In: United States Pharmacopeia. Vol 1, chapter <729>, Rockville, M;D: U.S. Pharmacopeia; 2011: 297–299.
- 46 Driscoll DF et al. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixture in guinea pigs. *Clin Nutr* 2005; 24: 105–13.
- 47 Driscoll DF et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 151–157.
- 48 Driscoll DF et al. Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:396–403.
- 49 Driscoll DF et al. Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic packaging. *JPEN* 2007; 31: 148–53.
- 50 Schroder AM. TPN – problems in compatibility and stability. *EJHP Practice* 2008; 14:65–67; Ball PA. Methods of assessing stability of parenteral nutrition regimens. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4(5): 345–9.
- 51 Barnett MI et al. Parenteral nutrition formulation. In artificial nutrition support in clinical practice. 2nd ed. Payne-James J, Grimble G, Silk D eds. Cambridge University Press, 1995.
- 52 ASPEN. Safe practices for parenteral nutrition formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr* 1998; 22(2): 49–66.
- 53 Allwood MC et al. The photodegradation of vitamin A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr* 2000; 19(5): 339–42.
- 54 Allwood MC et al. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutr* 1998; 14(9): 697–706.
- 55 Wischmeyer P. ASPEN 2010 Clinical Nutrition Week: abstract SP 42, 8 February 2010.
- 56 Jeejeebhoy KN. Metabolic bone disease and total parenteral nutrition a progress report. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 186–7.

Глава 13. РЕФИДИНГ-СИНДРОМ. ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПИТАНИЯ ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

Синдром возобновления питания («рефидинг-синдром») возникает при возобновлении питания у пациентов с исходной нутритивной недостаточностью, и характеризуется метаболическими и патофизиологическими последствиями, приводящими к тяжелой органной дисфункции. Следует отметить, что рефидинг-синдром возникает при всех видах питания — пероральном, энтеральном и парентеральном.

На сегодняшний день распространенность синдрома возобновления питания («рефидинг-синдрома») изучена мало. Известно, что одним из основных маркеров рефидинг-синдрома (и патофизиологических механизмов его развития) является гипофосфатемия, которая присутствует в 96% случаев²¹.

В целом, частота гипофосфатемии составляет от 0,2 до 3,1% всех госпитализированных пациентов, причем у некоторых категорий пациентов она может превышать 20%. Так, тяжелая гипофосфатемия (<0,33 ммоль/л) встречается:

- при диабетическом кетоацидозе — 14,6%;
- нутритивной недостаточности — 10,4%;
- сепсисе — 2,4%;
- алкоголизме — 0,9%⁴.

У пациентов с нутритивной недостаточностью гипофосфатемия часто встречается при онкологических заболеваниях, нервной анорексии, ВИЧ-инфекции, хроническом алкоголизме. У пациентов без исходной нутритивной недостаточности гипофосфатемия возникает при парентеральном введении глюкозы, применении антацидов и диуретиков, травме (особенно тяжелой черепно-мозговой травме), ожогах и сепсисе.

При применении парентерального питания частота гипофосфатемии составляет 30–38% при включении фосфора в состав питания и достигает 100% при применении парентерального питания без содержания фосфора⁴.

В целом, рефидинг-синдром часто остается нераспознанным или имеет субклиническое течение. Так, в исследовании, в котором питание возобновлено после 48 часов голодания, у 34% пациентов выявлена «рефидинг-гипофосфатемия»⁸. У онкологических пациентов тяжелая гипофосфатемия встречается в 25% случаев.

Патогенез

При длительном голодании основным источником энергии является жировая ткань и катаболизм собственных мышц с соответствующей потерей внутриклеточного фосфора, достигающий 1,2 г/сутки. При возобновлении питания метаболизм переключается с окисления липидов на гликолиз. Кроме того, инсулин начинает стимулировать синтез белка. В результате фосфаты (а также магний и калий) переходят из крови во внутриклеточное пространство и используются для синтеза АТФ. Клинические проявления рефидинг-синдрома возникают вследствие дефицита фосфора и электролитов в плазме крови, что приводит к нарушениям со стороны мышечной ткани (спазм, тетанус, миалгии, слабость диафрагмы с развитием дыхательной недостаточности, рабдомиолиз, нарушения работы сердца, аритмии), уменьшению синтеза АТФ и 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, гемолизу, а также развитию неврологических нарушений — делирию, парестезиям, тремору, атаксии, отеку головного мозга.

Группы риска развития рефидинг-синдрома

К группе риска развития рефидинг-синдрома относят пациентов, у которых наблюдаются следующие состояния:

- нервная анорексия;
- хронический алкоголизм;
- онкологические заболевания;
- периоперационный период;
- хронические инфекции (например, ВИЧ или туберкулез);
- пожилой возраст;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- хроническая нутритивная недостаточность — маразм, длительное голодание, синдром мальабсорбции;
- критическое состояние без адекватного питания;
- длительный прием антацидов;
- длительный прием диуретиков.

На сегодняшний день для выявления пациентов с высоким риском развития рефидинг-синдрома используют так называемые **NICE-критерии** (National Institute for Health and Clinical Excellence), опубликованные в 2006 г в Великобритании²².

Высокий риск развития рефидинг-синдрома существует при наличии одного из следующих факторов (NICE-критерии):

- индекс массы тела менее 16 кг/м²;
- потеря более 15% массы тела за последние 3–6 месяцев;
- отсутствие питания или минимальное питание в течение последних 10 суток;
- низкие концентрации в плазме крови калия, фосфора или магния перед началом питания.

Высокий риск развития рефидинг-синдрома существует при наличии двух из следующих факторов (NICE-критерии):

- индекс массы тела менее 18,5 кг/м²;
- потеря более 10% массы тела за последние 3–6 месяцев;
- отсутствие питания или минимальное питание в течение последних 5 суток;
- злоупотребление алкоголем, прием следующих препаратов: инсулин, химиотерапия, антациды, диуретики.

Основные правила коррекции нутритивной недостаточности при высоком риске развития рефидинг-синдрома:

- использовать непрямую калориметрию (по возможности) для оценки энергопотребности пациента, начинать питание с 20% от измеренной энергопотребности;
- если калориметрия недоступна, начинать с 10 ккал/кг/сут (5 ккал/кг/сут у пациентов в критических состояниях), медленно, в течение нескольких дней, увеличивать калораж до 25–30 ккал/кг/сут при его переносимости и отсутствии осложнений под контролем фосфатов, магния, калия (у пациентов с нормальным нутритивным статусом или при исходной нутритивной недостаточности использовать реальную, а при ожирении – идеальную массу тела);
- начинать с 50% потребности в белке (за 100% считать 1,2–1,5 г/кг/сут);
- использовать следующие соотношения нутриентов: 20–30% белок, 50–60% углеводы, 15–25% жиры;
- мониторинг клинических показателей: ЧСС, АД, отеки, диурез; возникновение тахикардии может быть признаком развивающейся дисфункции миокарда;
- лабораторный мониторинг: фосфор, магний, калий, мочевины, креатинин, глюкоза крови, АСТ, АЛТ, КОС и газы крови.

Если рефидинг-синдром возник, то следует уменьшить количество потребляемых нутриентов до предыдущего безопасного уровня или остановить питание, увеличить дозировку вводимых фосфатов, калия, магния, а также лечить развивающуюся полиорганную недостаточность по общепринятым правилам. Клинические проявления рефидинг-синдрома отражены в таблице 13.1²³. В данном руководстве представлен протокол возобновления питания на примере больных с нервной анорексией как наиболее изученной группы пациентов с высоким риском развития рефидинг-синдрома.

Таблица 13.1

Клинические проявления рефидинг-синдрома

Система	Симптом
Сердечно-сосудистые	Аритмии, сердечная недостаточность, внезапная смерть
Респираторные	Слабость дыхательных мышц, ОДН, невозможность отлучения от вентилятора
Метаболические	Гипергликемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз, респираторный алкалоз
Неврологические	Энцефалопатия Вернике, слабость, парестезии, тремор, атаксия, делирий, острая энцефалопатия, кома, синдром Гийена-Барре, центральный pontинный миелинолиз
Скелетно-мышечные	Слабость, миалгии, рабдомиолиз, остеомаляция
Желудочно-кишечные	Анорексия, боли в животе, запоры, рвота
Другие	Острый тубулярный некроз, острая печеночная недостаточность

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПИТАНИЯ ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

Одной из основных проблем, которую предстоит решать врачу-интенсивисту при лечении больных с нервной анорексией, является проблема возобновления кормления, увеличения критически низкой массы тела и связанных с этим осложнений, одним из самых жизнеугрожающих из которых является рефидинг-синдром.

При первичной оценке интенсивистом тяжести состояния пациента с анорексией следует помнить о возможности внезапного ухудшения состояния и развития полиорганной недостаточности. Самые распространенные (и жизнеопасные) ошибки при проведении нутритивной поддержки больных с низкой массой тела — страт с полного парентерального питания в том случае, когда следует начинать с энтерального, и обеспечение с первого дня полной энергопотребности из расчета 25–30 ккал/кг вместо того, чтобы начинать с 5–10 ккал/кг.

Следует оценить факторы риска развития жизнеопасных осложнений (таблица 13.2) и, в случае высокого риска, госпитализировать пациента в отделение интенсивной терапии. Во всех остальных случаях пациент может находиться в обычной палате, психиатрической больнице или специализированном отделении клинического питания под наблюдением терапевта, диетолога и психиатра.

Таблица 13.2

Факторы риска развития жизнеопасных осложнений при нервной анорексии²

Параметр	Тест	Невысокий риск	Высокий риск
Питание	Индекс массы тела	<14 кг/м ²	<12 кг/м ²
	Потеря веса/неделю	>0,5 кг	>1 кг
Кожа	Петехиальная сыпь	–	+
Сердечно-сосудистая система	Систолическое артериальное давление	<90 мм рт. ст.	<80 мм рт. ст.
	Диастолическое артериальное давление	<70 мм рт. ст.	<60 мм рт. ст.
	ЭКГ	<50 в мин	<40 в мин, QT >450 мс, аритмии
Физическая активность	Присаживание в кровати	Может при помощи рук	Не может
Температура тела		<35 °С	<34,5 °С
Лабораторные данные			Калий <3 ммоль/л, натрий <130 ммоль/л, магний <0,5 ммоль/л, PO ₄ <0,5 ммоль/л, мочевины >10 ммоль/л, билирубин >40 мкмоль/л, АСТ >80, АЛТ >90, ГГТП >90, Альбумин <32 мг/дл, КФК >250, Глюкоза <2,5 ммоль/л

Следует отметить, что при первичной оценке необходимо провести дифференциальный диагноз с истощением другого генеза (онкология, тяжелая инфекция, СПИД и т. д.)

Минимальный комплекс лабораторного обследования при нервной анорексии включает общий анализ крови на фосфаты, калий и магний. Низкие значения фосфатов, магния и калия говорят о тяжелой острой недостаточности питания.

Для оценки предупреждения возникновения рефидинг-синдрома следует мониторировать концентрацию калия, магния, фосфатов, глюкозы, тиамин и цинка в плазме крови.

Целевые показатели успешного возобновления питания

На сегодняшний день не существует четкой согласованной позиции всех медицинских сообществ, занимающихся проблемой питания при нервной анорексии, по целевым показателям успешного возобновления питания.

В большинстве протоколов целевой задачей авторы считают восстановление индекса массы тела 19–20 кг/м², нормализацию биохимических показателей, толерантность к физическим нагрузкам (способность обслуживать себя) и увеличение потребления энергии.

Для большинства пациентов массой менее 45 кг потребление 1400 ккал/сут (при отсутствии большой физической активности) позволяет достичь целевых показателей индекса массы тела. Оптимальным считается прибавка веса в 0,5–1 кг в неделю.

Протокол возобновления питания

Преимущественным способом осуществления питания пациентов с нервной анорексией (и нутритивной недостаточностью) остается пероральный прием пищи. В случае невозможности осуществления питания через рот возможны следующие варианты: сиппинг (применение специальных питательных смесей через рот), зондовое питание (в том числе, через гастро- или еюностому) и, в крайнем случае, парентеральное питание.

Диета пациентов, которые могут питаться через рот самостоятельно, не входит в компетенцию врача-интенсивиста и должна быть разработана врачом-диетологом.

Безопасным для большинства пациентов считают начало с 20 ккал/кг/сут при постоянном мониторинге концентрации калия, магния, фосфатов и глюкозы крови. Однако, у пациентов из группы высокого риска начальный калораж должен быть значительно меньше — около 5–10 ккал/кг/сут. Такие пациенты должны быть под постоянным наблюдением специалиста по клиническому питанию, анестезиолога-реаниматолога и терапевта, биохимические показатели и электролиты следует мониторировать 2 раза в сутки.

Электролитные нарушения и гипофосфатемия чаще всего возникают в первые 2 недели от возобновления питания.

При снижении фосфатов ниже 0,4 ммоль/л, больного необходимо перевести в ОРИТ в связи с высокой вероятностью развития синдрома возобновления питания и полиорганной недостаточности. Небольшие изменения функции печени (например, увеличение аланин-аминотрансферазы (АЛТ) до 4 норм) не должно служить показанием к задержке увеличения калоража питания.

Ниже представлены примеры расчета при сиппинге и зондовом питании пациента с нервной анорексией массой 35 кг. Следует отметить, что стандартные энтеральные смеси не содержат достаточного количества фосфатов, чтобы покрыть потребности пациентов после длительного голодания. Также рекомендуют перед началом энтерального питания парентерально вводить витамины В₁ и С в течение не менее 3 суток от начала возобновления питания.

Таблица 13.3

Пример питания пациента 35 кг при помощи сиппинга²

Пищевая смесь 1,5 ккал/мл	1–3 дни, мл	4–5 дни, мл	6–8 дни, мл	9–10 дни, мл	День 11
Завтрак	100	150	200	200	Увеличивать по 300 ккал/день до увеличения массы тела 0,5–1 кг в неделю
Второй завтрак	50	50	50	100	
Обед	100	150	200	200	
Полдник	50	50	50	100	
Ужин	100	150	200	200	
Второй ужин	100	100	100	200	
Калораж, ккал	750	975	1200	1500	

Таблица 13.4

Пример питания пациента массой 35 кг через зонд²

	Энтеральная смесь с пищевыми волокнами 1 ккал/мл	Калораж, ккал
1–3 дни	750 мл 31 мл/ч за 24 часа	750
4–5 дни	1000 мл 42 мл/ч за 24 часа	1000
6–8 дни	1250 мл 52 мл/ч за 24 часа	1250
9–10 дни	1500 мл 63 мл/ч за 24 часа	1500
11 день	Увеличивать по 300 ккал/день до увеличения массы тела 0,5–1 кг в неделю	

Особое внимание следует уделять поддержке микроэлементами и витаминами.

Таблица 13.5

Дозы витаминов и микроэлементов при пероральном приеме в первые 10 дней рефидинга²

Витамины и микроэлементы	Дозировка
Калий (при гипокалиемии)	Шипучие таблетки с калием 24 ммоль (2 таблетки) 2–3 раза/сут
Фосфаты (при гипофосфатемии)	Шипучие таблетки с фосфатом 32 ммоль (2 таблетки) 2 раза/сут
Магний (при гипомагниемии)	Магния 8 ммоль (2 таблетки) 3 раза/сут
Тиамин (В ₁)	200–300 мг 1 раз/сут
Мультивитамины	Согласно инструкции

Осложнения возобновления питания

Осложнения возобновления питания многообразны, основными являются:

- гипофосфатемия;
- гипокалиемия;
- гипомагниемия;

- гипокальциемия;
- гипогликемия;
- нарушения функции печени;
- гастростаз;
- запоры;
- осмотический стресс;
- рефидинг-отеки;
- синдром полиорганной недостаточности (рефидинг-синдром — наиболее опасное осложнение).

Коррекция осложнений при возобновлении питания

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия может возникать внезапно в процессе возобновления питания. В тяжелом случае она приводит к рефидинг-синдрому — острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, делирию и судорогам. Причина ее развития — увеличение метаболизма углеводов с истощением резервов фосфатов. Для предотвращения гипофосфатемии больной должен получать достаточное количество фосфатов и сниженное количество углеводов (например, следует избегать употребления сахара, сладкого в первые 2 недели возобновления питания, высокого соотношения фосфаты/углеводы можно достичь за счет включения в рацион не менее 600 мл молока в сутки). Парентеральное введение фосфатов показано при гипофосфатемии, роль профилактического введения фосфатов при нормальной концентрации их в плазме крови остается неясной. Современные препараты для парентерального питания типа «всё в одном» содержат в своем составе фосфаты для предотвращения развития гипофосфатемии в процессе парентерального питания.

При легкой гипофосфатемии (0,75–1 ммоль/л) показано введение фосфатов в дозе 0,32 ммоль/кг/сут, при средней степени (0,5–0,74 ммоль/л) — 0,64 ммоль/кг/сут, при тяжелой степени (менее 0,5 ммоль/л) — 1 ммоль/кг/сут.

Гипокалиемия

- 3,0–3,4 ммоль/л — 40 ммоль калия в час (общая доза 80 ммоль), повторная оценка через 2 часа (то есть со скоростью 80 мл 4%-го раствора калия хлорида в час).
- Менее 3 ммоль/л — 40 ммоль калия в час (общая доза 120 ммоль), повторная оценка через 2 часа (то есть со скоростью 80 мл 4%-го раствора калия хлорида в час).

Гипомагниемия

- 0,5–0,7 ммоль/л — 10–15 ммоль/сут.
- Менее 0,5 ммоль/л — при асимптомной гипомагниемии 10–15 ммоль/сут, при развитии симптомов — 25 ммоль/сут, контроль каждые 8–12 часов.

Гастростаз

Частым осложнением возобновления питания является нарушение моторики желудка с развитием гастростаза, а также появление спастических болей в животе, которые плохо поддаются терапии спазмолитиками и обычно проходят через несколько дней от начала возобновления питания. Стандартные схемы терапии гастростаза включают метоклопрамид 5 мг 3 раза в сутки. В случае стойкого гастростаза показана установка назоинтестинального зонда, еюностомия или парентеральное питание.

Запоры

Запоры поддаются терапии при использовании стратегии дробного кормления, комбинации остаточного количества выпиваемой жидкости с пищевыми волокнами и, при необходимости, использовании осмотических слабительных (например, лактулозы).

Осмотический стресс

Длительное голодание приводит к повреждению целостности кишечной стенки и перемещению жидкости в стенку кишки после приема пищи. Это проявляется тошнотой, вздутием живота, диареей, особенно при приеме избытка углеводов.

Ограничение осмотической нагрузки принимаемой пищи может привести к уменьшению выраженности этих симптомов. Для этого следует избегать избытка углеводов, применять бессолевую диету (60–70 ммоль натрия в сутки), разбавлять любые углеводные напитки, в том числе и соки, в 2 раза. Все вводимые жидкости должны быть изотоничны.

Рефидинг-отеки

У некоторых пациентов на ранних стадиях возобновления питания возникают периферические отеки, причинами которых считают дисрегуляцию вазопрессина и/или альдостерона вследствие избыточной потери воды и натрия. Гипоальбуминемия обычно не является причиной периферических отеков при нервной анорексии. Особенно часто отеки возникают у больных, избыточно принимающих слабительные или вызывающих рвоту в течение нескольких дней перед поступлением в стационар. В тяжелых случаях это приводит к увеличению массы тела на несколько килограммов, отеки начинают уменьшаться через 7–10 дней от начала возобновления питания. Рефидинг-отеки следует дифференцировать от сердечных отеков.

Применение диуретиков для лечения рефидинг-отеков приводит к ухудшению ситуации. Адекватная коррекция дегидратации и потерь натрия и калия приводит к уменьшению этих отеков.

Литература

- 1 MARSIPAN: Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa. Royal College of Psychiatrists and Royal College of Physicians, London, 2010).
- 2 *Cockfield A and Philpot U.* Re-feeding protocol for seriously ill patients with anorexia nervosa. The British dietetic association, Birmingham, 2011.
- 3 Guidelines for the nutritional management of anorexia nervosa. Council Report CR130. Royal College Of Psychiatrists, London, 2005

- ⁴ *Solomon SM and Kirby DF.* The refeeding syndrome: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90–97
- ⁵ *Beumont PJV, Large M.* Hypophosphatemia, delirium and cardiac arrhythmia in anorexia nervosa. *Med J Aust* 1991; 155: 519–22.
- ⁶ *Brooks MJ, Melnik GM.* The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Psychopharmacology* 1995; 159(6): 713–26.
- ⁷ *Birmingham CL, Allothman AF, Goldner EM.* Anorexia nervosa: refeeding and hypophosphatemia. *Int J Eat Disord* 1996; 20(2): 211–3.
- ⁸ *Marik PE, Bedigian M.* Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. *Arch Surg* 1996; 131:1043–7.
- ⁹ *Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE.* Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:795–806.
- ¹⁰ *Kohn MR, Golden NH, Shenker IR.* Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa *J Adolesc Health* 1998; 22: 239–43.
- ¹¹ *Fisher M, Simpser E, Schneider M.* Hypophosphatemia secondary to oral refeeding in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2000; 28: 183–7.
- ¹² *Birmingham CL, Puddicombe D, Hlynsky J.* Hypomagnesemia during refeeding in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2004; 9(3): 236–7.
- ¹³ NHMRC. Recommended dietary intakes for use in Australia and New Zealand. National Health and Medical Research Council, 2005.
- ¹⁴ *Herzog T et al.* Lower targets for weekly weight gain lead to better results in in-patient treatment of anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review* 2004; 12: 164–168
- ¹⁵ *Birmingham CL et al.* Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 1994; 15: 251–255.
- ¹⁶ *Casper RC et al.* An evaluation of trace metals, vitamins and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1801–1808.
- ¹⁷ *Winston AP et al.* Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 2000; 28: 451–454.
- ¹⁸ *Hearing SD.* Refeeding syndrome. *BMJ* 2004; 328: 908–909.
- ¹⁹ *Robinson PH.* The gastrointestinal tract in eating disorders. *European Eating Disorders Review* 2000; 8: 88–97.
- ²⁰ *Gentile MG et al.* Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr* 2010; 29: 627–632.
- ²¹ *Skipper A.* Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: A systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27:34–40.
- ²² *Mehanna HM et al.* Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 169–222.
- ²³ *Boateng AA et al.* Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010; 26(2): 156–67.

Глава 14. ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

На сегодняшний день в мире не опубликовано ни одной рекомендации по парентеральному питанию пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Тем не менее, мы попытались представить некоторые общие принципы безопасного парентерального питания при этой часто встречающейся патологии.

Во-первых, следует отметить, что чаще всего острый респираторный дистресс-синдром не является моноорганной дисфункцией, и успех или неуспех лечения зависит от основного заболевания и сопутствующей полиорганной недостаточности¹⁻².

Во-вторых, ОРДС гетерогенен: особенности патофизиологии ОРДС, в зависимости от ведущих механизмов повреждения легких, приводят к тому, что ОРДС при тяжелой травме не равноценен ОРДС при ожоговой болезни, сепсисе, «свином» гриппе и так далее.

Тем не менее, пациенту с ОРДС присущи все черты нарушения метаболизма при критических состояниях:

- синдром системной воспалительной реакции (ССВР);
- катаболизм белка;
- увеличенная потребность в калориях (на 20%);
- увеличенная потребность в липидах (синтез сурфактанта).

Для большинства пациентов с ОРДС, как и любых других пациентов в критических состояниях, при разговоре о парентеральном питании речь будет идти о **добавочном парентеральном питании**.

Сколько дать энергии при ОРДС?

Недостаток энергии при лечении ОРДС затрудняет отлучение от респиратора вследствие развития слабости дыхательных мышц и роста количества респираторных инфекций, увеличивая риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, например, супер-инфекции метициллин-резистентным золотистым стафилококком

(MRSA), причем, чем более выражен энергодефицит, тем больше частота выявления MRSA в секрете нижних дыхательных путей³.

С другой стороны, избыток энергии при ОРДС также приводит к трудностям отлучения от вентилятора вследствие развития гиперкапнии, липонеогенеза, гипергликемии. Причем, «перекорм» при ОРДС приводит к гиперкапнии вне зависимости от соотношения углеводов/липиды в смеси для парентерального питания, а зависит только от энергетической ценности⁴.

Сколько дать белка при ОРДС? Безопасен ли глутамин?

Доставка адекватного количества белка принципиально важна при проведении питания пациентам с ОРДС, так как недостаток его приводит к атрофии дыхательных мышц (в т. ч. диафрагмы) и невозможности отлучения от респиратора (за сутки пациент может терять до 250 г белка, что соответствует 1 кг скелетной мускулатуры), снижению иммунитета и увеличению риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, нарушению синтеза белков сурфактанта. В соответствии с необходимостью доставки адекватного количества белка при ОРДС также необходимо придерживаться стратегии добавочного парентерального питания⁵. Следует воздержаться от применения парентерального глутамина у пациентов с ОРДС, что продемонстрировано в результатах многоцентрового исследования REDOX².

Сколько дать жидкости при проведении парентерального питания пациенту с ОРДС?

В некоторых исследованиях продемонстрировано уменьшение длительности респираторной поддержки при ОРДС при так называемой ограничительной («рестриктивной») стратегии инфузионной терапии⁶⁻⁷. В соответствии с этим для ограничения жидкости следует использовать смеси «3 в 1», богатые белком и калориями в уменьшенном объеме жидкости.

Учитывая необходимость адекватной доставки энергии, белка и ограничения жидкости для парентерального питания пациента с ОРДС, наиболее подходят системы «всё в одном» со сниженным соотношением азот/небелковая энергетическая ценность уменьшенного объема (для добавочного парентерального питания, например, Нутрифлекс 70/180 Липид — 625 мл, для полного парентерального питания — Нутрифлекс 70/180 Липид — 1875 мл, СМОФ Кабивен центральный 1477 мл).

Надо ли ограничивать углеводы при ОРДС?

Ввиду отсутствия специальных рекомендаций для ОРДС процитируем рекомендацию по применению парентерального питания у пациентов с другой патологией легких — ХОБЛ: «У пациентов с ХОБЛ состав парентерального питания должен быть смещен в сторону липидов как источника энергии, так как парентеральное питание, основанное на глюкозе, увеличивает выделение CO₂ (В). Недостаточно доказательств о преимуществе одних видов жировых эмульсий перед другими»⁸.

Теперь поразмыслим, чем отличается пациент с ОРДС от пациента с ХОБЛ. Принципиальная позиция по ограничению углеводов у пациентов с ХОБЛ касается, безусловно, пациентов, которые дышат самостоятельно. При ОРДС в большинстве случаев проводят респираторную поддержку, то есть возможен контроль за выведением CO_2 . По-видимому, ограничение углеводов показано при развитии гиперкапнии на фоне ИВЛ. Кроме того, борьба с гиперкапнией при развитии критического состояния должна основываться на других принципах: уменьшении продукции углекислоты за счет поддержания нормотермии, адекватной седации и аналгезии. Риск повышенной продукции углекислоты при использовании углеводов в составе питания сильно преувеличен. При исследовании этой проблемы оказалось, что соотношение углеводы/липиды практически не влияет на количество выделенной углекислоты — большее значение имеет общая энергетическая ценность питания, которая резко увеличивает ее продукцию⁴.

Можно ли при ОРДС использовать жировые эмульсии и какие?

Безусловно, жировые эмульсии являются источником незаменимых жирных кислот, которые необходимы для синтеза фосфолипидов, в том числе сурфактанта.

Жировые эмульсии могут быть назначены большинству пациентов с ОРДС. Противопоказанием к назначению жировых эмульсий при ОРДС является наличие гипертриглицеридемии более 12 ммоль/л, «хилезной» сыворотки⁹. Такая ситуация часто встречается при развитии панкреатита тяжелого течения. В этом случае повреждение эндотелия капилляров легких происходит вследствие наличия циркулирующих в крови фосфолипазы и липазы, которые вызывают гидролиз триглицеридов с образованием несвязанных жирных кислот (free fatty acids). В данной ситуации следует воздержаться от назначения жировых эмульсий на некоторое время (обычно не более 72 часов).

С точки зрения безопасности для пациента с ОРДС имеет значение выбор поколения жировой эмульсии. Эмульсии 1-го поколения (LCT) могут усиливать повреждение эндотелия легочных капилляров и легочную гипертензию (10–13). Также, по-видимому, следует воздержаться от эмульсий на основе оливкового масла, так как есть данные об ухудшении легочной функции при их использовании. Поэтому у пациентов с ОРДС следует использовать жировые эмульсии 2-го (MCT/LCT) и 3-го поколений (MCT/LCT/рыбий жир)^{10–13} (см. главу «Липиды»). Эмульсии 2-го и 3-го поколений более стабильны, что обеспечивает безопасное их применение у пациента с ОРДС^{14–16} (см. главу «Безопасность парентерального питания»).

Заключение

При проведении парентерального питания при ОРДС следует придерживаться следующих принципов:

- ограничение объема жидкости (системы «всё в одном» малого объема с высокой концентрацией нутриентов);

- обеспечение достаточным количеством белка (1,5–2 г/кг) и энергии (25–30 ккал/кг), желателен индивидуальный подход в расчете этих параметров для предотвращения «недокорма» или «перекорма»;
- использование стратегии добавочного парентерального питания при невозможности обеспечить потребности в белке и энергии энтерально;
- ограничение необоснованного применения парентерального глутамина;
- использование смеси «всё в одном» со стандартным соотношением углеводы/липиды, так как ограничение углеводов при ОРДС обычно не имеет смысла;
- использование смесей для парентерального питания, в состав которых входят жировые эмульсии на основе МСТ/LCT или МСТ/LCT/рыбий жир, отказ от эмульсий первого поколения (LCT).

Литература

- ¹ *Grau-Carmona T et al.* Effect of an enteral diet enriched with EPA, GLA and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 578–584.
- ² *Heyland DK et al.* A RCT of glutamine and antioxidants in critically ill pts. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489–97.
- ³ *Faisy C et al.* Early ICU energy deficit is a risk factor for staphylococcus aureus VAP. *Chest* 2011; 140(5): 1254–60.
- ⁴ *Talpers SS et al.* Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992; 102: 551–5).
- ⁵ *Allingstrup MJ et al.* Provision of protein and energy in relation to measured requirements in ICU patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 462–8.
- ⁶ *Murphy CV et al.* The importance of fluid management in ALI secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136: 102–9.
- ⁷ The NHLBI ARDS Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–75.
- ⁸ *Anker SD et al.* ESPEN guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455–60.
- ⁹ *Gianotti L et al.* ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009; 28: 428–435.
- ¹⁰ *Venus B et al.* Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 1988; 16(6): 587–90.
- ¹¹ *Venus B et al.* Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with ARDS. *Chest* 1989; 95: 1278–81.
- ¹² *Smirniotis V et al.* LCT vs MCT in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1029–33.
- ¹³ *Faucher M et al.* Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest* 2003; 124: 285–91.
- ¹⁴ *Driscoll DF et al.* Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:396–403.
- ¹⁵ *Driscoll DF et al.* Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic packaging. *JPEN* 2007; 31: 148–53.
- ¹⁶ *Janu M et al.* Comparison of long-term stability of parenteral all-in-one admixtures containing new lipid emulsions prepared under hospital pharmacy conditions. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(6):323–33.

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с почечной недостаточностью делятся на 4 группы. От такого деления зависят подходы в клиническом питании. Первая группа — больные с острой почечной недостаточностью (ОПН), которым по тяжести состояния необходимы технологии заместительной почечной терапии (ЗПТ), но по техническим причинам не проводятся. Вторая — пациенты с ОПН, которым начато протезирование функции почек методами ЗПТ. Третья — это больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН) без гемодиализа. Четвертая включает пациентов с ХПН, на фоне проведения гемодиализа.

Почечная недостаточность в патофизиологическом плане воздействует на все метаболические пути в организме. Несмотря на различия в формах почечной недостаточности существуют некоторые общие особенности. Главные метаболические нарушения у пациентов с почечной недостаточностью следующие:

- 1) инсулинорезистентность;
- 2) снижение активности липолиза и нарушение клиренса жиров;
- 3) активизация катаболизма белка;
- 4) изменение метаболизма некоторых аминокислот;
- 5) увеличенный каталитический ответ на обострение или появление других заболеваний;
- 6) метаболический ацидоз;
- 7) гиперпаратиреоз, уремическая остеопатия;
- 8) нарушение в активации витамина D₃;
- 9) индукция провоспалительного ответа.

У пациентов при почечной недостаточности формируется выраженный эффлюкс аминокислот из скелетных мышц. Тяжелый спад белка в мышечной ткани сочетается с активацией метаболизма в печени, что проявляется в увеличении уровня калия и фосфора в плазме, активации синтеза креатинина и мочевины. Метаболический ацидоз обычно представлен в виде повышения анионной емкости. При распаде белка в мышечной ткани мобилизуются для окисления аминокислоты с разветвленной цепью. У данной категории больных в связи с этим быстро формируется недостаточность питания, данный факт является независимый предиктором летальности. Степень катаболизма белка у пациентов в тяжелом состоянии может достигать до 4% в день от всего неколлагенового белка.

В качестве активности течения метаболического процесса можно оценивать уровень общего азота мочевины (ОАМ). Этот показатель складывается из суммы азота мочевины, выведенного с мочой и диализом. С помощью него можно оценить степень катаболизма белка в организме. Рассчитать его можно следующим образом:

ОАМ (г/день) = азот мочевины мочи (г/день) + азот мочевины в диализном растворе (г/день) + изменение азота мочевины в организме (ИАМ) (г/день),

ИАМ = (сывороточный уровень мочевины в конце суток – сывороточный уровень мочевины в начале суток) × вес тела в начале суток × (0,6 л/кг) + (вес тела в конце суток – вес тела в начале суток) × уровень мочевины в конце суток × (1,0 л/кг),

Общие потери азота = 0,97 ОАМ (г/день) + 1,93.

С помощью этого уравнения невозможно подсчитать потери при выраженном распаде белка (нефротический синдром) или при тяжелом ацидозе.

Приводит ли к изменению метаболизма применение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ)?

Методы заместительной почечной терапии влияют на количество нутриентов и их метаболизм. Потери зависят от продолжительности процедуры и типа диализатора. В среднем они составляют 0,2 г аминокислот с каждым литром ультрафильтраата, то есть от 5 до 10 г белка в сутки. При постоянном проведении диализных методов потери аминокислот составляют 0,2 г/кг/сутки. Также происходят потери водорастворимых витаминов, через фильтр не выводятся липиды.

Оправдано ли использование парентерального питания у больных с ОПН и каковы показания к его применению?

Показаниями для назначения парентерального питания у больных с ОПН являются:

- 1) выраженный катаболизм с невозможностью обеспечить потребности в нутриентах через ЖКТ;
- 2) осложнения со стороны ЖКТ, которые не позволяют принимать пищу (воспаление, кровотечение, тяжелая диспепсия).

В мировой литературе нет достаточно точных данных в отношении потребностей в нутриентах и, главное, обеспечении этих потребностей.

Ниже приведены **подходы к парентеральному введению**.

1. **При стандартной ситуации**, если нет выраженного гиперкатаболизма, потребности должны и могут удовлетворяться энтерально. В среднем, это 0,6–0,8 г/кг в сутки белка.
2. **Если выраженность катаболизма нарастает** и больной получает технологии ЗПТ, то потребность увеличивается и может достигать 1,0–1,7 г/кг белка в сутки. Относительно этого пункта необходимо дать уточнения. Во-первых, клиренс вводимых при парентеральном питании веществ зависит от функции почек, поэтому дополнительное введение может вызывать непредсказуемые по времени мета-

болические эффекты. Во-вторых, при ЗПТ хорошо фильтруются аминокислоты, глюкоза, микронутриенты. Жиры не выводятся. При увеличении дозы парентерального питания высока вероятность получить такие осложнения, как гипертриглицеридемия, гиперлипидемия.

Известны исследования, где для получения положительного азотистого баланса при парентеральном питании пациентам вводили до 2,2 г/кг в сутки белка.

3. **Потребности в небелковой энергии** в большинстве случаев укладываются в диапазон 20–30 ккал/кг в сутки. Увеличение дозы вводимой небелковой энергии до 40 ккал/кг в сутки не давало улучшения азотистого баланса, но достоверно увеличивало количество метаболических осложнений.
4. **Углеводы** вводятся в дозе 3–5 г/кг в сутки. Имеются данные, что при проведении ЗПТ, особенно продленных методов (гемодиализации, постоянного высокопоточного или низкопоточного гемодиализа) дозу вводимой глюкозы можно увеличить до 7 г/кг в сутки.
5. Объем вводимых **липидов** должен составлять 0,5–1,0 г/кг в сутки. Необходим мониторинг липидов в сыворотке и, при необходимости, проведение коррекции дозы вводимых жиров.
6. **Микронутриенты.** Имеются данные, в которых указывается на повышение уровня ретинола в сыворотке у больных с ОПН, но отсутствуют свидетельства развития ретиноловой интоксикации. Совершенно точно следует с осторожностью относиться к введению аскорбиновой кислоты по причине образования оксалатов. При наличии анурии это не очень актуально, но если у пациента имеется сниженный диурез, то высокие дозы аскорбиновой кислоты могут вызвать образование камней и вторичное дополнительное повреждение. В связи с этим доза витамина С не должна превышать 50 мг/сутки. С учетом того, что во время проведения фильтрации потеря водорастворимых витаминов увеличивается, доза аскорбиновой кислоты может быть увеличена до 100 мг/сутки, фолатов до 600 нмоль/сутки. Необходим мониторинг уровня магния и кальция и, при необходимости, дозы их введения. Из других микронутриентов некоторые авторы рекомендуют увеличить дозу вводимого селена и тиамин минимум в 2 раза.

Нужно ли применять пациентам с ОПН специальные растворы?

Нет убедительных данных о том, что применение специальных растворов дает положительный результат. Поэтому в большинстве случаев подходят стандартные растворы аминокислот. Могут быть использованы системы «всё в одном».

Применение растворов, содержащих только незаменимые аминокислоты, не оправдано, особенно на длительный срок, так как часть аминокислот становится условно незаменимыми, в частности, тирозин и гистидин.

Резюме. В тех случаях, когда появились показания к парентеральному питанию, можно использовать системы «всё в одном» с добавлением микронутриентов. Доза

азота 1,5 г/кг в сутки, энергии 30 ккал/кг в сутки, при этом доза липидов не более 1 г/кг в сутки, двойная доза селена, тиамина, фолевой и аскорбиновой кислоты, если больному проводятся технологии ЗПТ.

Какие потребности в нутриентах у пациентов с ХПН без диализа и когда назначать парентеральное питание?

Частота применения парентерального питания в данной группе больных очень низкая. Наиболее часто ПП необходимо пациентам с выраженной уремической аноксией и (или) тяжелой уремической диспепсией.

Потребности в белке составляют 0,6–0,8 г/кг/сутки × количество белка в моче.

Что касается состава смесей для парентерального питания, то рекомендуется использовать стандартные составы. Подходят системы «всё в одном». Отсутствуют убедительные доказательства, что подобный подход ускоряет прогрессирование ХПН. Однако, следует проводить более тщательный мониторинг уровня электролитов, помнить о кумулятивном эффекте частиц жирорастворимых витаминов (ретинол).

Прибегать к парентеральному питанию у данной категории больных необходимо только в том случае, когда с помощью энтерального компонента не удастся обеспечить потребности и нарастает клиника недостаточности питания.

Каковы подходы к назначению парентерального питания у больных с ХПН на фоне проведения диализа?

Распространенность недостаточности питания у больных с ХПН, находящихся на заместительной почечной терапии, достаточно высока. По данным литературы (французские эпидемиологические исследования), показатель недостаточности питания у данной категории пациентов колебался в интервале от 20 до 35%. Другие авторы показывают более высокие цифры — до 70%. В целом, частота формирования недостаточности питания у этой категории больных возрастает пропорционально длительности нахождения на данной заместительной технологии и, по свидетельствам некоторых авторов, через 5 лет определяется у 100% пациентов, которым не проводилась соответствующая терапия. Дебют гемодиализа улучшает показатели обмена, и нутритивный статус больного нормализуется, что связано с эффективной борьбой с метаболическим ацидозом, уменьшением объема «третьего пространства» и, соответственно, улучшением транспорта кислорода в клетку и улучшением метаболизма. Отмечается улучшение аппетита и нормализация состава тела. Такая ситуация у большинства больных отмечается в течение первого года, а далее начинается отрицательная динамика. В оценке недостаточности питания ведущую роль играют биохимические маркеры недостаточности питания, прежде всего — альбумин и преальбумин. Необходимо помнить, что больные, получающие гемодиализ, имеют признаки хронического воспаления, кроме того, сама процедура способствует усилению катаболизма. Еще раз следует подчеркнуть, что во время гемодиализа происходит дополнительный выход микро- и макронутриентов в диализирующий раствор.

Показания для назначения парентерального питания у пациентов с ХПН сходны с таковыми при ОПН. Однако для больных, получающих хронический гемодиализ, в 80-х годах двадцатого века была предложена технология интрадиализного парентерального питания, при которой парентеральное питание проводится во время диализа в венозную магистраль. Если у пациента возникло острое заболевание, при котором показано проведение парентерального питания, то его проводят по правилам острого заболевания, но с учетом катаболизма и выведения. Потребности в парентеральном питании:

- 1) в белке: хронический гемодиализ (ХГД) — 1,2–1,4 г/кг/сутки, перитонеальный диализ (ХПД) — 1,2–1,5 г/кг/сутки;
- 2) небелковая энергия ХГД — 35–40 ккал/кг/сутки, ХПД — 30–35 ккал/кг/сутки;
- 3) тиамин дополнительно 1–5 мг;
- 4) витамин Е 800 МЕ в сутки;
- 5) ограничение по поступлению фосфора до 10–15 мг/кг/сутки. На каждый грамм вводимого белка приходится 10–13 мг фосфора.

Какие составы можно использовать для проведения парентерального питания у пациентов с ХПН при проведении гемодиализа?

Нет доказательств необходимости использования специализированных аминокислотных растворов у данной категории пациентов; могут быть применены стандартные растворы. В качестве источника энергии должна использоваться комбинация глюкозы и жировой эмульсии. Можно использовать системы «всё в одном». Основания для использования жировых эмульсий следующие:

- 1) у пациентов данной категории имеется дефицит незаменимых жирных кислот;
- 2) высокое соотношение энергия/объем, изоосмолярность, раствор хорошо переносится при введении в периферическую вену;
- 3) отсутствие влияния жировых эмульсий на эффективность гемодиализа.

При интрадиализном парентеральном питании (ИДПП) можно использовать растворы для введения в периферические вены, так как основной доступ — артерио-венозная фистула. ИДПП проводят во время стандартной процедуры гемодиализа, это необходимо для возможности регулирования водно-электролитного баланса. Технология проводится методом постоянной инфузии со скоростью 8 мл/кг, далее, при хорошей переносимости и сохранении потребности в ПП, скорость можно увеличить в 2 раза до 16 мл/кг. Рекомендуется в программе диализа увеличение объема ультрафильтрата на объем введенной жидкости. Для избежания дефицита натрия можно добавлять 75 ммоль натрия на 1 литр дополнительных потерь.

Резюме. Больные с почечной недостаточностью имеют много факторов развития недостаточности питания. Снижение пула белка, объема жировой ткани, уменьшение ИМТ являются независимыми неблагоприятными факторами, влияющими на качество и продолжительность жизни больных с ХПН. Методом выбора для лечения недостаточности

питания у данной категории пациентов является энтеральное питание. Применение методов парентерального питания оправдано только в случае невозможности обеспечить потребности организма иными способами. основополагающими подходами в данной ситуации являются применение стандартных растворов, оценка растворов в зависимости от доступа, применение жировых эмульсий и раннее назначение микронутриентов. Необходимо более пристальное мониторирование появления симптомов недостаточности питания и риска побочных эффектов при проведении парентерального питания.

Литература

- ¹ Aparicio M, Cano N, Chauveau P, et al. Nutritional status of hemodialysis patients: a French National Cooperative Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1679–86.
- ² Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 2004;80: 410–6.
- ³ Cano NJM, Aparicio M, Brunori J et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 359–64.
- ⁴ Cano N. Intradialytic parenteral nutrition: where do we go from here? *J Ren Nutr* 2004; 14:3–5.
- ⁵ Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1976–80.
- ⁶ Gerlach TH, Zile MH. Upregulation of serum retinol in experimental acute renal failure. *Faseb J* 1990; 4:2511–7.
- ⁷ Mokrzycki MH, Kaplan AA. Protein losses in continuous renal replacement therapies. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2259–63
- ⁸ Monson P, Mehta RL. Nutritional consideration in continuous renal replacement therapies. *Semin Dialysis* 1996; 9: 152–60.
- ⁹ Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 5: 458–482.
- ¹⁰ Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 733–40.
- ¹¹ National Kidney Foundation. Kidney disease outcomes quality initiative. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. I. Adult guidelines. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2):17–55.

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Пациенты кардиологического профиля могут иметь острую и хроническую патологию. Следует отметить тот факт, что вопросы парентерального питания у данной категории больных освещены крайне скудно, исследований высокого уровня практически нет. Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) имеют характер экспертного мнения.

Как наличие сердечной недостаточности влияет на нутритивный статус?

Наличие сердечной недостаточно существенно влияет на состав тела, обмен веществ и усвоение некоторых компонентов. При наличии данного состояния у 10–15% пациентов отмечается снижение массы скелетной мускулатуры, объема жировой ткани и массы костей. В случае потери более 6% нетощей массы тела в сроки от 6 до 12 месяцев следует говорить о сердечной кахексии. При этом наличие данного состояния достоверно снижает качество жизни и ее продолжительность в 2–3 раза. Указанная ситуация связана с гипоперфузией ЖКТ, нарушением моторики и развитием частичной мальабсорбции, прежде всего жиров. Формируется дисбаланс между поступлением количества пластического материала и энергии, что усиливает процессы катаболизма. Кроме этого, гипоперфузия ведет к активизации выброса катехоламинов, ГКС, альдостерона. Формируется задержка жидкости, проводящая к отеку тканей и стенки кишки, что тормозит всасывание нутриентов и увеличивает проницаемость для микрофлоры, приводя к развитию воспаления. Катехоламины и ГКС ускоряют катаболизм, увеличивая мобилизацию аминокислот прежде всего для получения энергии. Энергопотребность покоя у таких больных увеличивается на 10–20%. Нельзя забывать о нарушении электролитного баланса в виде гипокалиемии, гипомагниемии, дефицита микронутриентов, в частности, витаминов группы В, витамина D, селена.

Когда показано проведение ПП?

Вопрос показаний к парентеральному питанию у больных с сердечной недостаточностью и особенно с сердечной кахексией окончательно не решен в силу того, что отсутствует достаточное количество исследований. Если принимать во внимание подходы в клиническом питании, то, конечно, у больных с сердечной кахексией есть все показания к ПП. Во-первых, нарушение всасывания нутриентов в ЖКТ, во-вторых, у большинства пациентов имеется анорексия, в-третьих, происходит увеличение потребности в энергии. А если к этому присоединить развитие какого-либо острого заболевания или проведение операции, то возникают показания в дополнительному парентеральному питанию.

В одном небольшом исследовании в периоперационном периоде кардиохирургических операций у больных с сердечной кахексией проводилось ПП. Было достигнуто улучшение клинических показателей, уменьшение длительности пребывания в ОРИТ и частоты осложнений, отрицательных эффектов получено не было. Однако исследования у больных с ожоговой травмой показали наличие антикатаболических эффектов применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов выше, чем у ПП, т. е. возможно обсуждение использования анаболических гормонов для уменьшения потери мышечной ткани.

Таким образом, подводя итоги, можно констатировать тот факт, что парентеральное питание показано в случае наличия кишечной недостаточности или синдрома мальабсорбции. Если с помощью энтерального питания не удастся обеспечить потребности пациента, но у него отсутствует тяжелая недостаточность питания исходно и состояние не является тяжелым, то вопрос о начале ПП может быть отложен на 7 суток.

Какой состав для парентерального питания следует использовать?

Проведенные исследования показали, что организм больных, подвергшихся тяжелым кардиохирургическим операциям, в качестве основного субстрата для окисления использует глюкозу. Получилось, что от 75 до 80% небелковой энергии пациент получает от окисления глюкозы и только 20–25% — за счет жиров.

Потребности при проведении парентерального питания следующие:

- 1) белок в виде стандартного состава аминокислот в дозе 1 г/кг/сутки, за вычетом энтерального компонента;
- 2) энергия в 25 ккал/кг/сутки при соотношении углеводы : жиры = 75–80 : 25–20;
- 3) раннее назначение микронутриентов.

Следует отметить, что необходим жесткий гликемический контроль и, при необходимости, коррекция инсулином для обеспечения уровня гликемии не выше 8,3 ммоль/л. Скорость инфузии ПП не должны превышать 5 мг/кг/мин по глюкозе. Кроме этого, необходимо контролировать риск перегрузки жидкостью. Жировые эмульсии 1 поколения не должны использоваться в программе ПП.

Можно использовать наиболее концентрированные по составу системы «всё в одном» для ограничения объема вводимой жидкости.

Резюме. Основным вариантом клинического питания у больных кардиологического профиля является энтеральное питание. В случае невозможности его проведения и наличия мальабсорбции целесообразно начать парентеральное питание.

Литература

- 1 Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349: 1050–3.
- 2 Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–17.
- 3 Chambrier C, Laville M, Berrada K, et al. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2000;99(4): 321–8.
- 4 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; 33:1787–1847.
- 5 Paccagnella A, Calo MA, Caenaro G, et al. Cardiac cachexia preoperative and postoperative nutrition management. *JPEN J Parental Enteral Nutr* 1994; 18:409–18.
- 6 Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, et al. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006;21: 229–33.

Глава 15. КОГДА СЛЕДУЕТ ПРЕКРАТИТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ?

Вопрос прекращения любой технологии всегда очень сложен. Если у пациента имеется отчетливая положительная динамика, существует соблазн оставить все как есть. Ведь и так все хорошо! А вдруг мы отменим парентеральное питание, и станет плохо. Процесс нарастания недостаточности питания не происходит лавинообразно. В каких случаях необходимо думать о прекращении ПП?

1. Ситуация стабилизировалась, у пациента уменьшилось выраженность катаболизма и он может обеспечить себя всеми нутриентами через ЖКТ. Необходимо помнить, что если пациент может получать более 75% от потребности через ЖКТ, ему следует отменить парентеральное питание. Проведенные исследования показали, что если больной получает менее 75% от потребности, это достоверно увеличивает частоту инфекций.
2. У пациента возникли осложнения: например, гипертриглицеридемия, в такой ситуации введение ЖЭ противопоказано.
3. Ухудшение состояния больного. Например, больной получает ПП, у него развивается септический шок с гипоперфузией, нарастанием уровня лактата. В такой ситуации необходимо немедленное прекращение проведения ПП.

Еще один вопрос, связанный с прекращением ПП — следует ли его отменять постепенно, уменьшая скорость введения, или возможна резкая отмена?

Приверженцы первого варианта говорят о том, что в связи с введением раствора концентрированной глюкозы с инсулином после резкой отмены может возникнуть гипогликемия. Было проведено несколько исследований, одно из них было опубликовано в 2000 году. В нем сравнивались 2 группы пациентов. В одной ПП отменили резко, а во второй — медленно снижая скорость по 25% каждые 90 минут. Исследова-

ли уровень глюкозы каждые 30 минут. В результате, различия в уровне гликемии между группами отсутствовали, также не было замечено гипогликемии в группе резкой отмены ПП.

Резюме. Отмена парентерального питания должна проводиться по одному из показаний отмены. Целесообразно резко прекращать парентеральное питание, после чего проводить мониторинг поступающих нутриентов через ЖКТ для принятия решения о возобновлении ПП.

Литература

- ¹ *Nirula R, Yamada K, Waxman K.* The effect of abrupt cessation of total parenteral nutrition on serum glucose: a randomized trial. *Am Surg.* 2000; 66(9): 866–9.
- ² *Rubinson L, Diette G, et al.* Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004 Feb;32(2):350–7.
- ³ *Singer, P., Berger, M. M., Van den Berghe, G., Biolo, G., Calder, P., Forbes, A. et al.* ESPEN guidelines on parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28: 387–400.

Глава 16. ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Необходимость проведения парентерального питания диктует необходимость выбора венозного доступа. Принципиально для проведения данной технологии может быть использована периферическая или центральная вена. Залогом проведения безопасного парентерального питания является следование протоколу проведения данной технологии. Формирование венозного доступа, последующий уход и использование катетеров — важный фактор в снижении частоты осложнений.

Какой доступ при проведении парентерального питания является оптимальным?

Использование того или иного венозного доступа напрямую зависит от задач и предполагаемой длительности ПП. Если предполагается проведение частичного парентерального питания (когда планируется введение менее 50% от потребности пациента) в сроки до 5 суток, можно использовать венозный доступ через периферическую вену и применять короткий венозный катетер. Если необходимо проведение парентерального питания большего объема, более продолжительного по времени, или с ограничением по объему жидкости и, как следствие, необходимо использование высокоосмолярных растворов, то показана установка венозного доступа к центральной вене.

Каковы особенности периферического венозного доступа?

Для периферического доступа чаще всего используются вены верхних конечностей, как поверхностные, так и глубокие. Для доступа к глубоким венам целесообразно использовать УЗИ-навигацию. Это важно для катетеризации и выбора оптимального

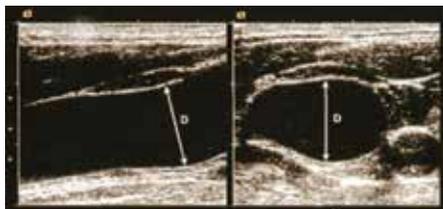


Рис. 16.1

размера катетера. Считается оправданным использование катетера, который составляет $\frac{1}{3}$ от диаметра вены. Кроме того, необходимо помнить, что есть возможность использования периферического доступа для установки катетера в верхнюю полую вену. Применение такой технологии дает возможность использовать периферический доступ для парентерального питания до 10 суток и вводить более высокоосмолярные растворы. Проблема периферического доступа — это проблема осложнений. Самое грозное из них — развитие ранних тромбофлебитов.

Методы профилактики подобных осложнений представлены ниже.

1. **Строгое соблюдение правил асептики** при установке катетера и последующей работе с ним.
2. **Выбор катетера.** Наиболее предпочтительными являются полиуретановые или силиконовые, менее предпочтительны тефлоновые. Диаметр определяют по размеру вены, как представлено на рис. 16.1.
3. Использование **растворов допустимой осмолярности и pH.** В мировой литературе обсуждаются вопросы безопасной осмолярности растворов для периферического парентерального питания. Большинство исследований и авторов сходятся в том, что максимальная осмолярность не должна превышать 900 мосмоль/л или превосходить осмолярность 5% раствора аминокислот и 10% раствора глюкозы. Уровень pH раствора должен быть в пределах 5–9.
4. **Скорость введения** растворов. Существует прямая зависимость между объемной скоростью потока через периферический катетер, осмолярностью раствора и развитием флебита.
5. **Надежная фиксация катетера** при возможности осмотра участка кожи в месте его входа.

Размеры катетеров и их маркировка представлена в таблице 16.1.

Какие варианты существуют для формирования центрального венозного доступа?

Центральный венозный доступ целесообразно формировать в зависимости от целей, задач и планируемой длительности проведения парентерального питания.

Для проведения технологии в период от нескольких дней до 2–3 недель можно использовать центральные венозные катетеры без создания подкожного туннеля. Наиболее часто используются полиуретановые катетеры длиной 20–30 см и доступ к подключичной либо внутренней яремной венам, реже — к бедренной вене. Катетеры могут

иметь один или несколько просветов, они предназначены для постоянного использования и должны применяться только в условиях стационара. Такая технология будет **краткосрочной**.

Таблица 16.1

Размеры катетеров и их маркировка

Размер в Gauge (G)	Цвет	Диаметр в метрической системе, мм	Размер во French (Fr) или Charrier (Ch)	Диаметр в метрической системе, мм
30	—	0,30	3	1,00
29	—	0,33	4	1,33
28	—	0,36	5	1,67
27	—	0,40	6	2,00
26	Фиолетовый	0,60	7	2,30
25	—	0,50	8	2,70
24	Желтый	0,70	9	3,00
23	—	0,76	10	3,30
22	Голубой	0,90	11	3,70
21	—	0,93	12	4,00
20	Розовый	1,10	13	4,30
19	—	1,20	14	4,70
18	Зеленый	1,30	15	5,00
17	Белый	1,50	16	5,30
16	Серый	1,80	17	5,70
15	—	1,92	18	6,00
14	Оранжевый	2,10	19	6,30
13	—	2,45	20	6,70

Если планируется проведение парентерального питания циклически сроком до 3 месяцев, то используются катетеры с подкожным туннелированием, катетеры Хона, центральные венозные катетеры, установленные через периферическую вену (*v. basilica*, *v. brachialis*, *v. sefalica*) длиной 50–60 см. Такой подход будет считаться **среднесрочным**. Принципиально необходимо понимать, что для таких сроков проведения можно применять полиуретановый катетер с подкожным туннелированием, либо центральный катетер, установленный через периферическую вену, либо силиконовый катетер, установленный сразу в центральную вену (катетер Хона). Если планируется длительное парентеральное питание сроками свыше 3 месяцев, необходимо формирование долгосрочного венозного доступа. Для этих целей используются центральные венозные катетеры с формированием подкожного туннелирования и манжетой или полностью подкожно имплантированные системы. Если рассматривать системы с манжетой, то наиболее часто используется катетер Хикмана и его модифицированная версия – катетер Бровиак, которые стали использовать в начале 1970-х годов. Подобный катетер состоит из силиконового эластомера длиной 20–30 см с маленькой дакроновой манжеткой и соединением типа luer lock. Манжета обеспечивает антимикробную защиту. Одной из специфических проблем данной системы является высокий риск переломов катетера и развития воздушной эмболии. Более поздняя модификация данной системы – это катетер Грошона. Принципиальным отличием от более ранних модификаций стало наличие дистального однонаправленного клапана, что значительно снизило риск развития окклюзии вследствие тромбоза.

Полностью имплантируемые системы имеют низкий процент развития инфекционных осложнений. Такую систему необходимо устанавливать больным, которые будут нуждаться в ее периодических использованиях в течение длительного времени. Одним из ограничивающих факторов (частота проколов мембраны порта) является используемая игла. Обычно мембраны рассчитаны на 2500 проколов, следует помнить, что нецелесообразно использовать иглы с режущим краем заточки.

Какой катетер следует считать оптимальным?

Говоря о подборе оптимального катетера, необходимо учитывать следующие составляющие:

- 1) материал катетера;
- 2) тип катетера;
- 3) соотношение цена/качество для конкретной ситуации.

Катетеры могут быть изготовлены из следующих материалов: полиэтилена, поливинилхлорида (ПВХ), политетрафлюорэтилена (Тефлон), полиуретана, силиконового эластомера, эластомерного гидрогеля. Следует сразу сказать, что идеального материала для катетера нет. Из всего представленного списка наиболее тромбогенный материал для катетера — полиэтилен. По данным Bozzetti и соавторов, которые использовали венографию у пациентов с катетеризированной подключенной веной, было установлено наличие тромбоза в 46% случаев у катетеров из ПВХ в то время, как у силиконовых частота составила «всего» 11%. Полиуретановые катетеры имеют наиболее низкий риск развития тромботических осложнений даже в сравнении с силиконовыми, что связано с более гладкой поверхностью. Таким образом, выстраивая рейтинг катетеров по риску тромбогенности, начиная с худшего, мы получим следующую картину: полиэтилен, ПВХ, Тефлон, эластомерный гидрогель, силиконовый эластомер, полиуретан.

Еще одна важная характеристика — биосовместимость. Чем выше биосовместимость, тем меньше выраженность воспаления, соответственно, ниже вероятность флебитов и воспаления тканей вокруг катетера в туннеле. Наилучшие показатели по этому свойству у силикона, несколько слабее позиции полиуретана. Следующая характеристика — прочность и в то же время — эластичность, то есть возможность полностью восстанавливать первоначальную форму после перегиба. По этой характеристике лучшие показатели у силикона и полиуретана. Однако, необходимо помнить, что у силиконовых катетеров прочность на разрыв меньше, а катетеры из полиуретана при длительном стоянии становятся хрупкими и могут разрушиться. Тефлоновые и полиэтиленовые катетеры после деформации (перегиба) не восстанавливают свою форму. ПВХ катетеры адсорбируют на себе лекарственные вещества и могут выделять пластификатор в окружающие ткани.

Другая характеристика — удобство при установке. По данному свойству наилучшие показатели у силикона.

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

- 1) для центральных венозных катетеров краткосрочного и среднесрочного стояния оптимальным материалом является полиуретан;
- 2) для длительного использования и применения в полностью имплантированных системах лучше выбирать силиконовый эластомер;
- 3) для краткосрочного, до 3-х суток, использования периферического венозного доступа по соотношению цена/качество можно рассматривать тефлоновые короткие канюли;
- 4) если планируется использовать периферический венозный доступ свыше 3 суток, преимущество приобретают полиуретановые катетеры.

Существует много способов профилактики развития инфекции. К ним относятся пропитывание материала антибиотиками, антисептиками, импрегнация серебром, изменение заряда катетера для уменьшения фиксации микроорганизмов. Все эти технологии «работают» при кратковременном стоянии катетера. Важным фактом, о котором также не следует забывать, является увеличение антибиотикорезистентности при использовании систем с антибиотиками и отчасти с антисептиками.

Вопрос о количестве просветов в центральном венозном катетере остается предметом дискуссии. Существуют рекомендации, утверждающие, что частота катетер-ассоциированных инфекций выше при использовании многопросветных катетеров. Вероятней всего, это связано с большим диаметром такого устройства. Но с позиции технологии парентерального питания (ПП) оптимальным считается использование доступа, в который, кроме сред ПП, больше ничего не вводится, также не производится забор проб для лабораторных исследований. Выбирая диаметр катетера, необходимо исходить из правила минимально достаточного диаметра для обеспечения необходимой скорости инфузии. Таким образом, если у больного имеется потребность только в ПП, то можно использовать однопросветный катетер, но если, кроме питания, необходима другая инфузия или введение различных медикаментов, катетер нужен многопросветный.

Каковы особенности установки центрального венозного катетера?

Катетеры, разработанные для введения через центральные вены, имеют диаметр между 18 и 12 G (5–10-й). Доступ к верхней полой вене для ПП лучше выполнять путем чрескожной катетеризации подключичной или внутренней яремной вены. Катетер может быть введен также через внутреннюю или внешнюю яремную вены, но при этом место пункции на шее вызывает трудности для обеспечения его сохранности и закрытия места выхода стерильной повязкой; таким образом, создается риск возникновения инфекции. Поэтому, если для длительного парентерального питания выбрана внутренняя яремная вена, рекомендуется провести катетер под кожей и вывести его на грудной стенке. Катетер может быть введен также через яремную вену, но зачастую в этом случае трудно войти в наружную подключичную вену и следовать далее к верхней полой вене.

При проведении катетеризации центральной вены необходимо использовать ультразвуковую навигацию, которая позволяет определить положение вены, уменьшить частоту осложнений, связанных с пункцией артерии и плевральной полости, и правильно позиционировать катетер. На рис. 16.2 и 16.3 показаны расположения вен и артерий в области шеи, а также размеры сосудов и удаление от поверхности кожи.

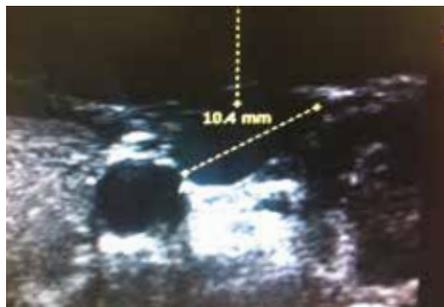


Рис. 16.2



Рис. 16.3

Еще одним важным вопросом является способ фиксации центрального венозного катетера. В стандартной практике не следует применять фиксацию с помощью кожных швов. В случае риска неадекватного поведения пациента позволительно использовать данную методику, в обычной практике достаточно стерильных наклеек. Возможно дополнение жидкими полимерными пленками.

Как можно предотвратить развитие осложнений и что делать, если они возникли?

Принципиально осложнения можно разделить на инфекционные, механические и осложнения, связанные с установкой доступа.

Мероприятия, доказавшие свою эффективность для профилактики инфекционных осложнений, следующие:

- 1) методы асептики — мытье рук и использование стерильных перчаток, обработка катетера и кожи вокруг раствором 2% хлоргексидина и/или многоатомных спиртов;
- 2) наложение повязок или пленочных систем в момент пункции и при дальнейшем использовании;
- 3) при долгосрочном ПП — использование туннелированных или имплантированных систем;
- 4) при краткосрочном ПП — применение систем с серебром и катетеров с антимикробными свойствами;

- 5) правильный выбор места установки и использование ультразвукового контроля при катетеризации;
- 6) применение катетеров минимального диаметра и, если возможно, однопросветных;
- 7) адекватное обучение и тренинг персонала;
- 8) регулярная смена инфузионных систем, не реже 1 раза в 24 часа.

В случае развития инфекционного осложнения, связанного с катетером, его необходимо удалить.

Механические осложнения — это прежде всего тромбозы и повреждения катетера. Для профилактики окклюзии необходимо промывать катетер после каждого использования изотоническим раствором натрия хлорида. В случае неиспользования свыше 8 часов необходима установка «гепаринового замка». Используется раствор гепарина от 50 до 500 Ед на мл раствора и вводится в катетер.

При возникновении окклюзии катетера можно попробовать его промыть. Для этого нужно использовать шприц объемом 10 мл. Если возникла окклюзия липидными агрегатами, можно применить эталонный спирт 30%, при тромбировании — фибринолитики (тканевой активатор плазминогена), для рентгенконтрастных препаратов используется раствор натрия гидрокарбоната. Если не удалось восстановить проходимость, необходимо удалить катетер.

Литература

- 1 *Bozzetti et al.* Subclavia venous thrombosis due to indwelling catheters: a prospective study on 52 patients. *J. Parent Enter Nutr* 1983; 7: 560–562.
- 2 *Broviac J et al.* A silicone rubber catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg. Gynecol. Obst* 1973; 136: 602–606.
- 3 *Maki DG et al.* An Attachable Silver-Impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: A prospective randomised multi center trial. *Am. J. Med.* 1998; 85:307–314.
- 4 *Morgan BJ, Sutton GLJ.* A cuffed polyurethane catheter for long-term central venous access: a novel technique prevents early displacement. *J. Parent Enter Nutr* 1990; 14: 546–547.
- 5 *Payne-James J, Grimble G, Silk D.* Artificial nutrition support in clinical practice. Cambridge university press, Cambridge 2012: p.798.
- 6 *Pittiruti M, Hamilton H, et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 313–33.
- 7 *Timmer JG, Schipper HG.* Peripheral venous nutrition: the equal relevance of volume load and osmolarity in relation to phlebitis. *Clinical Nutrition* 1991;10(2):71–75.
- 8 *Mimoz O, Villeminet S, Ragot S et al.* Chlorhexidin-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167 (19): 2066–77.
- 9 *Moro MLK et al.* Risk factors for central venous catheter-related infection in surgical and intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 253.

Глава 17. ЗАЧЕМ НУЖНЫ ТЕХНОЛОГИИ ВНУТРИВЕННЫХ И ЭНТЕРАЛЬНЫХ ВЛИВАНИЙ?

Введение

В течение XX века технологии внутривенных и энтеральных инфузий претерпели значительные изменения. Чтобы убедиться в этом, достаточно взглянуть, например, на стеклянные шприцы, применявшиеся для автоматического (!) введения крови в 30-х гг. прошлого века (рис. 17.1). Механическим приводом, как видно, выступали две пружины, закрепленные с одной стороны на специальном образом сконструированной рукоятке поршня, а с другой — на опорном металлическом кольце, в которое вставлялся шприц. Около 20 лет спустя, в начале 1950-х гг., появились достаточно примитивные, но уже электрические дозаторы (рис. 17.2), последовательное совершенствование которых привело к созданию автоматических инфузионных систем — дозирующих рабочих станций.



Рис. 17.1. Шприц с пружинным приводом для автоматического введения крови. Личный инструментарий доктора Reinhold Boller, ассистента профессора Falta. Венский госпиталь имени Королевы Елизаветы, 1932 г. Музей истории медицины, г. Вена

От размещенных на одной стойке нескольких дозаторов их отличает то, что это, по сути, качественно новый прибор с единой компьютерной системой управления.

Функциональные особенности и области клинического использования таких станций зависят, прежде всего, от набора дозаторов (насосов), включенных в их состав. В этой связи разговор о возможностях автоматизированных инфузий стоит предварить кратким обзором существующих на рынке медицинских насосов.



Рис. 17.2. Первый электрический инфузomat компании В. Braun, начало 1950-х гг.

Разновидности инфузионных насосов

Инфузионные насосы — это устройства (обычно электромеханические), используемые для введения лекарственных препаратов, инфузионных или питательных сред. Ключевым предназначением насосов является обеспечение точного и контролируемого потока. Обеспечивая доставку препаратов в сосудистое русло (например, внутривенно), ткани (подкожно, параневрально), полости (эпидурально) или желудочно-кишечный тракт (энтерально), насосы находят широчайшее применение в различных областях медицины: для анестезии и седации, болеутоления, энтерального и парентерального питания, химиотерапии и т. п.

По своему устройству насосы разделяются на шприцевые и волюметрические. Обеспечивая погрешность введения $\pm 2\%$, **шприцевые насосы** являются наиболее точными даже при чрезвычайно малых скоростях (рис. 17.3). Их особенностью является способность создавать высокое давление, а ограничением — невозможность выполнять объемную инфузию. Существуют специальные шприцевые насосы, применяемые для обеспечения контролируемого пациентом обезболивания (PCA, patient controlled analgesia), инфузии для достижения целевой концентрации препаратов в плазме (TCI, target controlled infusion), седации, инсулинотерапии, питания (например, в неонатологии), в амбулаторных условиях и т. п.

Волюметрические насосы, напротив, обычно не годятся для скорости введения < 5 мл/ч. По механизму работы они подразделяются на перистальтические, электронные счетчики капель и гравитационные объемные дозаторы, причем конструктивное решение в известной степени отражается на их технических характеристиках и функциях. В частности, *перистальтические* (в т. ч., *роликовые*) насосы



Рис. 17.3. Современный многоцелевой шприцевой насос



Рис. 17.4. Основные элементы устройства современного волюметрического насоса: 1 — перистальтический механизм, 2 — датчик давления, 3 — зажим против свободного тока жидкости, 4 — датчик воздуха в линии



Рис. 17.5. «Энтеропорт плюс» — насос для энтерального питания



Рис. 17.6. Электронный счетчик капель обладает высокой точностью дозирования и не создает высокого давления в магистрали

способны создавать высокое давление и обеспечивать объемную инфузию, однако грешат невысокой точностью (рис. 17.4). Негативной особенностью дозаторов такого типа является то, что они «жуют» насосный сегмент магистрали, что может приводить к попаданию мелких кусочков последней в кровоток, ЖКТ и т. п.

В качестве примера специального волюметрического дозатора можно указать «Энтеропорт плюс» — насос для энтерального питания (рис. 17.5). Среди опций насоса — различные режимы доставки энтеральных смесей: непрерывная инфузия с выбором скорости, объема или времени введения, возможность проведения разовой (болюсной) инфузии, а также ее повторы через заданные интервалы времени.

Электронные счетчики капель не создают высокого давления в магистрали, однако также способны обеспечивать высокую скорость инфузии (рис. 17.6). Такие устройства, в силу различия размеров капель, несут методическую ошибку, приводящую к невысокой точности дозирования. Гравитационные объемные дозаторы обладают схожими характеристиками — дают объемную инфузию, не генерируя высокого давления.

Таким образом, разнообразие существующих дозаторов по предназначению и функциям вызывает закономерный вопрос — а нужно ли изобретать что-то еще?

Проблемы и ошибки использования инфузионных насосов

Двигателем дальнейшего технического совершенствования этого сегмента медицинской техники (как, впрочем, и многих других) стало значительное количе-

ство ошибок, в данном случае, связанных с проведением инфузионной терапии. В частности, до 61 % серьезных и жизнеугрожающих ошибок имеют отношение к проведению внутривенной инфузии, причем неизвестное, но значительное количество ошибок связано с некорректным программированием устройств^{1,2}. Сравнимые данные получены при анализе 426 инфузий изолированными насосами в течение 8 часов. При общем значительном количестве ошибок (389 на 426 инфузий!) было выявлено, что 285 (67 %) инфузий имели одну и более ошибок. К темпу введения имели отношение 37 ошибок, в том числе 3 из них были связаны с программированием устройств; одна ошибка носила жизнеугрожающий характер³.

Комплексный анализ проблемы показал, что ошибки могут случаться на любых этапах лечебного процесса: от назначения и подготовки растворов, расчета скорости инфузии и программирования насоса до эксплуатации приборов — игнорирование алгоритмов безопасности, либо использование моделей дозаторов, использованием которыми персонал не был должным образом обучен. Наглядным примером важности соответствующей подготовки оператора является «малое отличие» двух насосов, используемых в том числе и для болеутоления, где скорость устанавливается в мм движения поршня, а не мл жидкости (рис. 17.7). Ошибочное использование **голубого** (1 ч) насоса вместо **зеленого** (24 ч) приведет к 24-кратному превышению дозы!

Достаточно традиционной ошибкой является неконтролируемое поступление раствора (англ. *free flow*), встречающееся при использовании как гравитационных дозаторов (например, при введении питания из мешка), так и шприцевых при создании высокого давления в магистрали. В случае с волюметрическим дозатором необходимыми условиями появления такой ошибки являются открытый замок/дверца дозатора и расположение мешка выше уровня сердца. Защитой от ошибок такого рода также является подготовка персонала, обученного перед открытием дверцы/защелки всегда закрывать *роликовый зажим*! Причинами неконтролируемого поступления раствора при использовании шприцевого дозатора становится неаккуратная установка или удаление шприца, также диктующие необходимость закрывать зажим перед сменой



Name:	MS16a
Colour:	BLUE
Rate Settings:	1-99 mm/HOUR
Indicator light flash:	1 second
Boost facility:	No

Name:	MS26
Colour:	GREEN
Rate Settings:	1-99 mm/DAY
Indicator light flash:	26 seconds
Boost facility:	Yes

Рис. 17.7. Отличие голубого насоса от зеленого в устанавливаемой скорости движения поршня в мм: голубой введет весь объем шприца за 1 час, зеленый — за 24 часа

шприца. Кроме того, при нарушении целостности системы существует риск поступления в контур воздуха. Это становится особенно вероятным в случае наличия трещины в шприце, утечки obturator поршня, плохом сочленении шприца с линией, а также при перекосе поршня по отношению к шприцу.

Еще одним достаточно распространенным вариантом ошибок является частичная или полная окклюзия контура, развивающиеся, например, при перегибке линии, закрытом зажиме, либо тромбировании или миграции самой канюли. Такая ошибка может оказаться достаточно серьезной по нескольким причинам. Во-первых, происходит остановка потока с паузой во введении препаратов, что весьма критично при использовании, например, вазоактивных препаратов. Во-вторых, в случае применения дозатора, генерирующего высокое давление в магистрали, устранение окклюзии может привести к постокклюзионному болюсу, также потенциально жизнеугрожающему событию при использовании инотропов или вазопрессоров. В этом контексте не менее опасным окажется появление воздуха в линии, так как это может вызывать паузы во введении препаратов.

Надоедающий сигнал тревоги будет при этом самым «безобидным событием», если, конечно, не принимать во внимание психологические аспекты труда персонала, частоту развития синдрома профессионального выгорания у врачей и медицинских сестер, особенно работающих в операционных или отделениях интенсивной терапии...

Среди весьма частых ошибок стоит упомянуть миграцию канюли (энтерального зонда) с введением препаратов или питания в несоответствующее место (например, внесосудисто, либо в желудок вместо кишечника). Такого рода нарушения насосом не определяются, т.к. повышение давления в линии отсутствует или оно незначительно, что диктует необходимость чаще проверять места введения на предмет выявления болезненности, уплотнения и т.п. Наконец, случайные (либо намеренные) действия пациентов, посетителей или персонала могут приводить к непредсказуемым последствиям, что актуализирует наличие функции блокировки клавиатуры или прибора в целом.

Ко всему изложенному остается добавить сохраняющуюся вероятность ошибочного пути введения, а также то, что сообщаемые ошибки — только вершина айсберга!

Острота проблемы, связанной с трудностями профилактики тех или иных ошибок, поддерживается рядом осложняющих факторов, среди которых — нередкое использование 5–8 и более дозаторов с одновременным введением как лекарственных препаратов (внутривенно, эпидурально), так и проведением энтерального и парентерального питания. Кроме того, в этой области часто используются препараты (особенно их специальные концентрации), приготовленные и хранимые непосредственно в палатах отделений или операционных, т.е. без аптечной заявки. Наконец, остается высокой доля устных (читай, пропускаемых) назначений, так как использование централизованной системы контроля и управления технически невозможно — насосы остаются изолированными островками информации.

Таким образом, становится очевидно, что сложность технологий современной инфузионной терапии и нутриционной поддержки требует интегрированного подхода и концептуально новых решений.

Автоматизированные рабочие станции: новый шаг в технологии

Автоматизированные системы управления инфузией стали новым словом в области инфузионной терапии, а также энтерального и парентерального питания⁴. Ключевое новшество таких станций состоит в появлении т. н. «умных насосов» (англ. «smart pumps»), позволяющих рассчитывать дозировки и темпы введения препаратов и смесей для питания, а также выявлять и исправлять ошибки программирования⁵.

В качестве примера функционирования такого программного обеспечения рассмотрим несколько объединенных единым сценарием клинических ситуаций — ошибок программирования насоса и соответствующей реакцией системы (рис. 17.8).

В случае некорректного введения дозы морфина (введено 90 мг/ч вместо 9,0 мг/ч), система выдаст предупреждение о превышении максимальной дозы. При ошибочном программировании скорости инфузии (304 мл/ч вместо 3,4 мл/ч) система предупредит о превышении максимальной скорости. Наконец, при попытке определить дозу нитроглицерина из расчета на килограмм массы тела (риск \approx 60-кратного превышения дозы!) программа не позволит выбрать вес.

Таким образом, работа программы предотвращения ошибок основана на существовании стандартизированной библиотеки препаратов, предустановленных пределах дозирования, авторизованном ограничении доступа к функциям системы и удобной справочной информации⁶.

К перечисленному остается добавить наличие архива событий и ошибок — особенно актуального, если можно немедленно изолировать дозатор. Не менее значимо выглядит и система анализа тревог (как предотвративших ошибки, так и оставленных без внимания), которая может использоваться, в том числе, и для совершенствования собственно программного обеспечения⁷.

Системный подход в развитии технологий внутривенных и энтеральных вливаний прослеживается и в еще одном направлении — последовательной минимизации человеческого фактора и повышении удобства использования приборов. Речь, в частности, идет

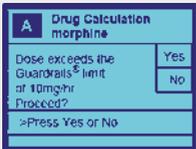
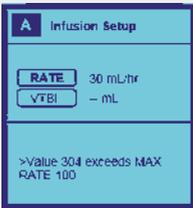
Ошибка ввода	Морфин введен 90 мг/ч вместо 9,0 мг/ч	Программирование скорости инфузии 304 мл/ч вместо 3,4 мл/ч	Нитроглицерин из расчета на массу тела (\approx 60-кратное превышение дозы)
			
Реакция системы	Превышение макс. дозы	Превышение макс. скорости	Невозможно выбрать вес

Рис. 17.8. Реакция системы «умного насоса» в ответ на ошибки программирования. Пояснение в тексте



Рис. 17.9. Современный матричный код, используемый, в том числе, для программирования автоматизированных инфузий

о внедрении матричных кодов (рис. 17.9), присваиваемых медицинскому персоналу (врачу, медсестре), пациенту, лекарственному препарату и собственно насосу⁷. Целью является компьютеризация технологического процесса на пути от назначения препарата врачом до его введения пациенту. Предполагается, что аптека через больничную сеть просматривает врачебные назначения, после чего посылает персонифицированную информацию в дозирующую станцию. Сканирование медицинской сестрой матричных кодов препарата и насоса программирует инфузию (доза, путь, темп введения и т. д.). Функция предотвращения ошибок дозирования отслеживает инфузию, а ее параметры передаются в систему электронной регистрации.

Автоматизированные алгоритмы инфузии в клиническом питании

Наряду с проведением инфузионной терапии современные волюметрические дозаторы способны выполнять достаточно специфические задачи, необходимые для технологического обеспечения энтерального и парентерального питания. Совместимость насосов и специальных расходных материалов с парентеральными и энтеральными средами повышает безопасность проведения питания и позволяет с успехом использовать дозаторы для его доставки.

В частности, можно считать закрытой одну из проблем, о которой упоминалось ранее. Достаточно простое и эффективное решение предупреждает ошибки пути введения и выбора доступа и исключает введение энтеральной смеси в сосудистое русло (рис. 17.10).

Кроме того, некоторые специальные алгоритмы, о которых пойдет речь далее, могут оказаться весьма полезными в клинической практике.



Рис. 17.10. Специальное устройство коннекторов на магистралях и мешках для энтеральных смесей предупреждает ошибочное введение питательных сред в сосудистое русло

Режим ускорения и замедления (Ramp&Taper)

Одним из решений автоматизированной инфузии при проведении полного парентерального питания является режим ускорения и замедления. Создание алгоритма было мотивировано желанием предупредить развитие гипергликемии в начале проведения полного парентерального питания и гипогликемии после его остановки у пациентов в критическом состоянии с нестабильным уровнем глюкозы в крови (рис. 17.11).

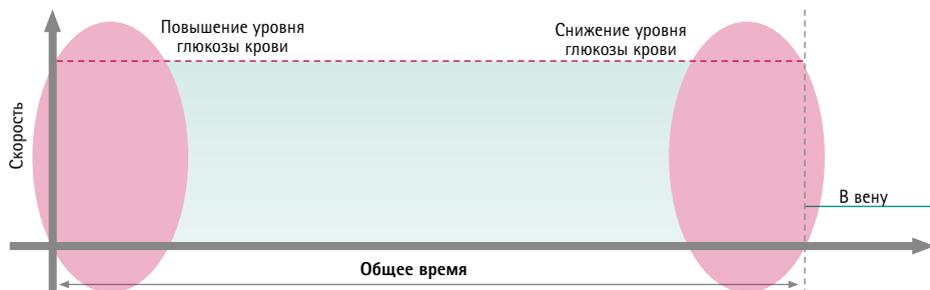


Рис. 17.11. Риск развития гипергликемии у пациентов в критическом состоянии с нестабильным уровнем сахара в крови наиболее высок в начале проведения полного парентерального питания, и гипогликемии — вскоре после его прекращения

Для реализации поставленной задачи найдено технологическое решение, заключающееся в постепенном повышении скорости введения смеси, содержащей углеводы, в начале инфузии (фаза «ускорения») и ее постепенном снижении в конце (фаза «замедления»). В итоге скоростной паттерн инфузии стал трехчастным (рис. 17.12). Среди дополнительных преимуществ отмечается, что постепенное повышение скорости в начале инфузии позволяет предупредить развитие рефиндинг-синдрома.

Постепенное снижение скорости предполагает ее 50% снижение в течение первого часа и такое же в течение следующего. В качестве альтернативы существует методика ступенчатого снижения темпа инфузии. Кроме того, возможен автоматический расчет ускорения и замедления, а также функция «срочное завершение».

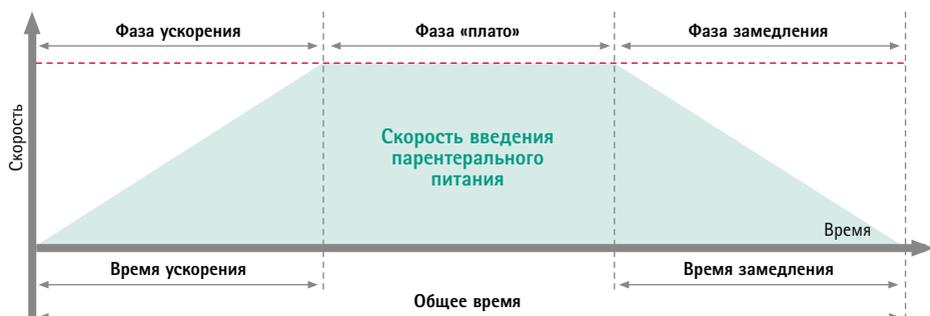


Рис. 17.12. Трехчастный паттерн инфузии: постепенное повышение скорости введения смеси в начале инфузии (фаза «ускорения») и ее постепенное снижение в конце (фаза «замедления»)

Следует, однако, отметить, что клиническая целесообразность использования фазы замедления остается недоказанной. В частности, Sanderson I., и Deitel M. (1986) отмечают, что даже после длительного парентерального питания β -клетки поджелудочной железы не теряют чувствительности к изменениям глюкозы крови, и секреция инсулина быстро приходит в соответствие к уровню гликемии. В унисон звучит указание Krzywda E. с соавт. (1993) и Wagman L. D. с соавт. (1986), что после резкого прекращения парентерального питания уровень глюкозы в течение 60 минут возвращается к исходному уровню без признаков гипогликемии. Eisenberg P. G. с соавт. (1995) также отметили, что при любом варианте прекращения парентерального питания не было различий по уровню глюкозы крови, плазменных концентраций адреналина и норадреналина, секреции гормонов: инсулина, глюкагона, соматотропного гормона (СТГ), кортизола. Кроме того, отсутствие отличий минимального уровня глюкозы и количества баллов по опроснику проявлений гипогликемии выявили Nirula R. с соавт., 2000.

Режим комбинированной инфузии (Piggyback)

Последовательная инфузия из двух флаконов через одну магистраль— другое решение автоматизации технологий парентерального питания, получившее свое название от англоязычной идиомы, дословно означающей «переноска на спине».

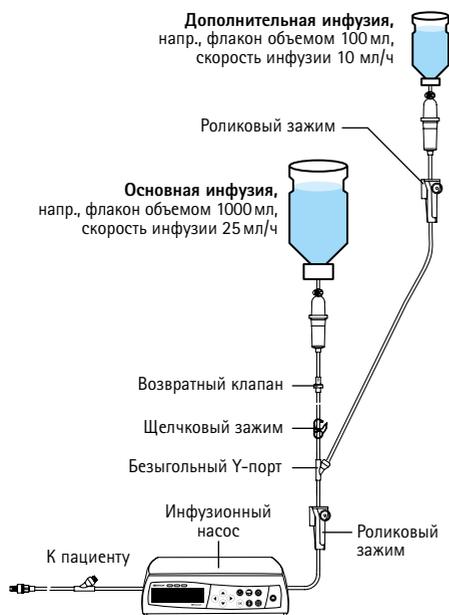


Рис. 17.13. Режим Piggyback— последовательная инфузия из двух флаконов через одну магистраль с возможностью программирования первичной и вторичной инфузии

Суть режима предполагает периодическое введение препарата или жидкости (например, концентрированного раствора глюкозы, антибиотика, химиотерапии и т. п.) из основного контейнера, а затем— из дополнительного контейнера или флакона, расположенного несколько выше основного (рис. 7.13). При этом возможно программирование данных как первичной, так и вторичной инфузии с переходом к следующему этапу в ручном или автоматическом режиме, по выбору пользователя.

Система гликемического контроля (SGC)

Автоматический расчет дозировки инсулина— пример еще одного специфического режима работы современных насосов, представляющего, по сути, систему поддержки клинического решения. Реализация алгоритма предполагает введение в инфузионную станцию актуального показателя сахара крови, после чего,

на основе учета параметров парентерального и энтерального питания, программа рассчитывает дозировку инсулина, укажет время очередного измерения глюкозы крови и напомнит (!) о его приближении. Автоматизация, кроме того, заключается в возможности предустановки одного из трех диапазонов уровня сахара крови: 4,4–6,1 ммоль/л, 4,4–8,3 ммоль/л или 5,6–8,9 ммоль/л. Все вместе взятое призвано снизить риск как гипо-, так и гипергликемии – очевидных факторов, осложняющих течение заболеваний и ухудшающих клинические исходы.

Достоинство упоминания, что программа способна к «самообучению» – в зависимости от динамики показателей сахара крови происходит пересчет дозы вводимого инсулина и времени очередного взятия анализа. На рис. 17.14 представлено устройство, оснащенное программой гликемического контроля. Схематическое изображение всего алгоритма работы модуля гликемического контроля отражено на рис. 17.15.



Рис. 17.14. Устройство с программой гликемического контроля: 1 – собственно станция для автоматизированной инфузии; 2 – насос для энтерального питания; 3 – насос для парентерального питания; 4 – насос для инсулина; 5 – модуль ввода параметров

1. Автоматическое введение инсулина



Рис. 17.15. Полный цикл работы алгоритма модуля гликемического контроля



Рис. 17.16. Последовательность шагов для формирования клинической информационной базы качества

Клиническая имплементация современных технологий внутривенных и энтеральных вливаний

От принятия административного решения до начала практического применения дозирующих рабочих станций в стационаре необходимо пройти подготовительный этап, предполагающий, прежде всего, междисциплинарное соглашение — все вовлекаемые службы должны быть готовы к такого рода цифровым новшествам.

Следующий принципиальный шаг — стандартизация (унификация) концентраций препаратов, так как использование различных концентраций повышает риск ошибок. Оптимальным решением в этом контексте является применение заранее приготовленных растворов, что позволяет снижать возможность ошибок и экономить время работников аптеки и медсестер. При этом необходимо убедить врачей использовать только стандартные растворы, а также разработать и согласовать стандартные формы назначений и схем введения.

Достаточно удобным вариантом унификации является стандартизация на кг массы тела. Для этого формируется таблица, где в зависимости от массы тела пациента указываются объемы официальных растворов (в мл), которые необходимо добавить в стандартный объем растворителя (например, 50-мл шприц или 250-мл мешок). Программирование инфузии такого приготовленного стандартизованного раствора со скоростью, например, 1 мл/мин будет означать введение больному препарата в дозе 1 мкг/кг/мин.

Хорошим подспорьем в нивелировании ошибок является стикер-напоминание расчета доз непосредственно на маркировке препаратов, что позволяет избегать любых

дополнительных расчетов, указать дозировки, скорости введения, исходя из объема мешка и концентрации раствора.

Разумеется, нужно заранее договориться о стандартном дозировании препаратов: например, нитроглицерин *мкг/мин* либо *мкг/кг/мин*, а также унифицировать перечень названий препаратов — например, всегда только KCl (но не Potassium chloride, K, Pot Chloride и т. п.). Для каждого препарата должен существовать один *стандартный* раствор, который будет храниться в одном специальном месте. Оптимально, убедившись в хорошей организации процесса, готовить все растворы в аптеке клиники. При этом в насосах, документах и компьютерной сети должны использоваться единые названия препаратов, их концентрации и единицы дозирования.

Непосредственно на рабочем месте необходимо иметь ламинированную схему дозирования препаратов, обеспечив копиями всех, кто их назначает или вводит. При этом приготовленный раствор стандартной концентрации должен иметь специфическую стикер-маркировку. В случае если препарат приготовлен аптекой для конкретного пациента, его маркировка несет следующую информацию: фамилию (либо присвоенный в клинике идентификационный номер, ID) пациента, № палаты, родовое и коммерческое название препарата, дозу, путь и частоту введения, а также прочие предупреждения. При этом персонал при каждой смене шприцов или мешков должен сверять растворы и темпы их введения.

Следующий шаг — формирование клинической информационной базы качества (англ. *clinical quality information, CQI*). Этот процесс начинается с составления клиническим фармакологом актуальной для медицинского учреждения библиотеки лекарств, где, в частности, должны быть указаны границы дозировок препаратов (верхние и нижние), а также обозначены тревоги для болюсов.

После загрузки данных в дозирующую рабочую станцию начинают функционировать тревоги и оповещения об ошибках при некорректном программировании системы — т. е. по мере использования технологии накапливается собственный практический опыт. Все предупреждения и ответные действия персонала архивируются, а создаваемый архив тревог в итоге и формирует CQI, необходимую для дальнейшего совершенствования процесса (рис. 17.16).

В частности, выясняются причины пренебрежения персонала сигналами тревог, что может быть свидетельством, например, некорректности предустановленных клиническим фармакологом границ. Определяются действия медперсонала на случай, если необходимый препарат отсутствует в библиотеке лекарств, либо его доза нестандартна. Наконец, привлекается специалист по ошибкам, связанным с человеческим фактором, задача которого выявить возможности появления таких ошибок, на этот раз уже при использовании «умных насосов». В частности, чтобы избежать неразберихи и ошибок программирования, необходимо во всей клинике (или конкретном отделении) использовать насосы одной фирмы. Кроме того, желательно добиться использования «умных» опций насосов во всей клинике, так как риск ошибок возрастает, если в операционных используются «простые» дозаторы, а в палатах реанимации современные насосы. Наконец, следует обсудить использование «умных» технологий не только для шприцевых дозаторов, но и для волуметрических инфузоматов.

Таким образом, развитие технологий внутривенных и энтеральных инфузий движется по общему пути совершенствования медицинской техники, направленному, прежде всего, на повышение безопасности ее использования в целом и удобства практической эксплуатации в частности. За последние несколько десятилетий произошли значительные технические изменения в этой области: дозирующие приборы стали совершеннее, точнее и даже «умнее», но в то же время и сложнее. Последнее обстоятельство определяет необходимость подготовки персонала, способного использовать в полной мере широкий спектр их возможностей. При этом целесообразность оснащения клиник техникой такого рода — вовсе не дань моде, но свидетельство совершенствования и усложнения медицинской помощи высокого качества.

Литература

- ¹ *Vanderveen, T., Lewis, S. R., & Almeida, S.* Reducing complexity: A strategic approach to optimizing the medication use process for all medications // *Patient Safety & Quality Healthcare*, 2007; 4(5), 28-32.
- ² *Vanderveen, T.* Intravenous Infusion Medication Safety: The Vision Becomes Reality // *Patient Safety & Quality Healthcare*, March/April 2013.
- ³ *Husch M, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Fotis M, Clarke J, Noskin G.* Insights from the sharp end of intravenous medication errors: implications for infusion pump technology // *Qual Saf Health Care*. 2005 Apr;14(2):80-86.
- ⁴ *Sanborn M, Gabay M, Moody ML.* The safety of intravenous drug delivery systems: update on current issues since the 1999 Consensus Development Conference // *Hosp Pharm*. 2009;44:159-164.
- ⁵ *Smart Infusion Pump Technology: Don't Bypass the Safety Catches* // *PA PSRS Patient Saf Advis* 2007 Dec;4(4):139-43.
- ⁶ *Grissinger M.* "Smart" Infusion Pumps Join CPOE and Bar Coding as Ways to Prevent Medication Errors // *P&T*, 2006;31(10)
- ⁷ *Keohane C.A., Hayes J., Saniuk C., Rothschild J.M., Bates D.W.* Intravenous medication safety and smart infusion systems: lessons learned and future opportunities // *J Infus Nurs*. 2005 Sep-Oct;28(5):321-8.
- ⁸ *Kinnealey E, Fishman G, Sims N, et al.* Infusion pumps with "drug libraries" at the point of care — a common solution for safer drug delivery // *National Patient Safety Foundation*, Chicago, IL. 2003.

Глава 18. ДОМАШНЕЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ: НЕИЗБЕЖНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

При некоторых патологических процессах пациент не может получать необходимое количество нутриентов и жидкости из пищи, которую он ест. Наиболее частой причиной являются заболевания ЖКТ, связанные с нарушением движения пищи, ухудшение адсорбции в просвете или отсутствие адекватного кровотока. При этом больной может не нуждаться в пребывании в стационаре. В этой ситуации встает вопрос обеспечения необходимых потребностей организма в нутриентах, используя технологии парентерального питания в домашних условиях. До сих пор этот вопрос вызывает массу споров и страхов. Хотя мало у кого возникают вопросы о проведении амбулаторного гемодиализа или, что еще более подходит в качестве аналогии, домашнего перитонеального диализа у пациентов с ХПН. Первым удачным попыткам проведения домашнего парентерального питания более 30 лет. Сразу следует отметить, что проведение питания осуществляется по принципам ведения больных с подобной патологией в стационаре.

Как часто необходима эта технология, кому проводить, а где отказаться?

Точно оценить потребность в домашнем парентеральном питании (ДПП) сложно. Следует отметить тот факт, что за последние 15 лет потребность, или, если точнее сказать, количество пациентов, у которых используется данная технология, увеличилось во многих европейских странах более чем 5 раз. Динамика представлена в таблице 18.1.

Таблица 18.1

Динамика применения ДПП в мире (случай/миллион населения)

Страны	1994 г.	2010 г.	Страны	1994 г.	2010 г.
США	30–40	Около 120	Бельгия	2,2	8,0
Дания	12,2	66,0	Италия	1,7	33,0
Великобритания	2,6	10,2	Польша	0,5	25,0
Нидерланды	2,4	14,7	Испания	0,3	3,2
Франция	2,3	6,0			

Показанием к ДПП являются состояния, приводящие к невозможности обеспечить организм необходимыми нутриентами за счет приема пищи или использования технологий энтерального питания. Наиболее частой причиной является формирование хронической кишечной недостаточности.

Основными показаниями для проведения ДПП будут являться:

- 1) синдром короткой кишки тяжелого течения,
- 2) обструкция кишечника,
- 3) тяжелый, генерализованный воспалительный процесс в кишечнике,
- 4) выраженная рвота и диарея.

Если рассматривать конкретные нозологические формы, то ДПП показано при следующих состояниях:

- 1) тяжело протекающий синдром короткой кишки;
- 2) тяжелая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит;
- 3) хронический лучевой энтерит;
- 4) нарушение моторики;
- 5) наследственные кишечные болезни;
- 6) обширная послеоперационная кишечная непроходимость, при которой невозможно проведение операции для ее разрешения;
- 7) некоторые пациенты со свищами ЖКТ;
- 8) некоторые больные со злокачественными опухолями, приводящими к нарушению моторики ЖКТ;
- 9) мальабсорбция и/или тяжелая диарея, включая СПИД-энтеропатию;
- 10) гастроинтестинальный псевдообструктивный синдром;
- 11) состояния хронической ишемии кишечника;
- 12) склеродермия.

Если рассматривать рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма, то ДПП рекомендуется следующим пациентам:

- 1) ДПП показано при незлокачественных заболеваниях, которые сопровождаются невозможностью обеспечения организма необходимым количеством нутриентов при энтеральном введении и возможностью получить лечение основного заболевания вне стационара (уровень В ESPEN);
- 2) пациентам с онкологическими заболеваниями, не нуждающимся в радикальном лечении, которые не могут обеспечить потребности организма в нутриентах с помощью обычной пищи и/или энтерального питания, имеющим более высокий риск летальности от развития недостаточности питания (уровень С ESPEN).

Противопоказания к ДПП следующие:

- 1) пациенты, у которых уже обнаружена терминальная стадия хронического заболевания;

- 2) пациенты, нуждающиеся в стационарном лечении;
- 3) пациенты, семья которых не способна обучиться методикам и процедурам, необходимым для ДПП.

Наиболее спорным является первый пункт противопоказаний. Если рассматривать Европейские рекомендации по этому поводу, то *пациенты с неизлечимыми онкологическими заболеваниями могут быть включены в программу ДПП, если их потребности не могут быть удовлетворены за счет энтерального питания и имеется опасность смерти в связи с истощением. Прекращение специальных методов лечения не является противопоказанием для ДПП. Все зависит от предполагаемой продолжительности жизни при проведении технологий клинического питания и без них. У больных должна отсутствовать тяжелая дисфункция органов, которая может значительно осложнить лечение с применением парентерального питания. Пациент должен иметь индекс Карновского выше 50, и у него не должно быть метастазов в легкие и печень.*

На рис. 18.1 представлены нозологические формы пациентов, которым проводится домашнее парентеральное питание.

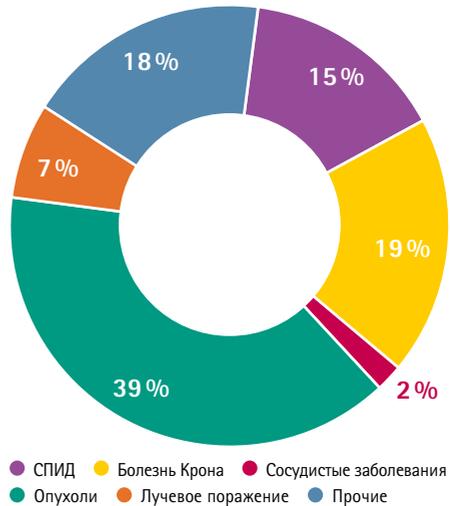


Рис. 18.1. Структура пациентов, которым проводилось ДПП, по нозологиям

Таблица 18.2

Индекс Карновского

Физическая активность	Баллы	Состояние
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100	Состояние больного нормальное; жалоб и симптомов заболевания нет
	90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания
	80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена
	60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь
	50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе
	30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации
	20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии
	10	Терминальное состояние
	0	Смерть

Как необходимо обеспечивать домашнее парентеральное питание?

Для проведения ДПП целесообразно создавать мультидисциплинарные группы клинического питания. Задачи, которые ставятся перед такими группами, складываются из нескольких аспектов. Первый — обеспечение технологии клинического питания в домашних условиях. Второй — проведение патронажа пациентов с оценкой состояния и проведение мероприятий для профилактики осложнений. Третий — обучение пациента и его родственников для создания условий осторожности на выявление осложнений и корректного проведения парентерального питания.

В состав группы должны входить следующие специалисты:

- 1) врач, обеспечивающий назначение и коррекцию терапии;
- 2) медицинские сестры, осуществляющие патронаж и основные мероприятия по обеспечению технологии проведения ПП;
- 3) клинический фармаколог для подбора наиболее оптимальной технологии;
- 4) психолог, который привлекается для работы с пациентами.

Программа обучения родственников и пациента должна содержать следующие разделы:

- 1) уход за венозным доступом;
- 2) профилактика и распознавание осложнений;
- 3) наиболее частые ошибки;
- 4) хранение контейнеров для парентерального питания и обращение с ними;
- 5) использование инфузионных помп и уход за ними;
- 6) подготовка к введению лекарственных препаратов;
- 7) действия при возникновении осложнений.

Перед переводом пациента на домашний этап проводятся тренинги. Кроме этого, продолжается парентеральное питание в условиях стационара в соответствии с потребностями пациента. В программе необходимо давать все необходимые макро- и микронутриенты, жидкость в зависимости от потребностей.

Тренинги должны содержать теоретическую и практические части, использовать бланки стандартных протоколов, брошюры, другие наглядные материалы. Кроме этого, необходимо отслеживать и контролировать объем знаний и навыков у пациента и лиц, которые будут осуществлять уход.

Необходимо проводить мониторинг состояния пациента, контролировать лабораторные показатели при каждом посещении. Основные показатели, которые необходимо контролировать: уровень электролитного состава крови (натрий, калий, хлор, магний, кальций, железо, при возможности фосфор), показатели функции печени и почек,

уровень глюкозы, гемоглобин, альбумин и С-реактивный белок, антропометрические показатели, определение массы тела. Частота таких исследований варьируется, первый визит должен быть через 2 недели после перевода домой. В случае стабильного состояния посещения планируют 1 раз в 3 месяца. Определение уровня микроэлементов и витаминов проводят 1 раз в 6 месяцев, один раз в год необходимо проводить исследование плотности кости (денситометрия).

Для эффективной и безопасной терапии необходима круглосуточная служба консультирования по телефону или использование видеосвязи, что является более эффективным.

Каким венозным доступом лучше пользоваться?

В таблице 18.3 приведены наиболее часто используемые доступы.

Таблица 18.3

Характеристика венозных доступов

Венозный доступ	Период использования	Установка	Возможность самостоятельного использования	Что можно больному
Катетер в центральной вене	Короткий период до 14 дней	Легкая	Если в области шеи, то сложно	Принимать душ, нельзя плавать в бассейне
Центральный катетер с туннелированием	Длительное время использования	Нужен рентгенконтроль и малая хирургия	Легкое, свободны обе руки	Можно принимать душ и плавать в бассейне
Центральный катетер, заведенный через периферическую вену	Средний промежуток времени	Под контролем рентгена	Сложно, можно использовать только одну руку	Душ, плавание при определенных условиях
Подкожно имплантированный венозный порт	Длительное использование	Хирургическая установка	Стерильная пункция	Принимать душ, можно плавать
Шунт	Длительное использование	Хирургическая установка, использовать через 6 месяцев	Тренинг перед использованием	Принимать душ, можно плавать

При проведении парентерального питания в сроки до 10 дней, главным образом в условиях стационара, может быть использован центральный катетер, установленный через периферическую вену. Однако, по данным литературы, его установка может быть достаточно затруднительной. Имеются данные, свидетельствующие об уменьшении экономических затрат по сравнению с центральными венозными катетерами, но это возможно только в условиях стационара. Поэтому в настоящее время применение указанного катетера для длительного парентерального питания не может быть рекомендовано. Для длительного парентерального питания можно рассмотреть применение центрального венозного катетера с туннелированием и антибактериальной муфтой, а также использование имплантированного венозного порта. Первый вариант удобен при круглосуточной инфузии, что связано с эффективным соединением линии и катетера с помощью замкового механизма. Полностью имплантированный венозный порт хорошо использовать для циклического парентерального питания.

Наиболее оправданным доступом для установки длительно стоящих катетеров является подключичная вена, что связано с несколькими фактами: во-первых, качество

ухода и возможность удобного, самостоятельного использования пациентом, во-вторых, в некоторых исследованиях отмечалось меньшее количество катетер-ассоциированных инфекций, чем при катетеризации внутренней яремной или бедренной вены. Вообще доступ к бедренной вене рассматривается в случаях невозможности катетеризовать вены бассейна верхней поллой вены. При этом следует отметить, что использование катетера в бедренной вене имеет значительно более высокий риск инфекционных и тромботических осложнений.

Необходимо помнить о профилактике основных осложнений, связанных с наличием центрального венозного катетера. Главные из них — инфекция и тромбоз. При проведении парентерального питания рекомендовалось применение гепаринового «замка» в катетере после его использования (50 единиц гепарина в 5 мл изотонического натрия хлорида). Исследования показали, что частые промывания гепарином сопровождались увеличением частоты инфекций, удаления и окклюзии катетера. Кроме того, увеличивался процент побочных эффектов от применения гепарина, таких как тромбоцитопения, остеодистрофия, алоpecia, образование преципитатов с липидами из растворов для парентерального питания. Попытки использования для установки «замков» таких препаратов как урокиназа, этиловый спирт показали эффективность в некоторых исследованиях, но контролируемых исследований не проводилось. Таким образом, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства более высокой эффективности любых препаратов для промывания катетера по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида.

Зачем нужно проводить домашнее парентеральное питание?

Домашнее парентеральное питание относится к категории стационарзамещающих технологий. Чтобы понять нужно это или нет, необходимо ответить на два основных вопроса:

- 1) так ли эффективна и безопасна эта технология, как парентеральное питание в стационаре, и как она влияет на качество жизни пациентов?
- 2) оправдан ли подобный подход экономически?

Если имеются положительные ответы на оба вопроса, значит, технология имеет право на жизнь и должна дальше развиваться.

При условии должной подготовки и индивидуальном подборе доз необходимых препаратов имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что качество проводимой терапии не уступает таковой в стационарных условиях. При этом следует отметить достоверное снижение частоты осложнений, прежде всего, уменьшение количества инфекционных осложнений. На основании проведенных исследований ДПП при хронических заболеваниях кишечника позволяет увеличить безопасность пациента, дает возможность социальной и профессиональной реабилитации и улучшения качества жизни.

Влияние на качество жизни пациента при ДПП зависит от возраста, исходного состояния и длительности течения заболевания, основного заболевания и методов лечения.

У пациентов с доброкачественными заболеваниями указанные технологии достоверно улучшают качество жизни. У 96% пациентов с болезнью Крона отмечалось

улучшение качества жизни в ближайший год, в то время как у онкологических больных он не превышал 35%, при этом в течение первого года около 14% переходят на энтеральное питание, а при болезни Крона указанный процент достигает 52.

Определено несколько факторов, которые отрицательно сказываются на качестве жизни пациента:

- 1) возраст старше 55 лет;
- 2) некоторые виды основной патологии (мезентериальная сосудистая недостаточность, заболевания поджелудочной железы, мальабсорбция);
- 3) наличие стомы;
- 4) употребление наркотиков;
- 5) острый характер основного заболевания при отсутствии хронической патологии.

Если больной до возникновения заболевания, потребовавшего в дальнейшем проведения ДПП, был практически здоров, то, сравнивая свое состояние на фоне проводимой терапии, около 46% отмечают ухудшение качества жизни, что вполне закономерно. Они сравнивают свое состояние с состоянием недавнего полного здоровья. В проведенных опросах, посвященных влиянию ДПП на качество жизни, пациенты определили 125 проблем, связанных с лечением. При этом 60% носили психологический характер, а именно — ограничение свободы, чувство зависимости, сложности с праздниками и пр. При этом следует отметить, что современное развитие технологии позволяет нивелировать часть этих проблем. Сюда относится и использование ночного протокола питания, и применение переносимых в рюкзаках контейнеров и инфузионных помп.

Проведены фармакоэкономические исследования, которые показали, что в США на одного пациента на ДПП в год тратилось 150–200 тыс. долларов, а в Великобритании — 55 тыс. фунтов стерлингов, что составляло 25–50% от затрат на лечение в условиях стационара. По данным другого исследования, экономия на одного пациента в Великобритании составила в среднем 69 тыс. фунтов стерлингов за 1995 год. Таким образом, указанный подход к терапии оправдан.

Резюме. Домашнее парентеральное питание — это эффективный, безопасный метод терапии. Он имеет сходные осложнения с другими вариантами парентерального питания и требует сходных подходов в расчетах и назначении составов. Однако, в отличие от госпитального этапа, он требует более четкой организации процесса. Только в таком случае можно рассчитывать на хороший результат (улучшение качества жизни, увеличение продолжительности ее и эффективная и более быстрая реабилитация).

Литература

- ¹ *Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, et al.* Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100000 catheter days. *Clin Nutr* 2002;21:475–485.
- ² *Carlson E, Bosaeus I, Nordgren S.* Quality of life in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2003;22:445–52.

- ³ *Detsky A, McLaughlin JR, Abrams H.* A cost utility analysis of the HPN program at Toronto General Hospital 1970–1982. *J Parent Enteral Nutr* 1986; 10:49–57.
- ⁴ *Elia M, Russell CA, Stratton RJ et al.* Trends in Home Artificial Nutrition Support in the UK during 1996–1999. A report by the British Artificial Nutrition Survey (BANS). The British Association for Parenteral and Enteral Nutrition.
- ⁵ *Lyons JM, Falkenbach L, Cerra FB.* Home parenteral nutrition with full-time home care nurses. *JPEN J Parenter Enteral Nut.*1981;5:528–530
- ⁶ *Messing B, Landais P, Goldfarb B et al.* Home parenteral nutrition for adult. Result of a multicentre survey in France. *Press Med* 1988;17: 845–9.
- ⁷ *Metcalfe SC, Chambers ST, Pithie AD.* Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis. *J Infect* 2004;50:1821–4.
- ⁸ *McGee DC, Gould MK.* Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123–1133
- ⁹ *Pironi et al., ESPEN-HAN & GIF WG,* *Am J Gastroenterol*, 2006;23:612–20
- ¹⁰ *Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, et al.* Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1: 1–59
- ¹¹ *Richards DM, Irving MN.* Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut* 1997;40: 218–22.
- ¹² *Staun M, Pironi L, Bochetti F et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 359–64.
- ¹³ *Van Gossum A, Bakker H, Bazzetti F et al.* Home parenteral nutrition in adult: a European multicentre survey in 1997. *Clin Nutr* 1999;19: 135–40.
- ¹⁴ *Von Wowern N, Klausen B, Hylander E.* Bone loss and oral state in patients on home parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 1996;2: 105–9.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

От авторов

Рекомендации по проведению нутритивной поддержки больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

1. Критерии белково–энергетической недостаточности в ОРИТ

Основными критериями наличия синдрома белково–энергетической (питательной) недостаточности являются:

- сывороточные уровни общего белка менее 60 г/л,
- альбумина менее 35 г/л,
- трансферрина менее 2 г/л,
- абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови менее 1800 в мм³,
- индекс массы тела (ИМТ) менее 19 и/или потеря массы тела более 2% от исходной при поступлении в стационар.

Комментарии: в ряде случаев уровни общего белка и альбумина сыворотки крови могут быть малоинформативны в связи с развитием синдрома повышенной сосудистой проницаемости и экстравазации альбумина. Также при развитии гипергидратации и отечного синдрома нет смысла оценивать динамику массы тела больного.

2. Показания к проведению нутритивной поддержки

1. Синдром белково–энергетической недостаточности (см. пункт 1).
2. Больной не может питаться самостоятельно (нарушения сознания, ИВЛ, ПОН и т.д.).
3. Больной не хочет питаться через рот (анорексия или гипорексия).
4. Больному нельзя питаться самостоятельно (оперативные вмешательства на органах ЖКТ и т.п.).
5. Больному не хватает белка и энергии (гиперметаболизм, гиперкатаболизм).
6. Синдром кишечной недостаточности — выраженный парез желудка и/или кишечника.

3. Противопоказания к нутритивной поддержке

- Рефрактерный шоковый синдром.
- Непереносимость компонентов.
- Тяжелая некупируемая гипоксемия.
- Метаболический ацидоз, pH <7,2.
- Грубая некорригированная гиповолемия.

4. Потребности в энергии, белке, жирах, углеводах, витаминах и микроэлементах

- Потребности в белке 1,5 г/кг/сутки.
- Потребности в энергии 25–30 ккал/кг/сутки.
- Потребности в углеводах 3–5 г/кг/сутки.
- Потребности в жирах 1–2 г/кг/сутки.
- Все витамины и все микроэлементы должны вводиться в ежедневно в среднесуточных дозировках.

Комментарий

1. При наличии ожирения любой степени расчет потребностей в макронутриентах проводится на идеальную массу тела+30%.
2. При проведении энтерального питания сбалансированными полисубстратными диетами больной получает все витамины и микроэлементы в среднесуточных количествах.
3. Данные эпидемиологических исследований последних лет показали, что если больным в ОРИТ удавалось вводить более 1 г/кг/сутки белка, то клинический исход заболевания был достоверно лучше.

5. Показания к проведению непрямой калориметрии (метаболического мониторинга)

1. Продленная ИВЛ более 72 часов.
2. ОРДС в структуре полиорганной дисфункции.
3. Неудача отлучения от ИВЛ.
4. Длительная седация и анальгезия.
5. Сопутствующая ХОБЛ у больного на ИВЛ.
6. Отсутствие эффекта от эмпирически проводимой нутритивной поддержки.

Комментарий: метаболический мониторинг не проводится при FiO_2 60% и более, негерметичном дыхательном контуре, выраженной брадикардии и глубокой артериальной гипотонии.

6. Энтеральное питание**6.1. Противопоказания**

- Рефрактерный шоковый синдром.
- Механическая кишечная непроходимость.
- Ишемия кишечника (мезентериальный тромбоз).
- Продолжающееся кровотечение из верхних отделов ЖКТ.
- Непереносимость компонентов энтерального питания.
- Тяжелая некупируемая гипоксемия.
- Метаболический ацидоз, pH <7,2.
- Грубая некорригированная гиповолемия.

6.2. Сроки начала энтерального питания

Энтеральное питание нужно начинать в **первые 24–36 часов** от момента поступления больного в ОРИТ. При проведении зондового энтерального питания начальная скорость введения энтеральной диеты составляет 25–50 мл в час, длительность введения — 12–15 часов.

6.3. Показания к назначению специализированных формул**Диеты, обогащенные пищевыми волокнами (типа Файбер):**

- длительное (более 7 дней) энтеральное питание;
- массивная антибактериальная терапия;
- диарея или запор на фоне зондового питания.

Полуэлементные (олигомерные) диеты:

- синдром короткой кишки;
- синдром мальабсорбции;
- непереносимость полисубстратных энтеральных смесей;
- после длительного периода голодания.

Диеты типа Диабет:

- сахарный диабет I или II типа;
- стрессовая гипергликемия при наличии септической энцефалопатии.

7. Парентеральное питание**7.1. Противопоказания**

- Рефрактерный шок.
- Грубая гиповолемия.

- Гиперосмолярность.
- Декомпенсированная ХСН.
- Отек легких.
- Гипергидратация.
- Кома неясной этиологии.
- Гипергликемия, некорректируемая дозами инсулина до 6 ед./ч.
- Метаболический ацидоз.

7.2. Сроки начала парентерального питания

1. У больных с явлениями питательной недостаточности при поступлении в ОРПТ парентеральное питание проводится при невозможности энтерального.
2. У больных без явлений питательной недостаточности при поступлении в ОРПТ решение о назначении парентерального питания следует принимать на 3–4 сутки интенсивной терапии при невозможности обеспечить 60% от потребности больного в энергии с помощью раннего энтерального питания.

Комментарии: данные рекомендации основаны на результатах недавно опубликованных исследований 1 и 2 уровня, а также рекомендаций Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN 2009).

7.3. Показания к назначению парентеральных фармаконутриентов: глутамин, ω-3 жирные кислоты

Внутривенное введение растворов глутамина в программе парентерального питания может быть осуществлено у больных с сепсисом при невозможности проведения энтерального питания, а также при отсутствии явлений шока и полиорганной недостаточности. *Комментарий: опубликованные результаты крупного многоцентрового исследования (REDOX) продемонстрировали опасность высоких доз глутамина у больных с полиорганной недостаточностью и шоком.*

Жировые эмульсии, обогащенные ω-3 жирными кислотами, целесообразно применять в программе парентерального питания у больных с тяжелым сепсисом, осложненным развитием ОРДС, а также при абдоминальном сепсисе с локализацией очага инфекции в поджелудочной железе (панкреонекроз).

8. Особенности проведения нутритивной поддержки при ОРДС

- Раннее энтеральное питание — ключевой компонент нутритивно-метаболической терапии.
- Базовыми являются сбалансированные полисубстратные диеты.
- Возможно применение энтеральных диет с высокой концентрацией ω-3 жирных кислот.
- Длительность введения компонентов парентерального питания составляет 20–24 часа.
- В программу парентерального питания целесообразно включать жировые эмульсии, обогащенные ω-3 жирными кислотами.

9. Особенности проведения нутритивной поддержки при ОПН

При возможности проведения адекватной заместительной почечной терапии энтеральное и парентеральное питание проводится стандартными диетами и растворами.

10. Критерии эффективности нутритивной поддержки при критических состояниях

Оценка эффективности проводимой нутритивной поддержки осуществляется на основании динамической оценки:

- общего состояния больного;
- состояния хирургической раны;
- динамики признаков системной воспалительной реакции;
- течения синдрома полиорганной дисфункции;
- а также сывороточных уровней общего белка, альбумина, трансферрина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, изменения массы тела (см. пункт 1).

Научное издание

Лейдерман Илья Наумович, **Ярошецкий** Андрей Игоревич,
Кокарев Евгений Анатольевич, **Мазурок** Вадим Альбертович

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ
Руководство для врачей

Выпускающий редактор *Конева Е. А.*

Дизайн макета и компьютерная верстка *Савченков П. О.*

Корректор *Домогацкая В. Ю.*

Подписано в печать 18.02.16. Формат А5. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 11,2. Тираж 2000 экз. Заказ № 885-16

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии «Онли-Пресс»,
Санкт-Петербург, ул. Малая Разночинная, д. 9, лит. А



И. Н. Лейдерман

Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ», Екатеринбург



А. И. Ярошецкий

К. м. н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии НИИ Клинической хирургии Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва



Е. А. Кокарев

К. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии РСЦ Приморской краевой клинической больницы № 1, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ДГМУ, Владивосток



В. А. Мазурок

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ISBN 978-5-906042-04-0



9 785906 042040

BMR-C-700146