

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.874:617-083.98

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ХИРУРГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Б. Р. Гельфанд, А. И. Ярошецкий, О. А. Мамонтова, О. В. Игнатенко, И. Ю. Лапшина, Т. Ф. Гриненко*

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ и отдел анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии (зав. кафедрой и отделом — академик РАМН Б. Р. Гельфанд) ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва

Проблема безопасности пациента в критическом состоянии на сегодняшний день занимает ведущее место во всех сферах интенсивной терапии и анестезиологии. Питание как неотъемлемый компонент лечения больного может приводить к нежелательным последствиям за счет различных факторов. Особенно это относится к парентеральному пути введения питательных веществ.

Данная статья представляет собой систематический обзор современной литературы. Авторами рассматриваются основные вопросы, возникающие при проведении парентерального питания и возможные пути их решения с учетом современных знаний о клинической физике и биохимии организма пациента, физико-химических свойств применяемых растворов и данных доказательной медицины.

Ключевые слова: парентеральное питание, безопасность, контроль гликемии, жировые эмульсии, стабильность растворов.

Parenteral nutrition safety in the surgery and intensive therapy: questions and answers

B. R. Gelfand, A. I. Yaroshetsky, O. A. Mamontova, O. V. Ignatenko, I. Yu. Lapshina, T. F. Grinenko

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The safety problem of the patient in a critical state comes to the front in all the spheres of intensive therapy and anesthesiology today. Nutrition as an integral component of treating patient can result in undesirable consequences due to various factors. It particularly refers to parenteral nutrition. This paper is a systemic review of contemporary literature. The authors consider the main problems associated with parenteral nutrition and ways to settle them in the context of contemporary knowledge of clinical physics and biochemistry of the patient, physico-chemical properties of the solutions used and data of evidence based medicine.

Key words: parenteral nutrition, safety, glycemia control, fat emulsions, solutions stability.

Проблема безопасности пациента в критическом состоянии на сегодняшний день занимает ведущее место во всех сферах интенсивной терапии и анестезиологии, поскольку зачастую не достаточно эффективно, а именно недостаточно безопасное применение методов интенсивной терапии сводит к нулю все усилия медицинского персонала по достижению результата. Безусловно, питание как неотъемлемый компонент интенсивной терапии также может причинять вред за счет различных факторов. Особенно это относится к парентеральному пути введения питательных веществ.

Без сомнения, с точки зрения безопасности пить и есть необходимо через рот, так как это заложено в физиологии человека, соответственно если имеется такая возможность, введение жидкости, электролитов, макро- и микронутриентов должно осуществляться естественным путем.

Существуют некоторые преимущества энтерального питания перед парентеральным [24, 54, 66]:

- оно поддерживает структуру ворсин кишки;
 - стимулирует секрецию ферментов щеточной каемки, эндопептидов, иммуноглобулина А, желчных кислот;
 - сохраняет целостность соединений эпителия кишки;
 - снижает проницаемость эпителия кишки;
 - предотвращает транслокацию бактерий.
- Большинство авторов, описывая проблемы, связанные с парентеральным введением нутриентов, указывают на следующие негативные моменты [39]:
- голодание кишки;
 - повышенная частота инфекционных осложнений;
 - метаболические осложнения;
 - иммунологические осложнения;
 - органная дисфункция.

Многие авторы считают, что часто проблемы, возникающие при парентеральном питании, связаны с введением нутриентов в обход печени [29].

*Гельфанд Борис Романович, доктор мед. наук, профессор, академик РАМН. 117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 10, корп. 5.

К очевидным проблемам, возникающим при проведении тотального парентерального питания (ТПП), относятся гипергликемия (до 50% случаев), гипертриглицеридемия (25–50% случаев) и септицемия, которая встречается в 2,8 раза чаще при проведении ТПП [36, 41].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN), в состав которого входит и Россия, «голодание или недостаточное питание пациентов в клинике интенсивной терапии повышает уровень летальности (категория С), соответственно парентеральное питание может быть начато у пациентов, которым в ближайшие 24 ч не может быть начато энтеральное питание (категория В), а также у пациентов с нутритивной недостаточностью, которые не могут получать адекватное питание орально или энтерально (категория С)» [58].

В начале XXI в. в течение нескольких лет в литературе обсуждалась тема смерти от парентерального питания [40, 66]. Авторы приписывали парентеральному питанию такие проблемы, как атрофия слизистой ЖКТ, избыточный рост бактерий, транслокация бактерий, атрофия лимфоидной ткани кишки, снижение уровня иммуноглобулина А в секрете дыхательных путей, снижение иммунитета, а также стеатоз печени и печеночная недостаточность [24, 37, 54, 66].

Однако опасность парентерального питания в целом сильно преувеличена, и вот почему. В отличие от экспериментальных данных, полученных 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 [36, 69]. Кроме того, наблюдаемые ранее отрицательные эффекты тотального парентерального питания могли быть следствием гиперкалорийности и избытка глюкозы, а также несовершенства технологии парентерального питания [31, 52].

Следует отметить, что сравнение и тем более противопоставление парентерального и энтерального пути введения некорректно, что блестяще продемонстрировано в крупнейшем европейском эпидемиологическом исследовании, в которое было включено более 100 тыс. пациентов на парентеральном питании (в том числе детей и новорожденных) из выборки более 11 млн историй болезни за период 2005–2007 гг. Оказалось, что больные, получающие парентеральное питание, по всем параметрам имеют больше шансов умереть, чем пациенты на энтеральном питании (табл. 1) [68].

Следует обратить внимание и на нозологическую характеристику больных на парентеральном питании (табл. 2) [68].

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных, получающих парентеральное и энтеральное питание

Показатель	Парентеральное питание	Энтеральное питание
Возраст, лет	66	54
Экстренное поступление, %	55,6	44,4
Тяжелобольные, %	46,3	4

Таблица 2
Нозологическая характеристика больных, получающих парентеральное питание

Показатель	Число больных
Злокачественные новообразования	38,9%
Недостаток питания	33,2%
Почечная недостаточность	31,3%
Сахарный диабет	24,4%

Вывод 1. Нельзя сравнивать парентеральное и энтеральное питание.

Представляется некорректным также при разговоре об опасности парентерального питания обращаться к исследованиям, в которых использовали стратегию гипералиментации, обеспечение калоража в основном за счет глюкозы, препараты парентерального питания более «старых» поколений. Так, в 2006 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование ($n=326$), в котором сравнивали влияние современного «иммунного» энтерального питания с современным парентеральным питанием. Согласно полученным результатам, летальность не различалась между группами, длительность лечения в ОРИТ и частота развития инфекций были меньше в группе больных с «иммунным» энтеральным питанием (17,6 vs 21,6 дня и 5 vs 13% соответственно) [53].

Вывод 2. Говоря о вреде парентерального питания, необходимо помнить о том, что нутриенты и технологии парентерального питания совершенствуются.

Среди причин уменьшения числа осложнений парентерального питания следует выделить следующие:

- улучшенные формулы растворов;
- применение систем «все в одном»;
- применение стратегии контроля гликемии и ограничение использования глюкозы;
- улучшенный уход за сосудистым доступом.

При обсуждении проблем безопасности парентерального питания следует выделить следующие вопросы:

- Безопасность калоража: сколько калорий безопасно?
- Безопасность состава: чем кормить безопасно?
- Безопасность объема: какой объем смеси соответствует калоражу и составу?
- Осмотическая и метаболическая безопасность: каков безопасный темп введения?
- Что безопаснее: флаконы или системы «все в одном»?
- Проблемы совместимости и стабильности растворов для парентерального питания: как безопасно смешивать нутриенты?
- Каков оптимальный уровень гликемии и надо ли вводить инсулин при применении растворов для парентерального питания?
- Инфекционная безопасность: как уменьшить число инфекционных осложнений при применении растворов для парентерального питания?

Прежде чем рассмотреть по пунктам все поставленные вопросы, хочется обратиться к одному из примеров осложнений парентерального питания – дистрофии печени (Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, PNALD). Среди ее причин выделяют [22]:

- гиперкалорическое питание (безопасность калоража);
- избыток углеводов (безопасность состава);
- недостаток жиров (безопасность состава);
- дисбаланс аминокислот (избыток метионина) (безопасность состава);
- избыток фитостеролов (безопасность состава);
- нарушение циркуляции желчных кислот при проведении парентерального питания.

Безопасность калоража: изокалорическое или гипокалорическое питание?

Одним из ярких примеров опасного применения гиперкалорического питания является так называемый синдром возобновления питания («рефидинг-синдром»), который был описан еще у освобожденных узников концлагерей при активном начале и избытке энтерального питания. Этот синдром характеризуется развитием тяжелой полиорганной недостаточности, прежде всего сердечно-сосудистой недостаточности с развитием шока, острой дыхательной недостаточности, ацидозом, рабдомиолизом, отеком головного мозга, неврологическими нарушениями, мышечной дистрофией, тромбоцитопенией и т. д.

Поэтому основной принцип безопасности калоража звучит так: start low go slow, то есть начинать следует с неполного рассчитанного калоража и наращивать его постепенно до расчетного в течение 2–3 сут.

На сегодняшний день достоверно установлен вред от гиперкалорического питания. Например, J. P. Barret и соавт., изучая данные аутопсии 37 детей, умерших в результате ожоговой болезни, у которых применяли гиперкалорическое питание, в 80% случаев обнаружили жировую инфильтрацию печени и увеличение ее массы в 2 раза выше нормы, а также увеличение частоты развития сепсиса ($p < 0,001$) [9].

В исследовании S. Dissanaik и соавт. установлено, что гиперкалорическое парентеральное питание приводит к значительному росту частоты инфекций кровотока, причем чем больше калораж, тем выше процент осложнений [19]. При этом при обеспечении нормокалорийности (менее 25 ккал/кг) частота инфекций кровотока невелика (менее 10%).

До сих пор нет единого мнения по некоторым вопросам безопасности калоража: надо ли ежедневно мониторировать метаболические потребности и обеспечивать калораж в соответствии с ними или достаточно расчетных уравнений? Надо ли обеспечивать 100% потребности (расчетной или измеренной?) или достаточно дать некоторый меньший объем питания, и если меньше, то сколько (50, 60, 80%)?

Как это ни парадоксально, наиболее приемлемым с точки зрения безопасности калоража выглядит тотальное парентеральное питание: по сравнению с естественным способом питания, энтеральным питанием и различными комбинациями (включая комбинации с парентеральным питанием) при его использовании частота «недокорма» и «перекорма» минимальная [44]. Наибольший «недокорм» наблюдался при питании пациентов через рот (до 80% пациентов получают менее 80% основного обмена), а наибольший «перекорм» – при комбинации питания через рот и энтерального питания (до 70% пациентов получили более 110% основного обмена).

Не только «недокорм», но и «перекорм» представляет опасность для пациента, поэтому желательно использовать жесткий контроль калоража, в отсутствие контроля калоража – 20–30 ккал/кг/сут (при ожирении – расчет на идеальную массу тела), для обеспечения изокалорийного режима часто необходимо применение парентерального питания или комбинации парентерального и энтерального питания.

Безопасность объема

В нескольких хорошо спланированных исследованиях продемонстрировано, что выбор объема инфузионной терапии при лечении шока и в последующие дни лечения значительно влияет на прогноз [6, 46, 49, 65]. Недостаточная инфузия при лечении шока и избыток жидкости в последующие дни приводят к наихудшему исходу.

С точки зрения безопасности объема парентерального питания есть некоторые моменты, которые следует помнить:

- Ограничительная стратегия инфузионной терапии диктует необходимость снижения объема парентерального питания.
- Системы «все в одном» предпочтительнее при ограничении объема инфузии.
- Коммерческие системы «все в одном» имеют разный объем и разное соотношение калорий и нутриентов в одном объеме!

Осмотическая безопасность

В соответствии с рекомендациями ESPEN 2009 г. [58] 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 нутритивных потребностей и предотвращения возникновения отрицательного баланса энергии (категория C).

Смеси растворов с конечной осмолярностью более 850 мосмоль/л должны вводиться в центральные вены в течение 12–24 ч!

Безопасность состава: глюкоза и контроль гликемии

Глюкоза является незаменимым макронутриентом, и без нее адекватное питание невозможно. Тем не менее гипергликемия, которая часто возникает у больных в критических состояниях и, естественно, часто наблюдается при парентеральном введении, характеризуется целым рядом негативных воздействий, большинство из которых изучено у больных сахарным диабетом: нарушение заживления ран, анастомозов, ингибирование агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения, гликирование иммуноглобулинов, снижение фагоцитоза, катаболизм белка и глюконогенез, имеющие ключевое значение в нарушении метаболизма при гипергликемии [13, 44, 45, 62].

Следует помнить об основных *метаболических последствиях* гипергликемии, которые в итоге приводят к осложнениям и неблагоприятному исходу. К этим

последствиям относят катаболизм белка, увеличение печеночного глюконеогенеза из аминокислот распадающихся мышц, резистентность к инсулину, снижение эффекта инсулина как мышечного анаболика [34, 35].

В связи с отрицательными эффектами гипергликемии на организм в целом и, в первую очередь, на синтез белка для обеспечения безопасного применения растворов парентерального питания необходимо помнить следующее:

- при проведении парентерального питания следует мониторировать концентрацию глюкозы крови;
- для поддержания нормогликемии необходимо использовать инфузию инсулина;
- количество глюкозы не должно превышать 4–5 г/кг/сут, а темп введения – 0,5 г/кг/ч;
- коммерческие системы «все в одном» имеют разное количество глюкозы (различная скорость утилизации, различный риск гипергликемии, липогенеза и катаболизма белка).

Безопасность состава: аминокислоты и белок

В соответствии с рекомендациями ESPEN 2009 г. [58], «если пациенту показано проведение парентерального питания, *сбалансированный* (курсив наш. – А. Я.) раствор аминокислот должен вводиться ему со скоростью, обеспечивающей поступление аминокислот в количестве 1,3–1,5 г/кг идеальной массы тела в сутки, в сочетании с введением адекватного количества энергетических субстратов (класс В)».

Сбалансированность раствора аминокислот предполагает наличие 19 аминокислот, в том числе всех незаменимых аминокислот, при этом коэффициент незаменимые/заменимые – около 1, коэффициент незаменимые/общий азот – около 3, коэффициент лейцин/изолейцин – больше 1,6; также важно наличие глутаминовой кислоты.

Применение сбалансированного раствора аминокислот, содержащего глутаминовую кислоту (глутамат), позволяет увеличить плазменную концентрацию условно-незаменимой аминокислоты глутамин и уменьшить катаболизм белка [10].

Согласно рекомендациям ESPEN 2009 г. [58], «если пациенту ОРИТ показано проведение парентерального питания, раствор аминокислот должен содержать L-глутамин в таком количестве, чтобы пациент получал 0,2–0,4 г/кг глутамин в сутки». Поскольку L-глутамин является плохо растворимой аминокислотой и в растворе аминокислот выпадает в осадок, возможно либо применение сбалансированного раствора аминокислот, содержащего глутаминовую кислоту, либо добавление к раствору аминокислот дипептидов глутамин.

Кроме того, как было отмечено выше, обеспечение нормогликемии, положительного азотистого баланса и достаточного количества основных нутриентов также может избавить от необходимости введения экзогенного глутамин.

Безопасность состава: жировые эмульсии

Парентеральное питание больных в критических состояниях невозможно без применения жировых эмульсий [2]. Этому есть несколько причин. Во-первых, жировые эмульсии являются единственным ис-

точником незаменимых жирных кислот и фосфолипидов, которые служат строительным материалом для клеточных мембран, предшественниками медиаторов и гормонов. Во-вторых, будучи высокоэнергетическим субстратом, позволяют избежать избытка глюкозы, таким образом препятствуя росту гликемии и снижая дыхательный коэффициент (RQ). В-третьих, некоторым классам жирных кислот (омега-3) приписывают ряд «целебных» свойств [2].

Однако у больных в критических состояниях (особенно при сепсисе) следует обратить внимание на следующие особенности метаболизма: увеличение окисления липидов по сравнению с больными после плановых операций, у которых преобладает окисление глюкозы [16, 51] (табл. 3).

Все это нашло отражение в рекомендациях ESPEN 2009 г. [58]: «Липиды должны быть неотъемлемой составляющей парентерального питания в качестве источника энергии и гарантированного обеспечения незаменимыми жирными кислотами у пациентов в критических состояниях (категория В)».

Врачи со стажем работы более 30 лет помнят, какие побочные эффекты сопровождали парентеральное применение жировых эмульсий: пирогенные реакции, жировая эмболия, респираторный дистресс-синдром, поэтому часто отказываются от назначения препаратов данного класса. 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, наблюдалась при использовании первых жировых эмульсий на основе хлопкового масла, при использовании же жировых эмульсий 2-го (МСТ/LCT) и 3-го (LCT/МСТ/омега-3) поколений этих проблем не возникает [3]. Пирогенная реакция может возникать при введении эмульсий всех поколений в случае нарушения скорости введения или нарушения метаболизма жирных кислот (дефицит углеводов, гипоксия, шок), когда 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. Некоторые врачи считают, что кетоацидоз возникает при применении среднецепочечных триглицеридов (МСТ), однако исследования кислотно-основного состояния при применении МСТ-эмульсий во всех возрастных группах, включая недоношенных детей, не обнаружили изменения кислотно-основного состояния [3, 11, 26, 28, 48, 56]. Увеличение в крови кетоновых тел при применении жировых эмульсий – естественная фаза их метаболизма.

Таблица 3
Окисление глюкозы и липидов
в плановой хирургии и при сепсисе [16]

Показатель	Кардио-хирургия	Сепсис	p
Энергопотребность, ккал/сут	1390	1610	Н/д
Окисление глюкозы, ммоль/кг/мин	4,3	1,75	<0,05
Окисление липидов, мг/кг/мин	0,6	1,26	<0,05

Для безопасного введения жировых эмульсий необходимо помнить о максимальной дозе и максимальном темпе их введения, который не должен превышать скорость утилизации из сосудистого русла. В соответствии с рекомендациями ESPEN 2009 г. [58] «внутривенные жировые эмульсии (МСТ, ЛСТ или смеси эмульсий) могут быть назначены в дозе 0,7–1,5 г/кг в течение 12–24 ч», то есть темп введения эмульсии не должен превышать 100 мл/ч! Вторым ключевым аспектом безопасного применения жировых эмульсий является стабильность раствора при смешивании с другими компонентами парентерального питания.

Следует также помнить о некоторых недостатках первого поколения жировых эмульсий, содержащих только длинноцепочечные триглицериды (ЛСТ) (на основе соевого масла), – это медленная утилизация из кровеносного русла, избыточная нагрузка на мононуклеарные фагоциты, перегрузка ретикулоэндотелиальной системы, перегрузка малого круга кровообращения у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, приводящая к увеличению давления в малом круге кровообращения и снижению индекса оксигенации [1, 17, 18, 25, 33, 42, 43, 50, 55, 59, 60, 63, 64, 70], поражение печени, приводящее к увеличению трансаминаз, билирубина [18], а также провоспалительное действие и нарушение функций мембран клеток за счет доминирования омега-6 жирных кислот. Несмотря на эти недостатки, основная роль ЛСТ – обеспечение организма незаменимыми жирными кислотами.

По сравнению с ЛСТ у среднецепочечных триглицеридов (МСТ) (источник, например, кокосовое масло) растворимость в воде в 100 раз выше, они более резистентны к процессам перекисного окисления липидов, не требуют карнитина и транспортных белков для попадания в клетку, поэтому они в 2 раза быстрее потребляются из кровеносного русла, не вызывают липидную перегрузку, не нарушают функций ретикулоэндотелиальной системы и не создают дополнительную нагрузку на систему мононуклеаров, не вызывают повреждение эндотелия легких и обладают протеинсберегающим эффектом [2, 3]. Основная роль МСТ – энергетический субстрат. Изолированное введение МСТ-эмульсий невозможно, так как, несмотря на все их преимущества, ЛСТ-эмульсии являются источником незаменимых жирных кислот.

Рекомендации ESPEN 2009 г. гласят [58]: «Жировые эмульсии МСТ/ЛСТ рекомендованы для пациентов в критических состояниях наряду с ЛСТ, препаратами, содержащими оливковое масло и рыбий жир (категория В); имеются данные о лучшей клинической переносимости МСТ/ЛСТ-жировых эмульсий по сравнению с чистыми ЛСТ-эмульсиями (категория С)». В рекомендациях Германского общества нутритивной медицины (DGEM) большее предпочтение отдается эмульсиям 2-го (МСТ/ЛСТ) и 3-го (МСТ/ЛСТ/рыбий жир±оливковое масло) поколений: «У больных в критических состояниях рекомендовано введение МСТ/ЛСТ; у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком 30–50% небелковых калорий следует вводить за счет липидов, для этого следует использовать жировые эмульсии, представляющие собой смесь ЛСТ и МСТ, ЛСТ и оливкового масла, МСТ±оливковое масло и рыбий жир» [17, 43, 55, 60].

Несмотря на то что омега-3 жирные кислоты обладают целым рядом положительных эффектов, необходимо отметить, что изолированное введение омега-3 (без ЛСТ, ЛСТ/МСТ или ЛСТ/оливкового масла) небезопасно, поскольку они плохо гидролизуются липопротеин-липазой и, соответственно, могут накапливаться в системе кровообращения. Более того, сочетание омега-3 и ЛСТ-эмульсий также небезопасно ввиду ингибирования высвобождения эмульсии жирных кислот из соевого масла омега-3 кислотами, что может приводить к накоплению эмульсии в сосудистом русле. Сочетание омега-3 жирных кислот и МСТ обуславливает нормализацию гидролиза липопротеинов, повышает скорость утилизации жирных кислот и предотвращает развитие жировой перегрузки [14, 32, 47]. Именно поэтому 3-е поколение жирных кислот обязательно включает три компонента: ЛСТ как источник незаменимых жирных кислот, МСТ как быстрометаболизирующийся энергетический субстрат, улучшающий гидролиз липопротеинов при сочетании с ЛСТ, и омега-3 жирные кислоты, обладающие иммуномодулирующим эффектом.

Безопасность жировых эмульсий при смешивании: проблема стабильности

Одним из основополагающих моментов с точки зрения безопасности применения жировых эмульсий и применения их комбинации 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 доля крупных глобул – более 5 мкм (PFAT 5) (что сопоставимо с диаметром эритроцита и диаметром легочного капилляра!) – не более 0,05% [61].

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 легких [20, 61].

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 нестабильной жировой эмульсии зависит от качественного состава эмульсии. Так, эмульсии на основе соевого масла (первое поколение – ЛСТ-эмульсии) или сочетания соевого и сафлорового масел становятся нестабильными через 12 ч и через сутки доля крупных глобул достигает 1%, что в 20 раз превышает допустимые значения. А эмульсии на основе сочетания МСТ и соевого масла или оливкового и соевого масел остаются стабильными и через 30 ч после начала инфузии [22]!

Во-вторых, стабильность жировых эмульсий в стеклянных флаконах и пластиковых пакетах «все в одном» может быть принципиально различной. Так, в исследовании D. F. Driscoll и соавт. 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 жировых эмульсий в пластиковом пакете или при смешивании эмульсий в системах «все в одном» превышала допустимые значения, если в их основе было соевое масло, но оставалась нормальной, если они содержали сочетание MCT/LCT (кокосовое и соевое масла) [21, 23].

В-третьих, стабильность жировой эмульсии во флаконе не означает ее стабильности при смешивании с другими компонентами парентерального питания. Это касается как смешивания в системах «все в одном», так и смешивания во время инфузии при применении флаконной методики парентерального питания. Основными факторами, влияющими на стабильность готовой смеси парентерального питания, являются [4, 5, 7, 8, 57]:

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

Для безопасного использования парентерального питания необходимо соблюдать следующий порядок смешивания в системах «все в одном» [7]:

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

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

К серьезным осложнениям парентерального питания относятся инфекции кровотока. Системы «все в одном» позволяют снизить риск развития инфекций кровотока. Так, P. Wischmeyer и соавт. в своем исследовании сравнили применение систем «все 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 «все в одном» (35,1 vs 43,2%, $p < 0,001$) [67].

По данным рандомизированных контролируемых исследований, до 80% пациентов, получающих парентеральное питание, может быть осуществлено стандартное парентеральное питание с использованием систем «все в одном», и только 20% пациентов нуждаются в проведении метаболически ориентированного питания по индивидуальной модульной схеме [38]. Согласно рекомендациям ESPEN 2009 г. [58], «смеси для парентерального питания следует вводить с использованием контейнеров типа „все в одном“ (категория В)».

Заключение

Проблема безопасности парентерального питания должна рассматриваться несколько шире, нежели применение тех или иных растворов для парентерального питания, а также использование специаль-

ных фармаконутриентов. Эта проблема должна затрагивать калораж, качественный и количественный состав парентерального питания, влияние на метаболизм, правила хранения, смешивания и инфекционную безопасность. Использование современных систем «все в одном» при условии соблюдения правил хранения, смешивания и введения препаратов для парентерального питания и инфекционного контроля безопасно для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатенко О. В., Ярошецкий А. И., Туркова О. О.* и др. Применение омега-3 жирных кислот в качестве адьювантной терапии больных с тяжелой травмой // *Инфекции в хир.* 2001. Т. 9, № 2. С. 50–55.
2. *Лейдерман И. Н., Гурин А. О.* Жировые эмульсии в парентеральном питании. Вчера, сегодня, завтра. СПб.: Сервис-Принт, 2008.
3. *Adolph M.* Lipid emulsions in total parenteral nutrition-state of the art and future perspectives // *Clin. Nutr.* 2001. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 11–14.
4. *Allwood M. C.* et al. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures // *Nutr.* 1998. Vol. 14, № 9. P. 697–706.
5. *Allwood M. C.* et al. The photodegradation of vitamin A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion // *Clin. Nutr.* 2000. Vol. 19, № 5. P. 339–342.
6. *Alsous F.* et al. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 1749–1754.
7. ASPEN. Safe practices for parenteral nutrition formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition // *J. Parenteral. Enteral. Nutr.* 1998. Vol. 22, № 2. P. 49–66.
8. *Ball P. A.* Methods of assessing stability of parenteral nutrition regimens // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2001. Vol. 4, № 5. P. 345–349.
9. *Barret J. P.* et al. Fatty infiltration of the liver in severely burned pediatric patients: autopsy findings and clinical implications // *J. Trauma.* 2001. Vol. 51, № 4. P. 736–739.
10. *Berard M. P.* et al. Total parenteral nutrition enriched with arginine and glutamate generates glutamine and limits protein catabolism in surgical pts hospitalized in ICU // *Crit. Care. Med.* 2000. Vol. 28. P. 3637–3644.
11. *Bientz J., Frey A., Shirardin H., Bach A. C.* Medium chain triglycerides in parenteral nutrition in the newborn: a short-term clinical trial // *Infusionstherapie.* 1988. Vol. 15, № 3. P. 96–99.
12. *Biolo G.* et al. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery // *Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 36. P. 1768–1775.
13. *Black C. T.* et al. Short-term hyperglycemia depress immunity through nonenzymatic glycolisation of circulating immunoglobulin // *J. Trauma.* 1990. Vol. 30. P. 830–832.
14. *Carpentier Y. A.* et al. Does the presence of fish oil in emulsion particles affect the elimination of MCT/LCT emulsion // *Clin. Nutr.* 1996. Vol. 15 (Suppl. 1). P. 2.
15. *Cerra F.* Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // *Surgery.* 1987. Vol. 11. P. 1–14.
16. *Chambrier C.* et al. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis // *Cli. Sci. (Lond.)* 2000. Vol. 99, № 4. P. 321–328.
17. *Chambrier C.* et al. Replacement of long-chain triglyceride with medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride lipid emulsion in patients receiving long-term parenteral nutrition: effects on essential fatty acids status and plasma vitamin K1 levels // *JPEN.* 2004. Vol. 28, № 1. P. 7–12.
18. *Dennison A. R.* et al. TPN using conventional and MCT: effect on liver function tests, complement and nitrogen balance // *JPEN.* 1988. Vol. 12. P. 15–19.
19. *Dissanaike S.* et al. The risk for bloodstream infectious is associated with increased parenteral caloric intake in pts on PN // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. R114.
20. *Driscoll D. F.* et al. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixture in guinea pigs // *Clin. Nutr.* 2005. Vol. 24. P. 105–113.
21. *Driscoll D. F.* et al. Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic packaging // *JPEN.* 2007. Vol. 31. P. 148–153.
22. *Driscoll D. F.* et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition // *Clin. Nutr.* 2001. Vol. 20, № 2. P. 151–157.
23. *Driscoll D. F.* et al. Stability of total nutrient admixtures with lipid injectable emulsions in glass versus plastic packaging // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. Vol. 64. P. 396–403.
24. *Ekelund M.* et al. TPN reduces mouse intestinal circumference, leading to condensation of enteric neurons // *Surg. Res.* 2005. Vol. 124. P. 187–193.

25. *Faucher M.* et al. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS // *Chest*. 2003. Vol. 124. P. 285–291.
26. *Fiaccadori E., Tortorella G., Gonzi G.* et al. Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery // *Chest*. 1994. Vol. 106, № 6. P. 1660–1667.
27. *Gore D. C.* et al. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients // *Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 30. P. 2438–2442.
28. *Goulet O., Postaire M., De Potter S.* et al. Medium-chain triglycerides and long-term parenteral nutrition in children // *Nutrition*. 1992. Vol. 8, № 5. P. 333–337.
29. *Grau T.* et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients // *Crit. Care*. 2007. Vol. 11. R10.
30. *Griffiths R. D.* Glutamine and tight glycemic control: chicken or egg? // *Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 36. P. 1965–1966.
31. *Griffiths R. D.* Nutrition support in critically ill patients // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. 2003. Vol. 6. P. 203–210.
32. *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. Vol. 15 (Suppl. 1). P. 23.
33. *Ignatenko O., Yaroshetskiy A., Masolitin S.* et al. Fish oil in treatment of severe trauma patients // *Intensive Care. Med.* 2010. Vol. 36 (Suppl. 2). S137: P0205.
34. *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. Vol. 78. P. 807–814.
35. *Jahoor F.* et al. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol. 257. P. E323–331.
36. *Jeejeebhoy K. N.* Total parenteral nutrition: potion or poison // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74. P. 160–163.
37. *Kansagra K.* et al. Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2003. Vol. 285. P. G1162–G1170.
38. *Kochevar M., Guenter P., Holcombe B.* et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2007. Vol. 31. P. 441–448.
39. *Marik P. E.* Death by parenteral nutrition... the final chapter? // *Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 36, № 6. P. 1964–1965.
40. *Marik P. E., Pinsky M.* Death by parenteral nutrition // *Intensive Care. Med.* 2003. Vol. 29. P. 867–869.
41. *Maroulis J., Kalfarentzos F.* Complications of parenteral nutrition at the end of the century // *Clin. Nutr.* 2000. Vol. 19, № 5. P. 295–304.
42. *Mayer K.* et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003. Vol. 167. P. 1321–1328.
43. *Mayer K.* et al. Short-term infusion of fish-oil based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocytic proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans // *Immunology*. 2003. Vol. 171. P. 4837–4843.
44. *McFurry J. F. Jr.* Wound healing with diabetes mellitus: better glucose control for better wound healing in diabetes // *Surg. Clin. North. Am.* 1984. Vol. 64. P. 769–778.
45. *Moulin V.* et al. Platelet release treatment improves skin healing in diabetic rats through endogenous growth factor secretion // *Cell. Mol. Biol.* 1998. Vol. 44. P. 961–971.
46. *Murphy C. V.* et al. The importance of fluid management in ALI secondary to septic shock // *Chest*. 2009. Vol. 136. P. 102–109.
47. *Oliveira T.* et al. Triglyceride hydrolysis of soy vs fish oil LCT emulsions // *Clin. Nutr.* 1992. Vol. 11 (Suppl. 1). P. 44.
48. *Panteliadis C., Kremenopoulos G., Soumpasi V., Avgoustidou P.* Experiences with MCT containing fat emulsions in premature and newborn infants // *Infusionsther. Klin. Ernahr.* 1987. Vol. 14, № 1. P. 38–40.
49. *Payen D.* et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure // *Crit. Care*. 2008. Vol. 12. R74.
50. *Piper S. N.* et al. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion // *Eur. J. Anesthesiol.* 2009. Vol. 26, № 12. P. 1076–1082.
51. *Plank L.* et al. Sequential changes in the metabolic response in severely ill septic pts during the first 23 days after the onset of peritonitis // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228. P. 146–158.
52. *Preiser L. C., Devos P., van den Berge G.* Tight control of glycaemia in critically ill patients // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. 2002. Vol. 5. P. 53–57.
53. *Radrizzani D.* et al. Early enteral immunonutrition vs parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial // *Intensive Care. Med.* 2006. Vol. 32. P. 1191–1198.
54. *Reddy B. S.* et al. Commensal bacteria do translocate across the intestinal barrier in surgical patients // *Clin. Nutr.* 2007. Vol. 26, № 2. P. 208–215.
55. *Reinhart K.* et al. Diagnose and Therapie der Sepsis // *Anaesthesist*. 2006. Bd. 55 (Suppl. 1). S. 43–56.
56. *Sailer D., Muller M.* Medium chain triglycerides in parenteral nutrition // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1981. Vol. 5, № 2. P. 115–119.
57. *Schroder A. M.* TPN – problems in compatibility and stability // *EJHP Practice*. 2008. Vol. 14. P. 65–67.
58. *Singer P.* et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive Care // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28. P. 387–400.
59. *Smirniotis V.* et al. LCT vs MCT in pts with ARDS // *Intensive Care. Med.* 1998. Vol. 24, № 10. P. 1029–1033.
60. *Suchner U.* et al. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A2 // *Intensive Care. Med.* 2002. Vol. 28. P. 122–129.
61. US Pharmacopeia. Globule size distribution in lipid injectable emulsions // United States Pharmacopeia. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeia, 2011. Vol. 1, Ch. 729. P. 297–299.
62. *Van Oss C. J.* et al. Influence of intermittent hyperglycemic glucose levels on the phagocytosis of microorganisms by human granulocytes in vitro // *Immunol. Commun.* 1978. Vol. 7. P. 669–676.
63. *Venus B.* et al. Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients // *Crit. Care. Med.* 1988. Vol. 16, № 6. P. 587–590.
64. *Venus B.* et al. Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with ARDS // *Chest*. 1989. Vol. 95. P. 1278–1281.
65. *Vincent J. L.* et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Crit. Care. Med.* 2006. Vol. 34. P. 344–353.
66. *Wildhaber B. E.* et al. Lack of enteral nutrition – effects on the intestinal immune system // *Surg. Res.* 2005. Vol. 123, № 1. P. 8–16.
67. *Wischmeyer P.* ASPEN 2010 Clinical Nutrition Week: abstract SP 42, 8 February 2010.
68. *Wischmeyer P. E., Weitzel L., Mercaldi K.* et al. Characteristics and current practice of parenteral nutrition in hospitalized patients // *JPEN*. 2012. doi: 10.1177/0148607112444448
69. *Woodcock N., MacFie J.* Optimal nutrition support (and the demise of enteral vs parenteral controversy) // *Nutrition*. 2002. Vol. 18. P. 53.
70. *Ziegler T. R.* Safe Practices for Parenteral Nutrition Approved by A.S.P.E.N. Board of Directors // *J. Parent. Enteral Nutr.* 2004. Vol. 28, № 6 (Suppl).

Поступила 14.08.2012