



СОРОКИНА Е.Ю.<sup>1</sup>,  
МАТОЛИНЕЦ Н.В.<sup>2</sup>, ДУБРОВ С.А.<sup>3</sup>

## ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЕ ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ В СОСТАВЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Днепро́вский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>3</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме.** Одна из ключевых проблем в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии - дефицит энергии у пациентов. В целях ее решения критическим пациентам назначается парентеральное питание, в составе которого содержатся жировые эмульсии. Известно, что эссенциальные жирные кислоты в составе жировых эмульсий могут проявлять как провоспалительные (линолевая кислота), так и противовоспалительные (линоленовая кислота) эффекты. В целях снижения влияния на иммунную систему рекомендуется использование альтернативных жировых эмульсий, поскольку это может обеспечить лучшие клинические результаты. Первое поколение жировых эмульсий состояло из соевого масла, однако было доказано, что оно может повышать риск гнойно-септических осложнений. В составе жировых эмульсий второго поколения появились среднецепочечные триглицериды, метаболизм которых может привести к ацидозу, поэтому их использование ограничено, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Жировые эмульсии третьего поколения содержат оливковое масло, которое снижает риск тромбоза, считается иммунонейтральным и менее чувствительным к перекисному окислению липидов. В состав жировых эмульсий четвертого поколения входит рыбий жир, обладающий противовоспалительными свойствами и может снизить продолжительность пребывания пациентов в критическом состоянии.

Наиболее перспективно применять сбалансированные жиры, среди которых в Украине есть СМОФлипид 20%. Доказано, что для больных, нуждающихся в парентеральном питании, жировые эмульсии являются неотъемлемой его частью, а больным в критическом состоянии рекомендуют использовать жировые эмульсии, содержащие рыбий жир. Однако перед назначением рекомендуется оценивать исходный уровень триглицеридов. Ввиду вышесказанного можно сделать вывод, что липиды обеспечивают доставку жирных кислот, влияющих на важные процессы организма, среди которых метаболизм, иммунный ответ, свертываемость крови. Альтернативные жировые эмульсии могут быть лучшим источником энергии, проявляя также антиоксидантное влияние и меньшее угнетение иммунитета.

**Ключевые слова:** интенсивная терапия, парентеральное питание, жировые эмульсии, СМОФлипид, СМОФкабивен.

Дефицит энергии – это распространенная и серьезная проблема в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), которая связана с повышением частоты осложнений, длительностью госпитализации и смертностью [1, 2]. Парентеральное питание (ПП) в комбинации с энтеральным питанием (ЭП), либо самостоятельное полное ПП, может улучшить доставку питательных веществ у критически больных пациентов [1].

Показания для ПП – есть показания для применения жировых эмульсий [2]. Липиды являются более высококалорийными источниками калорий (при окислении 1 г жиров образуется 9,4 ккал/г), чем аминокислоты (4 ккал/г) или глюкоза (4,1 ккал/г). Липиды являются не только основным источником калорий в составе программы ПП, предотвращают или корригируют дефицит энергии, но и обеспечивают доставку незаменимых

жирных кислот (ЖК), улучшают результат лечения у больных ОИТ [3]. Также ЖК необходимы для синтеза в организме человека структурных липидов для построения мембран, либо для создания тканевых депо.

Высокая калорийность жировой эмульсии (ЖЭ) в малом объеме вводимого раствора позволяет обеспечить 30-50 % небелковых энергетических потребностей организма. Согласно рекомендациям (ESPEN, 2009) внутривенное введение эмульсии липидов осуществляется в дозе от 0,7 до 1,5 г/кг в течение 12-24 часов [4].

Незаменимыми (эссенциальными) называются ЖК, которые печень неспособна синтезировать. К таким ЖК относятся  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -линоленовая) и  $\omega$ -6 (линолевая) полиненасыщенные жирные кислоты. В процессе их метаболизма образуются менее насыщенные длинноцепочечные жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота ( $\omega$ -6), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК).

ЖК классифицируются на основе нескольких различных характеристик, включающих длину углеродной цепи, наличие и положение двойных связей в цепи и их конфигурацию. В зависимости от длины цепи жирные кислоты разделяют на:

- короткоцепочечные (< 6 атомов углерода),
- среднецепочечные (6-12 атомов углерода) – medium-chain triglycerides (МСТ),
- длинноцепочечные ( $\geq 14$  атомов углерода) – long-chain triacylglycerol (LCT). Жирные кислоты, цепь которых состоит из 20 или более атомов углерода, иногда называют жирными кислотами с очень длинной цепью.

ЖК можно разделить на насыщенные и ненасыщенные. Насыщенные ЖК не имеют двойных связей (рис. 1), ненасыщенные ЖК подразделяют на мононенасыщенные (одна двойная связь – олеиновая кислота 18:1) и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): две (линолевая кислота 18:2) или более двойных связи ( $\alpha$ -линоленовая кислота 18:3). По положению двойной связи в углеродной цепи ПНЖК, как правило, выделяют три семейства: омега-3, омега-6 и омега-9 (которые также обознача-

ют  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9). Цифра обозначает положение двойной связи по отношению к метильному концу молекулы, который называется  $\omega$  углеродом.

На протяжении многих лет в центре внимания оставался вопрос о неблагоприятном воздействии использования липидов на результаты лечения пациентов в критическом состоянии. Это связывают с нарушениями иммунной защиты, изменением воспалительных реакций и развитием инфекционных осложнений у тяжелобольных пациентов [1].

В связи с этим, выдвигается положение, что назначение ПП, содержащего ЖЭ должно быть обоснованным на имеющихся клинических данных конкретного пациента и патофизиологии заболевания [2].

При критических состояниях существенно меняется метаболизм жиров, что необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии. В некоторых случаях необходимо оценивать не только энергетическую составляющую ЖЭ, но и потенциальное влияние на функцию органов и гуморальную составляющую системной воспалительной реакции [3].

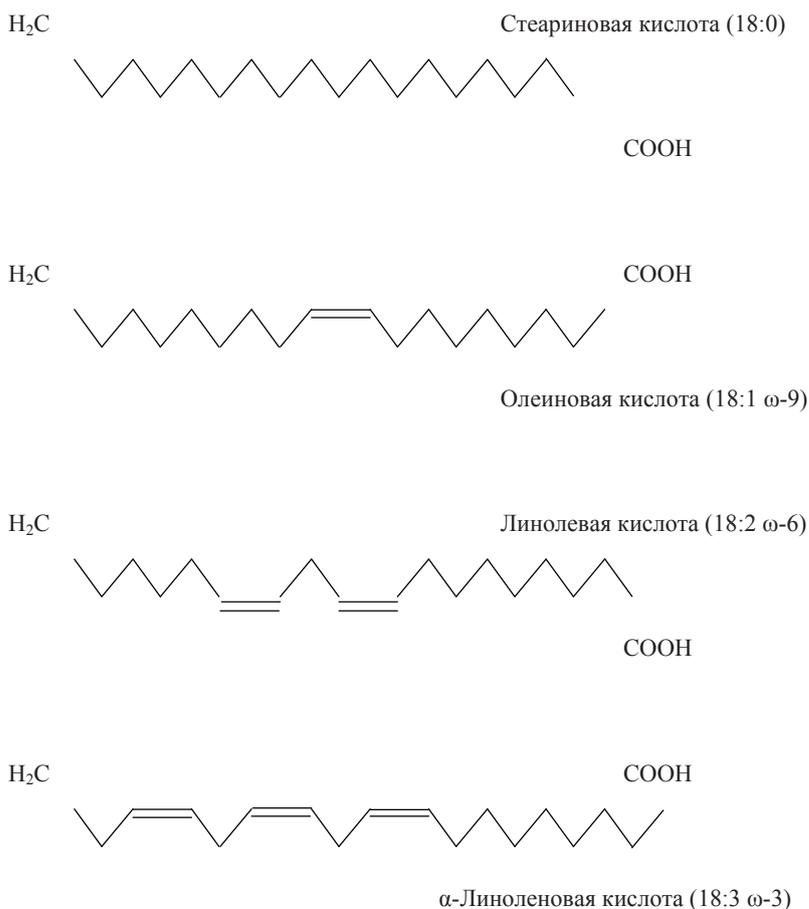


Рис. 1. Структура и наименование длинноцепочечных (18-углеродные) жирных кислот

Вопросы современного состояния проблемы использования жировых эмульсий как компонента ПП при проведении интенсивной терапии поднимаются в Украине на протяжении последних 10 лет [4, 5]. ЖК могут оказывать влияние на воспалительные и иммунные процессы путем воздействия на структуру клеточных мембран, их функционирование, модификацию профиля воспалительных медиаторов и изменения экспрессии генов.

На сегодня более уместно говорить о влиянии липидных эмульсий на функции иммунной системы и воспалительные процессы, сопровождающих основное заболевание у критических больных ОИТ [6]. Провоспалительные и противовоспалительные эффекты линолевой кислоты (18:2  $\omega$ -6) и  $\alpha$ -линоленовой кислоты (18:3  $\omega$ -3), соответственно, обусловлены метаболизмом эссенциальных ЖК.

ЖК  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 метаболизируются двумя разными путями, но используют одни и те же ферменты с предпочтением  $\omega$ -3 >  $\omega$ -6 >  $\omega$ -9.

В процессе метаболизма линолевой кислоты ( $\omega$ -6) образуется арахидоновая кислота (20:4  $\omega$ -6). Цикл арахидоновой кислоты проходит с образованием: по циклооксигеназному пути простагландинов (PG<sub>2th series</sub>) и тромбоксанов 2 серии (TX<sub>2th series</sub>), по липооксигеназному пути – лейкотриенов 4 серии (LT<sub>4th series</sub>). Таким образом, арахидоновая кислота превращается в эйкозаноиды, участвуя в воспалительных процессах и потенциально подавляя клеточный иммунитет у больных ОИТ.

Преобладание  $\omega$ -6 жировой эмульсии для внутривенного введения (ЖЭВВ) в составе ПП у критически больных пациентов может обеспечивать провоспалительный эффект, влияя на уменьшение пролиферации и активности лимфоцитов, снижение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, хемотаксиса и пролиферации моноцитов, снижение функции NK клеток и NK Т-лимфоцитов, активированных лимфокинами, увеличение выброса провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, PAF, TXB2, CRP, MCP-1, NFkB) и адгезию молекул (ICAM-1, CD11a, CD18, CD44), развитие апоптоза [12].

Превращение линоленовой кислоты ( $\omega$ -3) в эйкозапентаеновую кислоту (и далее в докозагексаеновую кислоту) конкурирует с превращением линолевой кислоты в арахидоновую кислоту, и поскольку используются те же ферменты, избыток линолевой кислоты может ингибировать биосинтез ДГК и ЭПК [7].

Метаболизм эйкозапентаеновой кислоты проходит с образованием: по циклооксигеназному пути простагландинов (PG<sub>3th series</sub>) и тромбоксанов 3 серии (TX<sub>3th series</sub>), по липооксигеназному пути – лейкотриенов 5 серии (LT<sub>5th series</sub>), которые обеспечивают противовоспалительный эффект.

Предполагается, что  $\omega$ -3 ЖК в составе ПП уменьшает пролиферацию Т-лимфоцитов и способствуют апоптозу Т-хелперов, обуславливает синтез менее активных эйкозаноидов, уменьшает выброс провоспалительных медиаторов и молекул адгезии, ингибирует пролиферацию лимфоцитов и моноцитов, хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов [12].

Для уменьшения воздействия липидных эмульсий на иммунную систему рекомендуется замещение части соевого масла ( $\omega$ -6) менее биологически активными компонентами, такими как косоое масло (средне-цепочечные ЖК, МСТ), оливковое масло ( $\omega$ -9 мононенасыщенные ЖК), рыбий жир ( $\omega$ -3 ПНЖК) [8]. Эти альтернативные жировые эмульсии для внутривенного введения метаболизируются разными путями, что может привести к меньшему провоспалительному эффектам и меньшему подавлению иммунитета [9].

Таким образом, многие пациенты ОИТ уже находятся в скомпрометированном состоянии. У таких пациентов потенциально могут быть лучшие клинические результаты при получении одной из альтернативных ЖЭВВ для уменьшения потребления потенциально провоспалительной  $\omega$ -6 ЖК, которая составляет более 50% профиля жирных кислот в соевом масле.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать показания, безопасность и эффективность применения поликомпонентных жировых эмульсий в составе парентерального питания у больных отделения интенсивной терапии.

На сегодняшний день в мировой медицинской практике ПП применяют несколько поколений жировых эмульсий.

**Первое поколение ЖЭВВ** для проведения ПП было создано в 1957 г., клиническое использование начинается с 1961 г. Она состояла из длинноцепочечного нейтрального триглицерида соевого масла (soybean oil, SO) и содержала большое количество  $\omega$ -6 ЖК (Интралипид).

Соевое масло – ценный источник незаменимых жирных кислот: линолевой ( $\omega$ -6) и  $\alpha$ -линоленовой ( $\omega$ -3) растительного происхождения). Однако известно, что липидные эмульсии на основе соевого масла могут вызвать окислительный стресс [10]. Это обусловлено тем, что ПНЖК, содержащие двойные связи, расположенные через CH<sub>2</sub>-группу наиболее подвержены действию активных форм кислорода. Именно от этой CH<sub>2</sub>-группы свободный радикал (инициатор окисления) легко отнимает электрон, превращая липид, содержащий эту кислоту, в свободный радикал.

Высокое содержание  $\omega$ -6 ПНЖК в наиболее часто используемых липидных эмульсиях на осно-

ве соевого масла считается недостатком из-за их провоспалительного потенциала, может привести к плохим результатам [11].

Mateu-de Antonio J. et al (2008) провели ретроспективное наблюдательное исследование, где продемонстрировали, что жировые эмульсии на основе сои с высоким содержанием линолевой кислоты при ПП могут повысить риск гнойно-септических осложнений [12].

Хотя доступные в настоящее время стандартные ЖЭВВ на основе соевого масла удовлетворяют потребности большинства пациентов, которым проводится ПП, с течением времени концепция проведения ПП развивалась по изменению состава жировой эмульсии первого поколения путем преднамеренного снижения содержания  $\omega$ -6 ЖК, что обусловило эффективность и безопасность для пациентов в критическом состоянии.

Эта проблема инициировала разработку эмульсий, в которых часть компонента  $\omega$ -6 ЖК заменена менее биологически активными ЖК, такими как кокосовое масло (богатое среднецепочечными насыщенными ЖК) или оливковое масло (богатое мононенасыщенными олеиновыми жирными кислотами).

**ЖЭВВ второго поколения** начали использоваться в Европе с 1984 г., характеризуются содержанием 50:50 (по весу) физической смеси длинноцепочечных триглицеридов соевого масла и среднецепочечных триглицеридов.

Среднецепочечные триглицериды (МСТ) получают из очищенного кокосового масла или косточкового пальмового масла, являются хорошим и безопасным источником энергии. Принято считать, что окислению жирных кислот способствует карнитин, который переносит ЖК в виде ацилкарнитина в митохондрии. На сегодня широко признано, что карнитин не играет значительной роли в транспорте МСТ. Считается, что МСТ входят в митохондрии, минуя транспортную систему карнитина.

МСТ не являются субстратом для синтеза провоспалительных медиаторов, устойчивы в условиях перекисидации, обладают дополнительным эффектом на метаболизм протеинов и функцию ретикулоэндотелиальной системы, не влияют на воспалительные медиаторы, молекулы адгезии, пролиферацию лимфоцитов и моноцитов, хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов [12].

Метаболизм среднецепочечных жирных кислот в печени стимулирует кетогенез и может привести к ацидозу. Ввиду данного кетогенного эффекта использование среднецепочечных триглицеридов следует ограничить у больных с сахарным диабетом и при таких клинических состояниях, как ацидоз или кетоз.

**ЖЭВВ третьего поколения** используется с 1990 годов, состоит из 80% оливкового масла и 20% соевого масла по весу (ClinOleic). Это дополнительно снизило «нагрузку»  $\omega$ -6 ЖК на 75% от исходного уровня ЖЭ на основе соевого масла. Такая специфическая композиция способствует физиологическому метаболизму жиров, а кинетика триглицеридов сопоставима с естественными хиломикронами, что подтверждено клиническими исследованиями [13].

Оливковое масло способствует сохранению смеси для ПП, благоприятно влияет на уровень глюкозы крови [14], имеет преимущества в позиции снижения риска раковых заболеваний, уменьшает риск тромбоза за счет снижения агрегации тромбоцитов [15].

Жировые эмульсии для ПП на основе оливкового масла хорошо переносятся больными в критическом состоянии.  $\omega$ -9 олеиновая кислота – это иммунонейтральная ЖК, которая не участвует в образовании провоспалительных медиаторов, не вызывает иммунодепрессию или иммуносупрессию [16].

На фоне введения  $\omega$ -9 ЖЭВВ отмечается минимальный эффект или его полное отсутствие на пролиферацию лимфоцитов, НК клетки и активность гранулоцитов. Уменьшается выброс хемокинов и количество молекул адгезии, слабый эффект на выработку эйкозаноидов и слабая восприимчивость к перекисидации. Оливковое масло в составе ПП не влияет на выброс провоспалительных медиаторов, пролиферацию лимфоцитов, моноцитов, хемотаксис, адгезию и миграцию лейкоцитов [12].

Fuhrman B. et al (2006) было высказано предположение, что мононенасыщенные ЖК с одной двойной связью, полученные из оливкового масла, могут быть менее чувствительны к перекисидному окислению липидов, чем  $\omega$  6 и  $\omega$ -3 ПНЖК с несколькими двойными связями [17].

По данным Ennaliza Salazar et al, (2019) преимущества альтернативных ЖЭВВ у пациентов в некротическом состоянии сомнительны [18]. Большинство исследований альтернативных внутривенных липидных эмульсий по сравнению с традиционными проводилось у пациентов в критическом состоянии. При этом, на 5-й день интенсивной терапии наблюдалось значительное снижение уровня СРБ при альтернативной терапии по сравнению с традиционными ЖЭ.

Другой подход для нивелирования нежелательных реакций на введение липидных эмульсий на основе соевого масла у больных ОИТ заключался в использовании рыбьего жира ( $\omega$ -3), жирные кислоты которого обладают биологической активностью, отличной от таковой у  $\omega$ -6 ПНЖК, поэтому эти эмульсии могут служить средством, благоприятно

ятно влияющим на течение иммуноопосредованных состояний [19].

**ВВЖЭ четвертого поколения** включают рыбий жир (FO) отдельно или в сочетании с одним или несколькими маслами, используемыми в предыдущих поколениях.

В работе Philip C. Calder (2020) делается акцент на том, что хоть соевое масло на 53% состоит из линолевой кислоты, оно также содержит  $\omega$ -3 жирные кислоты ( $\approx$ 8%  $\alpha$ -линоленовой кислоты), поэтому его соотношение  $\omega$  6:  $\omega$ -3 жирных кислот составляет примерно 7:1. Однако важно проводить различие между  $\omega$ -3 жирной кислотой растительного происхождения,  $\alpha$ -линоленовой кислотой и  $\omega$ -3 жирными кислотами ДГК и ЭПК, обычно получаемыми из морских источников (например, рыбных) [20].

ВВЖЭ, содержащие  $\omega$ -3 ЖК на основе рыбьего жира, обладают высокой биологической активностью по сравнению с МСТ и оливковым маслом, является не только нутриентом и альтернативным источником энергии, но также обладает противовоспалительными свойствами и обладает потенциально важными фармакологическими преимуществами [21, 22].

Добавление ДГК и ЭПК в липидные эмульсии имеет очевидный положительный эффект на клеточные мембраны и воспалительные процессы, благотворно влияют на липиды крови, свертываемость крови, метаболизм в печени, функцию эндотелия и сердечно-сосудистые заболевания [23, 24].

Липидные эмульсии, содержащие рыбий жир, вероятно, могут уменьшить длительность пребывания больных в критическом состоянии (ESPEN, 2009).

Систематический обзор с метаанализом и последовательным анализом исследований при проведении парентерального питания, обогащенного  $\omega$ -3 ЖК по сравнению со стандартным ПП у госпитализированных пациентов показал значительные преимущества в отношении уровней ферментов печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы), более высоких уровней антиоксидантного  $\alpha$ -токоферола, а также более низких уровней маркеров воспаления, таких как TNF- $\alpha$ . Использование ЖЭВВ, содержащие  $\omega$ -3 ЖК на основе рыбьего жира, благоприятно влияло на коагуляцию и значительно улучшало профиль жирных кислот с увеличением уровней  $\omega$ -3 жирных кислот, ДГК и ЭПК [25]. Показано, что относительный риск (ОР) инфекции (24 РКИ) был на 40% ниже при проведении ПП, обогащенном  $\omega$ -3 жирными кислотами, чем при стандартном ПП (ОР 0,60, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,49–0,72;  $P < 0,00001$ ). Пациенты, получившие  $\omega$ -3 ПН, обогащенное жирными кис-

лотами, сократило среднюю продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (10 РКИ; 1,95 дня, 95% ДИ 0,42–3,49;  $P = 0,01$ ) и уменьшило продолжительность пребывания в больнице (26 РКИ; 2,14 дня, 95% ДИ 1,36–2,93;  $P < 0,00001$ ). Риск сепсиса (9 РКИ) был снижен на 56% у тех, кто получал ПП, обогащенное  $\omega$ -3 жирными кислотами (ОР 0,44, 95% ДИ 0,28–0,70;  $P = 0,0004$ ).

У больных с тяжелым острым панкреатитом показано, что проведение нутритивной поддержки методом ПП с использованием трёхкамерных мешков, обогащенных  $\omega$ -3 ЖК, способствовало более быстрому восстановлению уровня общего белка и альбумина крови, нормализации уровня нейтрофильно-лейкоцитарного индекса за счет снижения лейкоцитоза и увеличения уровня лимфоцитов крови, более быстрому и выраженному снижению уровня СРБ крови [26].

В метаанализе, проведенном William Manzanares et al (2013) показано, что альтернативные ЖЭВВ для тяжелобольных могут снизить общую смертность, сократить дни проведения вентиляции и пребывания в ОИТ [27].

В работе Philip C. Calder et al (2020) показано, что высокий уровень экзогенного поступления  $\omega$ -6 ЖК может ухудшить двухфазные иммуно-воспалительные реакции при травматическом инсульте (рис. 2), характеризующиеся повышенным образованием медиаторов воспаления, а затем переходом к противовоспалительному иммуносупрессивному состоянию [28]. Наличие в составе ПП  $\omega$ -3 ЖК – докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислоты может улучшить это положение.

Противовоспалительный эффект  $\omega$ -3 ЖК на основе рыбьего жира обусловлен:

- Снижением хемотаксиса лейкоцитов.
- Снижением экспрессии молекул адгезии и уменьшением взаимодействия лейкоцитов с эндотелием.
- Снижением производства эйкозаноидов из арахидоновой кислоты.
- Снижением выработки эндоканнабиноидов, содержащих арахидоновую кислоту.
- Увеличением производства «слабых» эйкозаноидов из ЭПК.
- Повышенным производством противовоспалительных эндоканнабиноидов, содержащих ДГК и ЭПК.
- Снижением выработки воспалительных цитокинов.
- Снижением реактивности Т-клеток.

Принят консенсус о том, что следует избегать липидных эмульсий, полностью основанных на соевом масле, в пользу парентеральных липидных эмульсий, в которых линолевая кислота и  $\alpha$ -линоленовая кислота могут быть частично заменены

среднецепочечными триглицеридами, оливковым маслом и рыбьим жиром, обеспечивающими ЭПК и ДГК. Свойства липидной эмульсии нужно рассматривать как результат действия всех ее компонентов.

Использование таких альтернативных липидных эмульсий может быть особенно актуально для тяжелобольных пациентов с гиперметаболизмом, при наличии выраженного воспалительного процесса при тяжелых операциях, травмах, ожогах и сепсисе [29, 30].

Фармакоэкономические оценки сравнения липидных эмульсий, содержащих  $\omega$ -3 жирные кислоты, со стандартными липидными эмульсиями в критических и хирургических популяциях, показали, что внутривенное введение липидных эмульсий, содержащих  $\omega$ -3 жирные кислоты, является

рентабельной стратегией для пациентов, которым требуется ПП.

Ряд исследований показали, что абсолютные концентрации некоторых полиненасыщенных ЖК являются более важными, чем их соотношение в определении их биологических эффектов [1, 2].

Наиболее перспективным на настоящем этапе развития ПП является разработка и внедрение в клиническую практику так называемых «сбалансированных» жиров. Они содержат в своем составе фракции МСТ, ЛСТ триглицеридов и  $\omega$ -3 ЖК из рыбьего жира (СМОФлипид 20%).

В Украине СМОФлипид является компонентом трехкамерных мешков для проведения парентерального питания под торговым названием СМОФКабивен

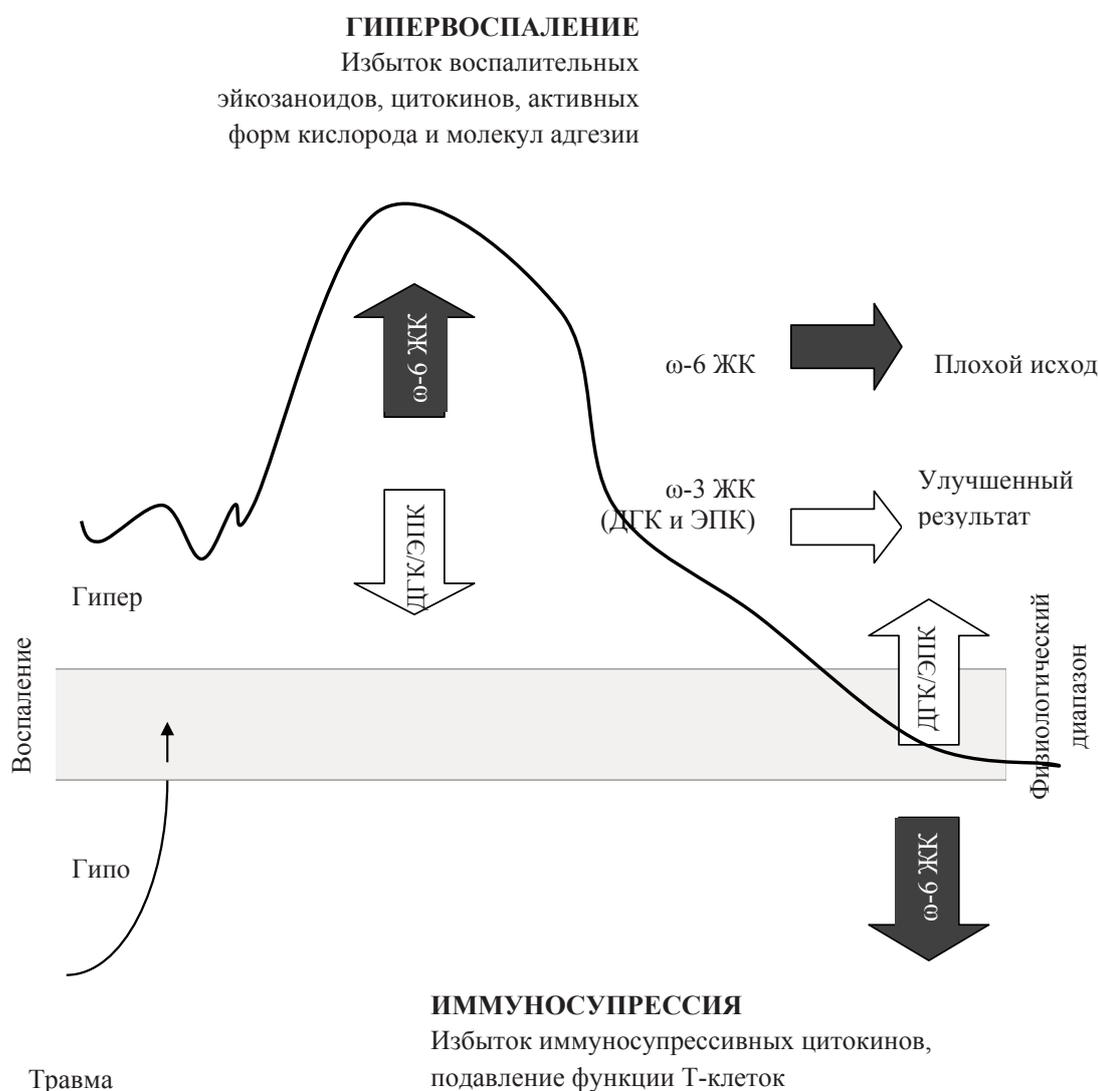


Рис 2. Развитие двухфазного иммуно-воспалительного ответа на травматический инсульт (Philip C. Calder, Dan L. Waitzberg, Stanislaw Klek, Robert G. Martindale, 2020)

СМОФлипид 20% содержит:

- 30% соевого масла, которое является источником незаменимых ЖК: линолевая кислота (ЖК семейства  $\omega$ -6) и  $\alpha$ -линоленовая кислота (ЖК семейства  $\omega$ -3) в пропорции, предупреждающей развитие дефицита незаменимых жирных кислот.
- 30% среднецепочечных триглицеридов.
- 25% оливкового масла, что обеспечивает мононенасыщенными жирными кислотами, особенно олеиновой.
- 15% рыбьего жира, источника  $\omega$ -3 ЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), которые улучшают стандартную клиническую терапию, особенно при гипервоспалительных состояниях, а также применяются в качестве дополнительного метода лечения при травмах, повреждениях и на ранней стадии сепсиса.
- Витамин Е (содержится приблизительно 200 мг/л  $\alpha$ -токоферола), что при проведении ПП важно для адекватной антиоксидантной защиты.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании у недоношенных новорожденных, нуждающихся в ПП, была показана безопасность и эффективность липидной эмульсии, содержащей смесь соевого масла, среднецепочечных триглицеридов, оливкового масла и рыбьего жира [3]. Парентеральная инфузия СМОФлипид была безопасной и хорошо переносимой и показала потенциальное благотворное влияние на холестерин,  $\omega$ -3 ЖК и статус витамина Е у недоношенных детей, нуждающихся в ПП.

На международном саммите «Липиды в парентеральном питании», состоявшемся в 2018 г. (США) приняли участие 18 международных экспертов по питанию и метаболизму, которые представили и обсудили темы, касающиеся липидных эмульсий при проведении ПП. Целью саммита было преодоление разрыва между официальными рекомендациями обществ по питанию и практическим использованием липидных эмульсий как части ПП в повседневной клинической практике [4]. Сделано консенсусное заявление.

**Выделены биологические аспекты использования жировых эмульсий для ПП [5]:**

- Липидные эмульсии являются неотъемлемой частью ПП. Первоначально липидные эмульсии были энергоемким источником калорий и обеспечивали необходимые ЖК (100% согласие).
- Последующие поколения липидных эмульсий включают комбинации различных липидных компонентов, преимущественно с целью улучшения профиля ее безопасности.

Каждый липид имеет свой собственный состав ЖК и биологические эффекты, которые могут быть более или менее полезными, например, в отношении провоспалительных, иммуностимулирующих или модулирующих свойств (100% согласие).

- Важным компонентом современных композитных липидных эмульсий является рыбий жир. Биологические эффекты рыбьего жира в основном можно отнести к  $\omega$ -3 ПНЖК, особенно ЭПК и ДГК, которые включают противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства (согласие 94%).
- Последние открытия, касающиеся роли специализированных медиаторов (pro-resolution mediators, SPMs) в иммуномодуляции, значительно расширяют понимание биологических характеристик рыбьего жира. SPMs – это новый класс медиаторов, которые синтезируются непосредственно из докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот, и все чаще признаются ключевыми медиаторами в уменьшении воспаления (94% согласны).

**Для госпитализированных тяжелобольных взрослых пациентов, которым требуется ПП [41]:**

У стабильных, находящихся в критическом состоянии, взрослых пациентов, которым требуется ПП, ЖЭ являются его неотъемлемой частью (100% согласие).

Существует достаточно научных данных, чтобы обосновать назначение ЖЭВВ, содержащих рыбий жир, в качестве части ПП у взрослых хирургических пациентов в критическом состоянии (100% согласие), у нехирургических тяжелых (сепсис) взрослых пациентов (94% согласны).

У стабильных, находящихся в критическом состоянии, взрослых пациентов общая доза липидов не должна превышать 1,5 г/кг/сут.

Для стабильных, тяжелобольных взрослых пациентов рекомендуют введение рыбьего жира 0,1-0,2 г/кг/сут в виде липидных эмульсий, (100% согласие).

Рекомендовано у всех пациентов оценивать исходный уровень сывороточных триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (100% согласны). Концентрации ТГ должны соответствовать региональным рекомендациям и, как правило, не должны превышать 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) во время инфузии.

Предпочтительная продолжительность инфузии составляет 24 часа (82% согласны).

У взрослых пациентов из группы высокого риска, находящихся в критическом состоянии (сепсис, ОРДС), рекомендуется в первую неделю

при проведении ПП использовать ЖЭ, содержащие рыбий жир (94% согласны).

**Основываясь на имеющихся в настоящее время клинических данных, систематических обзорах и метаанализах для госпитализированных взрослых хирургических пациентов, которым требуется ПП [41]:**

- У взрослых хирургических пациентов, которым требуется ПП, липиды являются неотъемлемой его частью (100% согласие).
- Рассмотрите возможность включения жировых эмульсий, содержащих рыбий жир (94% согласие) в течение первой недели ПП (100% согласие).
- Внутривенная доза липидов не должна превышать 1,5 г/кг/сут.
- Рекомендуем 0,1–0,2 г рыбьего жира/кг/сут в виде липидных эмульсий, содержащих рыбий жир (93% согласны).
- Нет доказательств того, что липиды, содержащие рыбий жир, увеличивают риск коагулопатии или кровотечений (100% согласны).
- Рекомендовано у всех пациентов оценивать исходный уровень ТГ в сыворотке крови (100% согласны).
- У хирургических пациентов из группы низкого риска рекомендовано рассмотреть возможность раннего начала ПП, если ожидается, что пациент не сможет достичь 50–60% запланированной энергии и белков в течение первых 5 дней (100% согласие).
- Рекомендовано рассмотреть возможность раннего начала ПП у истощенных / хирургических пациентов с высоким риском недостаточности питания, если энтеральное или пероральное питание противопоказано или недостаточно (100% согласны).
- У хирургических пациентов основным показанием к ПП является кишечная недостаточность (100% согласны).
- Хотя ЭП считается первой линией лечения тяжелого панкреатита, если пациенту требуется ПП, липиды являются неотъемлемой частью этого ПП (100% согласие).
- Имеется достаточно научных данных клинических испытаний, систематических обзоров и метаанализов, чтобы продемонстрировать, что ЖЭВВ, содержащие рыбий жир, имеют преимущества перед стандартными ЖЭВВ (без рыбьего жира) при использовании у взрослых хирургических пациентов, которым требуется ПП (100% согласие).

Группа предоставила рекомендации для взрослых пациентов, которым требуется проведение ПП

дома и педиатрических пациентов, нуждающихся в проведении ПП.

Для минимизации потенциальных рисков, связанных с проведением ПП, рекомендовано более высокая степень стандартизации процесса ПП (100% согласие). Группа рекомендует рассмотреть возможность использования имеющихся в продаже многокамерных пакетов или комбинированных пакетов, в зависимости от местного опыта и экономических соображений (86% согласны).

## ВЫВОДЫ

Липиды являются основным источником небелковой энергии, снижают количество углеводов, которое необходимо ввести как часть нутритивной поддержки, являются строительными блоками для клеточных мембран и поставляют незаменимые ЖК, позволяют доставлять жирорастворимые витамины.

ЖК различаются длиной цепи, а также наличием, количеством и положением двойных связей. Эти факторы могут влиять на свойства жирных кислот, влияя на такие процессы, как метаболизм, воспаление, иммунный ответ, окислительный стресс, свертывание крови, функции органов и заживление ран.

Альтернативные ЖЭВВ на масляной основе могут иметь меньшее провоспалительное действие, меньшее подавление иммунитета и большее антиоксидантное действие, чем стандартные ЖЭВВ на основе соевого масла, и потенциально могут быть лучшим альтернативным источником энергии.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів Представництво Interlab GmbH в Україні / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest  
Етичне схвалення / Ethical approval  
Ця дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /  
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.  
Надійшла до редакції / Received: 02.10.2021  
Після доопрацювання / Revised: 22.11.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2021  
Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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 (ASPEN) / McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W., McCarthy M., Roberts P., Taylor B., Ochoa J.B., Napolitano L., Cresci G. // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2009. – Vol. 33. – P. 277-316.*
2. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Leverve X., Pichard C. // Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 28. – P. 387-400.*
3. *Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions / Calder P.C., Jensen G.L., Koletzko B.V., Singer P., Wanten G.J.A. // Intensive Care Medicine. – 2010. – Vol. 36, N 5. – P. 735-749.*
4. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Leverve X., Pichard C. // Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 28. – P. 387-400.*

5. Wanten G.J.A. Immune modulation by parenteral lipid emulsions / G.J.A. Wanten, P.C. Calder // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1171-1184.
6. Appropriate use of parenteral nutrition through the perioperative period / McClave S.A., Martindale R., Taylor B., Gramlich L. // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2013. – Vol. 37, N 5. – P. 73-82.
7. Жировые эмульсии для парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии / Лейдерман И., Гурин А., Евсеев М. Под ред. Зденека Задака. – Санкт-Петербург, 2013. – 148 с.
8. Сорокіна Е.Ю. Жировые эмульсии: современное состояние проблемы при проведении интенсивной терапии у больных в критическом состоянии / Е.Ю. Сорокіна // *Медицина неотложных состояний.* – 2014. – №4 (59). – С. 24-31.
9. Матолінець Н.В. Роль та місце омега-3 жирних кислот в регуляції синдрому системної відповіді на запалення пацієнтів, які отримують інтенсивну терапію / Н.В. Матолінець // *Медицина неотложных состояний.* – 2016. – № 8(79). – С. 27-32.
10. Jędrzejczak-Czechowicz M. Effects of parenteral lipid emulsions on immune system response / M. Jędrzejczak-Czechowicz, M.L. Kowalski // *Anaesthesiology Intensive Therapy.* – 2011. – Vol. XLIII, N 4. – P. 207-213.
11. Calder P.C. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012; 142(3): S592-599.
12. Wanten G.J.A. Immune modulation by parenteral lipid emulsions / G.J.A. Wanten, P.C. Calder // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1171-1184.
13. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions / Vincent W Vanek, Douglas L Seidner, Penny Allen, Bruce Bistrian, Sharon Collier, Kathleen Gura, John M Miles, Christina J Valentine, Marty Kochevar // *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr; 27(2):150-92.
14. Roche L.D. Oxidative stress: the dark side of soybean-oil-based emulsions used in parenteral nutrition / Livan Delgado Roche // *Oxid Antioxid Med Sci.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 11-14.
15. Calder PC. Lipids for intravenous nutrition in hospitalized adult patients: a multiple choice of options. *Proc Nutr Soc.* 2013; 72(3): 263-276.
16. Comparative effects of olive oil-based and soybean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition / Mateu-de Antonio J., Grau S., Luque S., Marin-Casino M., Albert I., Ribes E. // *Br J Nutr.* – 2008. – Vol. 99. – P. 846-854.
17. Зингеренко В.Б. «Все в одном» инновационная технология полного парентерального питания / В.Б. Зингеренко, А.Е. Шестопалов // *Медицина неотложных состояний.* – 2010. – №4 (29). – С. 21-27.
18. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study / Huschak G., Zur N.K., Hoell T., Riemann D., Mast H., Stuttmann R. // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1202-1208.
19. Verdier P. Lipid emulsions and hemofilter duration in continuous hemodiafiltration / P. Verdier, I. Mellot-Verdier, R Chausset. // *Nutr Clin Metabol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 85-90.
20. Cury-Boaventura M.F. Comparative toxicity of oleic acid and linoleic acid on Jurkat cells / M.F. Cury-Boaventura, C. Pompeiab, R. Curia // *Clinical Nutrition.* – 2004. – Volume 23, Issue 4. – P. 721-732.
21. Fuhrman B. Postprandial serum triacylglycerols and oxidative stress in mice after consumption of fish oil, soy oil or olive oil: Possible role for paraoxonase-1 triacylglycerol lipase-like activity / B. Fuhrman, N. Volkova, M. Aviram // *Nutrition.* – 2006. – Vol. 22, N 9. – P. 922-930.
22. Effect of alternative intravenous lipid emulsion in clinical outcome in non-critically ill patients / Ennaliza Salazar, Palash Ghosh, Victor Tan, Tamara Pang, Bee Yen Poh, Lee Boo Tan, Kia Lan Loy, Janet Chong, Hui Lin Beh, Ho Man Ng, K L Ling, Y T Wang // *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Oct; 33:42-46. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.07.013
23. Immune modulation by parenteral lipid emulsions / Geert JA Wanten and Philip C Calder // *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84. Printed in USA. © 2007 American Society for Nutrition. P. 1171-1184.
24. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects / Philip C. Calder, PhD1,2; Dan L. Waitzberg, Stanislaw Klek, Robert G. Martindale // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(suppl S1):S21-S27.
25. Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 279-312.
26. Intravenous Lipids in Adult Surgical Patients / Stanislaw Klek, Dan L. Waitzberg // *World review of nutrition and dietetics.* 2015, 112:115-9. DOI: 10.1159/000365605
27. Klek S. Omega-3 fatty acids in modern parenteral nutrition: a review of the current evidence. *J Clin Med.* 2016; 5(3): 34.
28. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2018; 37(1): 1- 18.
29. ω-3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / Lorenzo Pradelli, Konstantin Mayer, Stanislaw Klek, Abdul Jabbar Omar Alsaleh, PharmD, MA1; Richard A. C. Clark, Martin D. Rosenthal, Axel R. Heller, Maurizio Muscaritoli // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Jan; 44(1): 44-57. doi: 10.1002/jpen.1672.
30. Сорокіна О.Ю. Динаміка показників гомеостазу хворих з гострим панкреатитом в залежності від використання методу парентерального харчування / Сорокіна О.Ю., Бєлих Л.С. // *Біль, знеболення та інтенсивна терапія.* – 2019. – № 4 (89). – С. 67-74.
31. Alternative Lipid Emulsions in the Critically Ill: A Systematic Review of the Evidence / William Manzanares, Rupinder Dhaliwal, Brian Jewreitsch, Renee D. Stapleton, Khursheed N. Jeejeebhoy, Daren K. Heyland, // *Intensive Care Med.* 2013 October ; 39(10): 1683-1694. doi:10.1007/s00134-013-2999-4.
32. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects / Philip C. Calder, Dan L. Waitzberg, Stanislaw Klek, Robert G. Martindale // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(suppl S1):S21-S27.
33. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010; 36(5): 735-749.
34. Waitzberg DL, Torrinhas RS. The complexity of prescribing intravenous lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 112: 150-162.
35. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health / Stanley J.C., Elsom R.L., Calder P.C., Griffin B.A., Harris W.S., Jebb S.A., Lovegrove J.A., Moore C.S., Riemersma R.A., Sanders T.A. // *Br J Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 1305-1310.
36. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids / Schaeffer L., Gohlke H., Muller M., Heid I.M., Palmer L.J., Kompauer L., Demmelair H., Illig T., Koletzko B., Heinrich J. // *Hum Mol Genet.* – 2006. – Vol. 15. – P. 1745-1756.
37. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition / Erika Tomsits, Margit Pataki, Andrea Tölgyesi, György Fekete, Katalin Rischak, Lajos Szollár // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Oct; 51(4):514-21. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181de210c.
38. Lipids in parenteral nutrition: translating guidelines into clinical practice / Robert G. Martindale, Stanislaw Klek // *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition Volume 44 Supplement 1 February 2020.* – P. 1-81.
39. Summary of Proceedings and Expert Consensus Statements From the International Summit “Lipids in Parenteral Nutrition” / Robert G. Martindale, David Berlana, Joseph I. Boullata, Wei Cai, Philip C. Calder, Girish H. Deshpande, David Evans, Abelardo Garcia-de-Lorenzo, Olivier J. Goulet, AngLi, Konstantin Mayer, Manpreet S. Mundi, Maurizio Muscaritoli, Lorenzo Pradelli, Martin Rosenthal, Jeong-Meen Seo, Dan L. Waitzberg, Stanislaw Klek // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(suppl S1):S7-S20

СОРОКІНА О.Ю., МАТОЛІНЕЦЬ Н.В., ДУБРОВ С.О.

### ПОЛІКОМПОНЕНТНІ ЖИРОВІ ЕМУЛЬСІЇ У СКЛАДІ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ХВОРИХ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Однією з основних проблем у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії є дефіцит енергії у пацієнтів. З метою її вирішення критичним пацієнтам призначається парентеральне харчування, в складі якого містяться жирові емульсії. Відомо, що есенціальні жирні кислоти у складі жирових емульсій можуть проявляти як прозапальні (лінолева кислота), так і протизапальні (ліноленова кислота) ефекти. З метою зниження впливу на імунну систему рекомендується використання альтернативних жирових емульсій, оскільки це може забезпечити кращі клінічні результати. Перше покоління жирових емульсій складалося з соєвої олії, проте було доведено, що вона може підвищувати ризик гнійно-септичних ускладнень. У складі жирових емульсій другого покоління з'явилися середньоланцюгові тригліцериди, метаболізм яких може призвести до ацидозу, тому їх використання обмежене, особливо, у пацієнтів з цукровим діабетом. Жирові емульсії третього покоління містять оливоку

олію, яка знижує ризик тромбозу, вважається імунонейтральною та є менш чутливою до перекисного окислення ліпідів. До складу жирових емульсій четвертого покоління входить риб'ячий жир, який володіє протизапальними властивостями і може зменшити тривалість перебування пацієнтів у критичному стані.

Найперспективніше застосовувати збалансовані жири, серед яких в Україні наявний СМОФліпід 20%. Доведено, що для хворих, які потребують парентерального харчування, жирові емульсії є невід'ємною його частиною, а хворим у критичному стані рекомендують використовувати жирові емульсії, які містять риб'ячий жир. Проте, перед призначенням рекомендовано оцінювати вихідний рівень тригліцеридів. Зважаючи на все вищесказане можна зробити висновок, що ліпіди забезпечують доставку жирних кислот, які впливають на важливі процеси організму, серед яких метаболізм, імунна відповідь, згортання крові. Альтернативні жирові емульсії можуть бути кращим джерелом енергії, проявляючи також антиоксидантний вплив та менше пригнічення імунітету.

**Ключові слова:** інтенсивна терапія, парентеральне харчування, жирові емульсії, СМОФліпід, СМОФкабівен.

*SOROKINA O.YU., MATOLINETS N.V., DUBROV S.O.*

#### **POLY-COMPONENT FAT EMULSIONS IN THE PARENTAL NUTRITION OF PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT**

One of the main problems in the departments of anesthesiology and intensive care is the lack of energy in patients. In order to solve it, parenteral nutrition, which contains fat emulsions is prescribed for critical patients. It is known that fat emulsions consist of essential fatty acids which can have both pro-inflammatory (linoleic acid) and anti-inflammatory (linolenic acid) effects. In order to reduce the impact on the immune system, the use of alternative fat emulsions is recommended, as this may provide better clinical results. The first generation of fat emulsions consisted of soybean oil, but it was proven that this oil can increase the risk of purulent-septic complications. Second-generation fat emulsions contain medium-chain triglycerides, the metabolism of which can lead to acidosis, so their use is limited, especially in patients with diabetes. Third-generation fat emulsions contain olive oil, which reduces the risk of thrombosis, is considered immunoneutral and less sensitive to lipid peroxidation. Fourth-generation fat emulsions contain fish oil, which has anti-inflammatory properties and can reduce the duration of patients staying in critical condition.

The most promising is the usage of balanced fats, among which there is a 20% SMOFlipid available in Ukraine. For patients who require parenteral nutrition, fat emulsions are an integral part of it, and for critically ill patients fat emulsions containing fish oil are recommended. However, it is recommended to assess baseline triglycerides prior to administration. Thus, lipids provide the delivery of fatty acids that affect important body processes, including metabolism, immune response, blood clotting. Alternative fat emulsions can be a better source of energy, also showing antioxidant effects and less suppression of immune system.

**Key words:** intensive care, parenteral nutrition, fat emulsions, SMOFlipid, SMOFkabiven.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

**Сорокіна О.Ю.** – ідея написання, пошук та аналіз літератури, написання статті

**Матолінець Н.В.** – пошук та аналіз літератури, редагування

**Дубров С.О.** – аналіз літератури, редагування