

ЖИРОВЫЕ ЭМУЛЬСИИ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ В СОСТАВЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С. В. Ломидзе, И. В. Нехаев, А. В. Сытов, И. А. Климанов, Н. Б. Боровкова,
С. В. Ефименко, И. С. Коротков, А. А. Северин

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Third-Generation Fatty Emulsions as Part of Parenteral Feeding in Operated Cancer Patients

S. V. Lomidze, I. V. Nekhayev, A. V. Sytov, I. A. Klimanov, N. B. Borovkova,
S. V. Yefimenko, I. S. Korotkov, A. A. Severin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования. Изучить эффективность жировых эмульсий третьего поколения в составе парентерального питания больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, в сравнении с жировыми эмульсиями второго поколения. **Материал и методы.** Путем рандомизации методом конвертов сформировано две группы по 10 пациентов в каждой, радикально оперированных по поводу рака желудка в объеме гастрэктомии. В контрольной группе использовали парентеральное питание в следующем составе: «Липофундин МСТ/ЛСТ» 20% – 500 мл в сутки + «Нутрифлекс 48/150» (B. Braun) – 1000 мл в сутки (1744 ккал/сут). Пациенты исследуемой группы получали «Липоплюс» 20% – 500 мл в сутки + «Нутрифлекс 48/150» – 1000 мл в сутки (1745 ккал/сут). Парентеральное питание применяли с первых по пятые послеоперационные сутки. **Результаты.** Оценка нутритивного статуса выявила достоверное повышение концентрации общего белка и альбумина на 6-е послеоперационные сутки у пациентов контрольной и исследуемой групп. Отмечена адекватная утилизация парентерального питания в обеих группах. Назначение жировой эмульсии, как второго, так и третьего поколения сопровождалось достоверным повышением концентрации триглицеридов на 6-е сутки после операции, при этом различий между группами не выявлено. Получено достоверное уменьшение IL-4 на 6-е сутки после операции в обеих группах ($p < 0,05$). В группе больных, получавших липофундин МСТ/ЛСТ, концентрация IL-4 на 6-е сутки после операции оказалась достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в исследуемой группе. По окончании курса парентерального питания в исследуемой и контрольной группе зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение одного из основных провоспалительных цитокинов – IL-6. **Заключение.** В исследуемой группе противовоспалительная активность (IL-4) сыворотки крови больных выражена в большей степени, чем в контрольной группе, а провоспалительная активность (концентрация IL-6) снижается, что может подтверждать наличие нормализующего влияния жировых эмульсий третьего поколения со сбалансированным соотношением омега-3/омега-6 жирных кислот (1:2,7) на процессы системного воспаления и цитокиновый баланс с увеличением противовоспалительной и уменьшением провоспалительной активности по сравнению с жировыми эмульсиями второго поколения. **Ключевые слова:** жировые эмульсии третьего поколения, омега-3/омега-6 жирные кислоты, про- и противовоспалительные цитокины.

Objective: to study the efficacy of third- versus secondary-generation fatty emulsions as part of parenteral nutrition in patients operated on for gastric cancer. **Subjects and methods.** Envelope randomization was used to make up two groups, each comprising 10 patients, operated on for gastric cancer in the scope of gastrectomy. A control group received parenteral nutrition having the following components: Lipofundin MST/LST 20%, (500 ml daily) + Nutriflex 48/150 (B. Braun) (1000 ml daily, 1744 kcal/day). The study group patients were given Lipoplus 20% (500 ml daily) + Nutriflex 48/150 (1000 ml daily, 1745 kcal/day). Parenteral nutrition was used on postoperative days 1 to 5. **Results.** Nutritional status evaluation revealed a significant increase in the concentration of total protein and albumin in the control and study group patients on postoperative day 6. The use of both second- and third-generation fatty emulsions caused a significant increase in the concentration of triglycerides on day 6 after surgery; no differences were found between the groups. On day 6 following surgery, there was a significant decrease in IL-4 in both groups ($p < 0.05$). At the same time the Lipofundin MST/LST group showed a significantly lower concentration of IL-4 than did the study group ($p < 0.05$). After termination of a parenteral nutrition course, the study and control groups showed a significant decrease in one of the major pro-inflammatory cytokines – IL-6. **Conclusion.** In the study group, the serum anti-inflammatory activity of IL-4 was more evident than that in the control group and the proinflammatory activity (IL-6 concentration) decreased, which can support that as compared with the second-generation fatty emulsions, third-generation ones with a balanced omega-3 to omega-6 fatty acid ratio (1:2.7) had a normalizing effect on systemic inflammatory processes and cytokine balance with increased anti-inflammatory and reduced proinflammatory activities. **Key words:** third-generation fatty emulsions, omega-3/omega-6 fatty acids, pro- and anti-inflammatory cytokines.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Ломидзе Софья Валерьевна
E-mail: inekhaev@rambler.ru

Нарушения питательного статуса, характерные для онкологических больных, не вызывают сомнений. Использование сбалансированного парентерального питания позволяет улучшить результаты хирургического лечения подобных пациентов. В патогенезе большинства послеоперационных осложнений ведущую роль играет синдром системной воспалительной реакции и его проявления. Появление жировых эмульсий третьего поколения, сбалансированных в отношении омега-3 и омега-6 жирных кислот, призвано снизить выраженность процессов системного воспаления, прежде всего, за счет уменьшения содержания арахидоновой кислоты в составе липидов клеточных мембран [1].

Проведенное нами рандомизированное контролируемое клиническое исследование ставило целью изучить эффективность жировых эмульсий третьего поколения в составе парентерального питания больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, в сравнении с жировыми эмульсиями второго поколения.

Предметами оценки являлись: 1) частота развития послеоперационных осложнений и клинический исход лечения больных; 2) показатели нутритивного статуса; 3) концентрация про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов.

Материалы и методы

Жировая эмульсия второго поколения — препарат «Липофундин МСТ/ЛСТ» (В. Braun). Жировая эмульсия третьего поколения, с соотношением омега-3 жирных кислот к омега-6 жирным кислотам 1:2,7 — препарат «Липоплюс» (В. Braun).

В исследование включены 20 больных в возрасте от 18 до 65 лет, радикально оперированных по поводу рака желудка в объеме гастрэктомии. Критериями исключения являлись: исходная гипертриглицеридемия, коагулопатия, рефрактерный шок, метаболический ацидоз, ЦВД более 12 мм рт. ст., сахарный диабет, цирроз печени, ОПН, хроническая дыхательная недостаточность, мезентериальный тромбоз.

Путем рандомизации методом конвертов сформировано две группы, по 10 пациентов в каждой. В контрольной группе использовали парентеральное питание в следующем составе: «Липофундин МСТ/ЛСТ» 20% — 500 мл в сутки + «Нутрифлекс 48/150» (В. Braun) — 1000 мл в сутки (1744 ккал/сут). Пациенты исследуемой группы получали «Липоплюс» 20% — 500 мл в сутки + «Нутрифлекс 48/150» — 1000 мл в сутки (1745 ккал/сут). Парентеральное питание применяли с первых по пятые послеоперационные сутки включительно. В период с шестых по четырнадцатые сутки после операции больным на-

значали энтеральное питание по принятому в хирургической клинике режиму, при этом все пациенты получали не более 600 ккал/сут на 6–7-е сутки, 1000 ккал/сут на 8–10-е сутки и до 2000 ккал/сут с 11-х по 14-е сутки. В табл. 1 представлены основные сведения о больных, включенных в исследование.

Исходно в контрольной и исследуемой группах не выявлено различий по полу, возрасту, индексу и дефициту массы тела больных, скрининговым показателям питательного статуса.

Результаты и обсуждение

После проведенного хирургического лечения больные обеих групп оказались сопоставимы между собой: тяжесть состояния, оцененная в баллах по шкале АРАСНЕ II при поступлении в ОРИТ, достоверно не различалась и составляла $4,4 \pm 0,49$ в исследуемой группе против $4,6 \pm 0,63$ в контрольной. Через 48 часов после операции различий по шкале АРАСНЕ II между группами также не выявлено.

По результатам лечения не было установлено каких-либо различий между группами по длительности пребывания в ОРИТ и стационаре. У одного пациента исследуемой группы развилась нижнедолевая правосторонняя пневмония, в контрольной группе осложнений не отмечено. Расход антибактериальных препаратов и растворов гидроксиэтилкрахмала оказался сопоставим в обеих группах. Одному больному исследуемой группы, по условиям протокола, потребовалось введение 20% раствора альбумина в связи с развитием гипоальбуминемии ниже 25 г/л. Данные представлены в табл. 2.

Проведенная оценка нутритивного статуса продемонстрировала, что концентрации общего белка и альбумина достоверно повышаются уже к 6-м послеоперационным суткам и далее к 14-м суткам у пациентов контрольной и исследуемой групп. Индекс массы тела в обеих группах достоверно не изменялся и, при этом, не различался до (1 сут) и после назначения парентерального питания (6 сут).

На протяжении всего периода исследования энергопотребность больных составляла, в среднем, 2500 ккал/сутки, без существенных изменений в обеих группах. С первых по пятые послеоперационные сутки суточный калораж, в соответствии с дизайном протокола, составлял 1745 ккал/сутки: 1000 мл смеси «Нутрифлекс 48/150» (парентеральное питание по типу «все в

Таблица 1

Исходные данные	Характеристика больных	
	Значения показателей в группах	
	Липофундин МСТ/ЛСТ контрольная (n=10)	Липоплюс исследуемая (n=10)
Возраст	52,2±2,45	54,9±2,88
Пол, м/ж	7/3	8/2
Индекс массы тела, кг/м ²	24,24±1,30	25,11±1,54
Дефицит массы тела, %	6,02±3,2	5,96±3,21
Общий белок, г/л	68,74±2,94	68,34±2,58
Лимфоциты, тыс/мл	2,35±0,17	2,47±0,33
NRS 2002, балл	3,4±0,42	3,2±0,44
MUST, балл	3,1±0,34	2,8±0,38

Клинический исход лечения и послеоперационные осложнения

Исходные данные	Значения показателей в группах	
	Липофундин МСТ/ЛСТ контрольная	Липоплюс исследуемая
Лечение в ОРИТ, сутки	3,9±0,52	4,6±0,52
Послеоперационное лечение, сутки	15,6±1,00	13,6±1,11
Осложнения, б-ных	0	1
Летальность, %	0	0
Расход а/б препаратов (цефперазон/сульбактам), гр	17,2±4,04	16,8±3,2
Расход раствора ГЭК, мл	4350±394,7	3500±552,7
Расход 20% р-ра альбумина, мл	0	150±71,8

Нутритивный статус и биохимические показатели пациентов

Исходные данные	Значения показателей в группах	
	Липофундин МСТ/ЛСТ контрольная	Липоплюс исследуемая
Гемоглобин, г/дл		
1 сут	11,16±0,57	11,5±0,71
3 сут	10,02±0,31	10,8±0,54
6 сут	9,87±0,46	10,1±0,77
14 сут	10,63±0,41	10,85±0,61
Глюкоза, ммоль/л		
1 сут	7,56±0,71	7,33±0,51
3 сут	6,18±0,52	6,52±0,46
6 сут	5,76±0,32	6,2±0,53
14 сут	5,84±0,3	5,27±0,33
Общий белок, г/л		
1 сут	47,05±1,34*	45,33±2,21*
3 сут	57,17±4,01	55,75±1,88
6 сут	57,64±2,66*	59,4±3,24*
14 сут	63,4±1,86	61,05±2,89
Альбумин, г/л		
1 сут	29,27±0,89*	26,83±1,65*
3 сут	34,12±2,05	34,29±1,59
6 сут	34,41±2,42*	35±2*
14 сут	41,18±1,81	35,31±1,98
Мочевина, ммоль/л		
1 сут	4,5±0,39	5,28±0,49
3 сут	6,04±0,44	6,68±0,57
6 сут	5,65±0,32	5,23±0,44
14 сут	5,24±0,36	5,56±0,79
Билирубин, ммоль/л		
1 сут	15,19±5,01	12,42±1,68
3 сут	8,52±1,8	8,54±1,02
6 сут	9,51±2,37	10,5±1,45
14 сут	8,85±1,83	9,86±1,03
Триглицериды, ммоль/л		
1 сут	0,66±0,07*	0,77±0,08*
6 сут	1,91±0,11*	1,66±0,12*
Энергопотребность, ккал/сут		
1 сут	2603,2±204,27	3547,2±626,0
3 сут	2584,3±187,26	2540,4±283,38
6 сут	2414,2±225,25	2407,1±402,81
14 сут	2235,7±264,24	2719,1±300,53
Азотистый баланс, г/сут		
1 сут	-7,46±1,17	-11,06±2,82
3 сут	-7,31±1,04	-6,83±1,53
6 сут	-6,01±2,7	-6,11±2,07
14 сут	5,88±5,3	4,8±1,01
Индекс массы тела, кг/м ²		
1 сут	24,24±1,3	25,11±1,54
6 сут	22,99±1,1	23,89±1,29

Примечание. * — достоверность различий внутри группы.

одном»), содержащей 400 мл — 48 граммов аминокислот и 600 мл — 150 граммов глюкозы в сочетании с жировыми эмульсиями 2-го или 3-го поколений (по 500 мл 20% раствора). Несмотря на определенный дефицит, порядка 700 ккал/сут, существующий между энергопотребностью и реальным количеством калорий, получаемых в виде парентерального питания, не зарегистрировано нарастания отрицательных значений азотистого баланса и потери веса тела пациентов. Дальнейшее увеличение объема парентерального питания не проводилось из-за ограничений в суточном объеме инфузионной терапии, которая включала в себя также коллоидные и кристаллоидные растворы, необходимые для поддержания ОЦК, органной перфузии и должного коллоидно-осмотического давления крови [2].

Отмечена хорошая переносимость использованных в исследовании сред для парентерального питания. Аллергических или анафилактических реакций не было. Свидетельством адекватной утилизации парентерального питания являлись наблюдаемые нормальные физиологические концентрации глюкозы крови и билирубина. Следует отметить, что назначение жировой эмульсии как второго, так и третьего поколения сопровождалось достоверным ($p=0,001$) повышением концентрации триглицеридов на 6-е сутки после операции, при этом различий между группами не выявлено. Концентрацию триглицеридов определяли только до и после введения жировых эмульсий. Обобщенные результаты представлены в табл. 3.

Утверждение о существующем влиянии жировых эмульсий третьего поколения на развитие системной воспалительной реакции оценивали на основании определения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, а также, косвенно, иммуноглобулинов и количества лимфоцитов.

Полученные значения ИЛ-4 и ИЛ-6 не подчинялись нормальному закону распределения, поэтому в качестве первичной статистической обработки данных применя-

ли непараметрический T -критерий Вилкоксона. Исходно (1-е сутки после операции) концентрации ИЛ-4 между группами больных достоверно не различались ($T=15$, $p>0,05$). Получено достоверное уменьшение ИЛ-4 на 6-е сут после операции в обеих группах ($T=4$, $p<0,05$ в исследуемой и $T=7$, $p<0,05$ в контрольной группе). В группе больных, получавших липофундин МСТ/ЛСТ, концентрация ИЛ-4 на 6-е сут после операции оказалась достоверно меньше ($T=8$, $p<0,05$), чем в исследуемой группе. Таким образом, можно предполагать, что при применении омега-3 жирных кислот, входящих в состав липоплюс, противовоспалительная активность сыворотки снижается в меньшей степени. По окончании курса парентерального питания в исследуемой и контрольной группе зарегистрировано достоверное ($T=7$, $p<0,05$ и $T=6$, $p<0,05$, соответственно) снижение одного из основных провоспалительных цитокинов — ИЛ-6. До начала парентерального питания и после концентрации ИЛ-6 между группами достоверно не различались ($T=19$, $p>0,05$ и $T=12$, $p>0,05$, соответственно).

Итак, в исследуемой группе противовоспалительная активность (ИЛ-4) сыворотки крови больных выражена в большей степени, чем в контрольной группе, а провоспалительная активность (концентрация ИЛ-6) снижается. Создается впечатление о наличии регуляторной функции омега-3 жирных кислот в отношении баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Полученные значения других цитокинов и иммуноглобулинов подчинялись нормальному закону распределения и приведены в табл. 4.

Концентрация всех классов иммуноглобулинов не изменялась, оставаясь на низком уровне, за исключением достоверного увеличения на 6-е сут после операции концентрации иммуноглобулинов класса А в исследуемой группе.

И в контрольной, и в исследуемой группе отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов на 1–3-е сутки после операции (по сравнению с доопера-

Таблица 4

Цитокины и концентрация иммуноглобулинов

Показатель до и после назначения парентерального питания	Значения показателей в группах	
	Липофундин МСТ/ЛСТ контрольная	Липоплюс исследуемая
ИЛ-1, пкг/мл		
до	4,56±4,3	4,49±1,12
после	4,97±2,4	5,08±1,95
ТхВ2, пкг/мл		
до	15,75±3,83	22,43±3,17
после	27,71±10,33	21,39±5,01
IgA, мг/дл		
до	166,6±12,84	224,7±30,19
после	195,5±17,55*	244,2±9,15*
IgG, мг/дл		
до	722,4±24,24	780,6±54,7
после	663,1±56,63	745,5±44,61
IgM, мг/дл		
до	51,77±9,33	41,74±6,26
после	66,4±12,95	64,53±12,44

Примечание. * — достоверность различий между концентрацией до начала и после окончания курса жировых эмульсий.

ционным) с последующим восстановлением на 7–14-е сутки. Достоверных различий между группами не выявлено. Динамика содержания лимфоцитов в периферической крови больных представлена на рисунке.

В результате проведенного исследования получены доказательства высокого протеинсберегающего эффекта жировых эмульсий, как второго, так и третьего поколения. В обеих группах больных удалось достигнуть достоверного повышения концентраций общего белка и альбумина до нормальных значений к окончанию исследования. Подобные результаты получены в группах больных, перенесших большой объем оперативного вмешательства — гастрэктомию с лимфодиссекцией D2, имеющих противопоказания к назначению энтерального питания в раннем послеоперационном периоде, а также невозможность адекватно усваивать энтеральное питание в дальнейшем в силу особенностей операции на ЖКТ. В течение всего периода исследования азотистый баланс в обеих группах достоверно не изменялся, имея явную тенденцию к достижению положительных значений, а концентрация мочевины находилась в пределах нормальных физиологических величин.

Течение послеоперационного периода практически не сопровождалось развитием осложнений, не потребовалось дополнительного назначения антибактериальных препаратов (кроме курса стандартной для этой категории больных антибактериальной терапии).

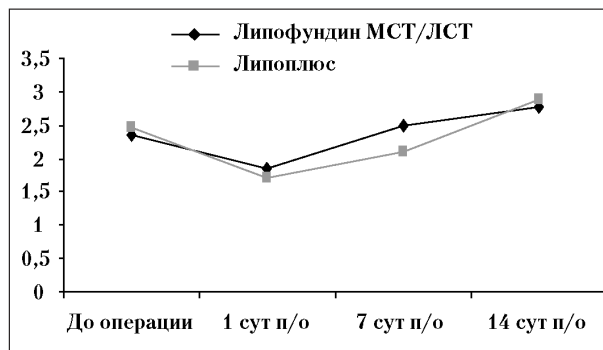
Довольно распространенное среди клиницистов мнение о плохой переносимости парентерального питания не подтвердилось: не отмечено нарушений центральной гемодинамики (в том числе легочной гипертензии) или снижения коэффициента оксигенации, развития коагулопатии или гипергликемии, повышения концентрации билирубина или активности трансаминаз, аллергических или анафилактических реакций.

Средние значения концентрации триглицеридов после курса парентерального питания не превышали пределов нормальных значений, и не различались в обеих группах. Полученные данные являются подтверждением факта высокой утилизации жировых эмульсий и отсутствии жировой перегрузки на фоне применения жировых эмульсий второго и, прежде всего, третьего поколения.

Гипотеза об имеющимся влиянии жировых эмульсий на системную воспалительную реакцию [3], развивающуюся в результате хирургической тканевой травмы, отразилась в нашем исследовании в виде следующих фактов. Противовоспалительная активность сыворотки крови у больных, получавших жировые

Литература

1. Лейдерман И. Н., Гурш А. О. Жировые эмульсии в парентеральном питании. СПб.: Сервис-Принт; 2008.
2. Гельфанд Б. Р. (ред.). Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
3. Wichmann M. W., Thul P., Czarnetzki H. D. et al. 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 (3): 700–706.



Абсолютное количество лимфоцитов.

эмульсии третьего поколения достоверно больше, чем у больных, которым назначали жировые эмульсии второго поколения, при этом провоспалительная активность достоверно уменьшается у тех и других одинаково. Следствием подобных эффектов может являться уменьшение органных повреждений в раннем послеоперационном периоде [4]. Для оперативных вмешательств большого объема характерно снижение концентрации иммуноглобулинов всех классов. У больных исследуемой группы выявлено достоверное увеличение концентрации иммуноглобулина А по окончании исследования, в контрольной группе не получено достоверных изменений в отношении содержания иммуноглобулинов.

Выводы

1. Жировые эмульсии второго и третьего поколений, используемые в составе парентерального питания оперированных больных, обладают высоким протеинсберегающим эффектом, клинически эффективны и безопасны.
2. Жировые эмульсии третьего поколения адекватно утилизируются в организме при своем применении, свидетельством чего является нормальная концентрация триглицеридов сыворотки крови по окончании курса парентерального питания.
3. Жировые эмульсии третьего поколения со сбалансированным соотношением омега-3/омега-6 жирных кислот (1:2,7) оказывают нормализующее влияние на процессы системного воспаления и цитокиновый баланс с увеличением противовоспалительной активности по сравнению с жировыми эмульсиями второго поколения и уменьшением провоспалительной активности. Факт сопутствующего повышения концентрации иммуноглобулина А требует дальнейшего изучения.

Поступила 12.02.10