

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии

А.Е. Шестопалов^{1, 2}, А.В. Яковлева¹, О.Б. Лукьянец¹, М.В. Петрова^{1, 3}¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Благодаря современному уровню развития медицины всё больше пациентов выживает после тяжёлых острых заболеваний. Однако при этом часть пациентов остаётся зависимой от систем жизнеобеспечения. Поэтому хроническое критическое состояние является актуальной проблемой пациентов отделения интенсивной терапии. Основой данного синдрома является дезадаптивная реакция на длительно существующие стрессовые факторы. В данном обзоре рассмотрены основные патофизиологические механизмы хронического критического состояния, а также развивающиеся вследствие этого метаболические нарушения. Проведен литературный поиск в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, а также российской библиографической системе РИНЦ. Интервал охвата — последние 20 лет. Акценты сделаны на системной воспалительной реакции, реакции гиперметаболизма-гиперкатаболизма, нарушениях углеводного, белкового и жирового обмена, развитии вторичной саркопении. В заключение также рассмотрены объём метаболического контроля и интенсивная нутритивно-метаболическая поддержка, являющаяся важной составляющей комплексного подхода к терапии хронического критического состояния.

Ключевые слова: хроническое критическое состояние; повреждение головного мозга; метаболизм; саркопения; нутритивная поддержка.

Как цитировать

Шестопалов А.Е., Яковлева А.В., Лукьянец О.Б., Петрова М.В. Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 38–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness

Aleksandr E. Shestopalov^{1, 2}, Alexandra V. Yakovleva¹, Oleg B. Lukyanets¹, Marina V. Petrova^{1, 3}

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Due to modern advances in medicine, more and more patients survive after severe acute diseases. However, some such patients remain dependent on life-support systems. Therefore, a chronic critical condition is an urgent problem for patients in the intensive care unit. The main syndrome of this complex is maladaptive responses to long-term existing stress factors. This review examines the main pathophysiological mechanisms of chronic critical illness, as well as the resulting metabolic disorders. A literature search was conducted in the English-language databases of medical and biological publications PubMed and Scopus, as well as the Russian bibliographic system RSCI. The coverage interval was the last 20 years. Emphasis was placed on the systemic inflammatory reaction; the reaction of hypermetabolism-hypercatabolism; disorders of carbohydrate, protein, and fat metabolism; and the development of secondary sarcopenia. In conclusion, the volume of metabolic control and intensive nutritional and metabolic support, which are critical components of a comprehensive approach to the treatment of chronic critical illness, are key considerations considered.

Keywords: chronic critical illness; brain damage; metabolism; sarcopenia; nutritional support.

To cite this article

Shestopalov AE, Yakovleva AV, Lukyanets OB, Petrova MV. Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):38–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105625>

Received: 29.03.2022

Accepted: 19.05.2022

Published: 23.05.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 1985 г. К. Girard и Т.А. Raffin впервые описали особенности больных, длительно находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и ввели термин «хронические критические больные» (chronically critically ill) [1]. В последующем разными авторами были введены термины prolonged critical illness, protracted critical illness, которые означали длительное или продлённое критическое состояние (G. Van den Berghe и соавт., 1998) [2, 3]. Из общего числа пациентов ОРИТ от 6 до 10% составляют больные с синдромом хронического критического состояния (ХКС). Следует отметить, что доля данной категории больных в ОРИТ за последние годы имеет тенденцию к увеличению [2–5].

Строгие определения хронического критического заболевания различаются. Одно из них — требование искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в течение 21 дня или более [6]. По оценкам, у 5–10% пациентов, которым требуется ИВЛ как часть их начального заболевания, в дальнейшем разовьётся хроническое критическое заболевание. Более чем у трети пациентов после сепсиса и в частности после абдоминального сепсиса развивается ХКС [7, 8], а по данным канадских авторов, это состояние развивается у каждого шестого пациента интенсивной терапии [9]. Общая распространённость оценивается в 34,4 случая на 100 000 населения, а по данным японских авторов, достигает 42,0 случая на 100 000 населения (при этом данный показатель неуклонно увеличивается с возрастом, достигая 109,6 случая на 100 000 населения в возрасте старше 85 лет) [10].

Для оценки физических методик нами проведён литературный поиск в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, библиографической и реферативной базе данных Scopus, а также российской библиографической системе РИНЦ. Интервал охвата — последние 20 лет.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

В настоящее время понятие ХКС описывает пациентов ОРИТ, переживших критическое состояние и нуждающихся в длительном проведении интенсивной терапии — замещении или поддержании жизненных функций.

ХКС представляет следующую совокупность особых нарушений гомеостаза и метаболизма:

- длительная интенсивная терапия с зависимостью от ИВЛ и выполнение трахеостомии;
- развитие нутритивно-метаболической недостаточности по типу квашиоркора (недоедание, катаболизм белков, гипоальбуминемия и анасарка, гипергликемия, вызванная стрессом, гиперрезорбция костей и дефицит витамина D);

- иммунная дисфункция с повышенной восприимчивостью к инфекциям;
- нарушение функции нейроэндокринных осей (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система и гипоталамо-гипофизарно-гонадотропная система);
- критическая полинейропатия и миопатия с сопутствующим истощением тяжелой степени;
- развитие пролежней и нарушение заживления ран из-за недостаточности питания, длительной гиподинамии и недержания мочи;
- нейрокогнитивная дисфункция, включая кому, делирий и депрессию.

Эти проявления являются результатом метаболических нарушений, характерных не только для ХКС, но и общей популяции пациентов ОРИТ, в том числе острых критических состояний.

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся патофизиологии ХКС, до настоящего времени единого представления о них не сложилось. Тем не менее в основе лежат прежде всего метаболические нарушения. В основе патофизиологии синдрома ХКС рассматриваются и сдвиги в функции аденогипофиза: изменение секреции тиреотропина и пролактина — снижение уровня тиреоидных гормонов. Существует теория аллостаза, в качестве основного механизма предполагаются нейроэндокринные изменения, патогенетические сдвиги в обмене витамина D и метаболизма костной ткани; патология, сопряженная с индукцией системной воспалительной реакции; изменения в балансе про- и противовоспалительных медиаторов с негативными эффектами в виде церебральной дисфункции, мышечной слабости, нутритивной недостаточности.

Метаболическую цепочку при ХКС можно рассмотреть как последовательное развитие в ответ на агрессию следующих реакций: аллостаз (гомеостаз) — в ответ на агрессию происходит выброс провоспалительных цитокинов, промежуточный метаболизм — биохимический распад молекул глюкозы и липидов, сопровождающийся выработкой энергии в виде молекул аденозинтрифосфата, нарушение всех видов обмена — ХКС.

Признаки ХКС:

- 1) питательная недостаточность (снижение клеточной массы, кахексия);
- 2) остеопороз, дефицит витамина D;
- 3) гипергликемия;
- 4) нейроэндокринные нарушения;
- 5) полинейропатия, миопатия;
- 6) пролежни, медленное заживление ран;
- 7) инфекционные осложнения;
- 8) органная/полиорганная недостаточность;
- 9) депрессия;
- 10) ИВЛ, трахеостома.

По современным представлениям ведущую роль в формировании критического состояния, всей цепи характерных патофизиологических реакций, в том числе

и полиорганной недостаточности, играет системная воспалительная реакция.

Ответ организма на стресс включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем, сопровождающуюся повышенной секрецией гормонов надпочечника, и состоит из воспаления и активации иммунной системы. Выброс в системный кровоток большого количества различных гормонов оказывает прямое влияние на функциональное состояние органов и систем, основные метаболические процессы [11].

Наряду с нарушениями нейроэндокринной регуляции в формировании системной воспалительной реакции определяющую роль играет повышенный синтез цитокинов. В последнее время многие исследователи выделяют особый определенный эндотип, который чаще всего приводит к развитию ХКС. Данный эндотип характеризуется ранней гипервоспалительной реакцией с персистирующим воспалением и иммуносупрессией [12]. Имеются явные отличия в маркерах воспаления, окислительного стресса, метаболизма аминокислот и изменений в микробиоме кишечника [13]. Такие пациенты имеют более высокий уровень биомаркеров воспаления (интерлейкины-6, -8; белок, индуцированный гамма-интерфероном; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), иммуносупрессии (интерлейкин-10, растворимый лиганд запрограммированной клеточной смерти-1), стрессового метаболизма (С-реактивный белок, глюкагоноподобный пептид-1) и ангиогенеза (ангиопоэтин-2, фактор роста эндотелия сосудов, фактор стромальных клеток-1) [14–16].

Хотя синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (Post Intensive Care Syndrome, PICS) не является специфичным и наблюдается при ряде состояний, включая сепсис, травму, распространённый онкологический процесс и хронические воспалительные заболевания, большинство авторов поддерживают идею главенствующей роли данного синдрома в развитии ХКС. Так, например, в обзоре 2012 г. Центр исследования сепсиса и критических заболеваний Университета Флориды определил его как клинический эндотип, лежащий в основе фенотипа ХКС [17]. PICS представляет собой общий уникальный иммунологический эндотип, обусловленный постоянным высвобождением эндогенных аларминов, образующихся либо из микробных продуктов, либо из поврежденных в результате клеточного стресса тканей [7, 17]. Считается, что алармины также хронически высвобождаются в результате продолжающегося окислительного и митохондриального повреждения в почках, лёгких и кишечнике пациентов с ХКС, способствуя продолжению слабовыраженного воспаления после сепсиса [18, 19].

Также важно отметить, что эндотип PICS дает представление о нарушении регуляции иммунитета и дисфункциональной экстренной миелопоэтической реакции, наблюдаемой у пациентов с ХКС после сепсиса [17]. Острая инфекция инициирует мобилизацию зрелых миелоидных клеток, что приводит к истощению запасов костного

мозга и последующему высвобождению более незрелых популяций. Однако при стойкой слабой передаче сигналов, наблюдаемой при хронических воспалительных состояниях, таких как поздний сепсис или злокачественное новообразование, наблюдается сдвиг в сторону мобилизации и патологической активации незрелых миелоидных популяций. Длительное течение подобного процесса способствует распространению персистирующего воспаления и ослабляет адаптивный иммунный ответ посредством подавления Т-клеток [19]. Транскриптомные паттерны у выживших после сепсиса выявляют продолжающуюся иммунную дискразию на уровне транскриптома лейкоцитов крови, согласующуюся с персистирующим воспалением и иммуносупрессией [20]. Также в течении сепсиса прогностическим фактором может служить соотношение «нейтрофилы — лимфоциты». По данным W. Linling и соавт., уже на седьмой день острого процесса высокое количество нейтрофилов на фоне прогрессивного снижения числа лимфоцитов коррелирует с развитием ХКС в исходе септического процесса [21].

Постагрессивная реакция организма, включающая нейроэндокринные сдвиги и патологическую активность медиаторов воспаления, обуславливает нарушения макро- и микроциркуляции, гемодинамики, всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного), активации коагуляционных систем. Постагрессивные нарушения метаболизма объединяют в единый синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма [19]. Этот синдром — неспецифическая системная ответная реакция организма на повреждения различной этиологии, характеризующаяся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм — катаболизм», резким увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, ростом реальной энергопотребности и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к обычным нутриентам. Поэтому несмотря на раннее адекватное научно обоснованное питание в ОРИТ, у пациентов в ХКС наблюдаются стойкое воспаление и иммуносупрессия, а имеющиеся концепции нутритивной поддержки могут улучшить лишь краткосрочные результаты [22]. Основными показателями метаболизма, свидетельствующими о наличии у пациента ХКС, являются нарушения белкового обмена (гипоальбуминемия, гипопроотеинемия и снижение уровня трансферрина), нарушения ионного обмена (снижение концентрации магния и железа), развивающиеся вследствие продолжающихся процессов гиперметаболизма-гиперкатаболизма с момента первичного повреждения [23]. При этом характерным нутритивным признаком ХКС является развивающаяся в исходе PICS общая устойчивость к анаболическому эффекту пищевых добавок. В конечном счете мы имеем дело с нисходящей фенотипической спиралью, для которой характерны прогрессирующее кахексии и мышечной слабости, снижение способности к реабилитации, а также стойкий катаболизм на фоне вялотекущего

воспаления с неспособностью вернуться к нормальному гомеостазу и повышенные расходы энергии [24].

В основе нарушений белкового обмена при ХКС лежит нарушение внутриорганной циркуляции кислот. При этом ведущую роль играют взаимодействия «скелетная мускулатура — печень» и «мускулатура — кишечник». Из-за распада белка скелетной мускулатуры поддерживается отрицательный азотистый баланс, что клинически проявляется прогрессирующей потерей массы тела, а в результате снижения концентрации белков в крови (в частности, альбумина) может нарастать отёчный синдром. Во время септических состояний скорость распада и выделения аминокислот из скелетной мышцы может в 3–5 раз превышать нормальные значения. При этом увеличение уровня мочевины и, как следствие, возрастающая потеря азота обусловлены компенсаторным повышением печеночной дезаминации [19, 25].

Таким образом, при развитии постагрессивной реакции формируется аминокислотный шунт «мышца — печень» [26]. Повышение белкового метаболизма в скелетной мускулатуре (в частности, выброс аланина) приводит к усилению синтеза белков острой фазы и глюконеогенеза в печени. Кроме того, при катаболизме мышечной, а также лёгочной ткани повышается концентрация глутамина. Поступление этой молекулы в печень приводит к активации системы купферовских клеток и продукции цитокинов [27].

Кроме перечисленного, углеродный каркас глутамина служит главным источником энергии для быстроделющихся клеток, таких как кишечная слизистая, альвеолоциты, делящиеся лимфоциты. Глутамин служит главным переносчиком азота из скелетной мускулатуры во внутренние органы [28]. Основным местом метаболизма глутамина является желудочно-кишечный тракт, в котором ассимилируется до 30% циркулирующего глутамина. Дефицит глутамина в критических состояниях ведёт к разрушению кишечного барьера [29].

Таким образом, гиперметаболизм у пациентов при стрессе, обусловленном повреждением или инфекцией, связан с увеличением мышечного протеолиза, повышенным образованием мочевины в печени, увеличением продукции глюкозы и мобилизации жира. У пациентов с травмой и сепсисом обнаруживается увеличивающаяся скорость катаболизма белка с более умеренным увеличением синтеза острофазных белков, при этом сохраняется отрицательный баланс азота. Внутривенные инфузии достаточного количества аминокислот частично увеличивают скорость белкового синтеза, но степень катаболизма белка, как было отмечено выше, оказывается нечувствительной к парентеральному питанию.

Диагностика синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма на сегодняшний день может проводиться с помощью ряда клинических, функциональных, биохимических параметров. Однако большинство из них не являются рутинными и широко не используются в клинической

практике. Наиболее часто для оценки истинных потерь белка применяются показатели экскреции азота с мочой и азотистого баланса.

Потери азота с мочой менее 5 г в сутки соответствуют незначительной выраженности реакций белкового катаболизма. Экскреция от 5 до 10 г характерна для больных с умеренно выраженным катаболизмом. Тяжелая катаболическая реакция характеризуется потерями азота с мочой более 10 г в сутки, что соответствует потере более 62 г белка. В качестве полезного биомаркера белкового метаболизма, используемого в диагностических и прогностических целях у пациентов ОРПТ, J. Khan и соавт. предлагают измерение 24-часовой экскреции креатинина с мочой [30].

Нарушение метаболизма липидов

На фоне изменения гормонального статуса во время тяжелого стресса происходит мобилизация запасов триглицеридов. В данном процессе участвуют как катехоламины, так и провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 [31]. Однако выброс жирных кислот чаще всего превышает энергопотребности больного. Свободные жирные кислоты ретерифицируются в триглицериды (ТГ) в печени, что может привести к стеатозу, и преобразуются в липопротеины очень низкой плотности. Тем не менее в критических состояниях выведение ТГ из печени также повышается. Поэтому в ряде случаев (например, после травм или обширных операций) концентрация ТГ в плазме крови может оставаться в пределах нормы или даже быть чуть снижена. В других ситуациях (например, при сепсисе) за счет высокого действия цитокинов и развивающейся инсулинорезистентности механизм выведения ТГ тормозится, и в биохимическом анализе крови мы видим значительное превышение данного показателя. Плазменные концентрации холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности также снижаются при стрессе. Таким образом, повышение концентрации липопротеинов очень низкой плотности может отчасти выполнять роль защитного механизма [5, 32].

Основные цитокины, участвующие в изменениях метаболизма в ответ на повреждение тканей, — это ФНО- α и интерлейкин-1, -3 и -6. ФНО- α оказывает серьезное влияние на развитие анорексии и потерю жировой ткани. Введение ФНО- α индуцирует у лабораторных животных кахексию с анорексией и истощение адипозной ткани. Этот цитокин также вовлечен в возникновение инсулинорезистентности путем подавления фосфоорилазы рецепторов [33]. Интерлейкин-1 имеет такой же механизм действия, что и ФНО- α , который проявляется подавлением активности липопротеинлипазы и увеличением внутриклеточного липолиза. Интерлейкин-6 является важным модулятором метаболизма человека и способен стимулировать липолиз и окисление жиров, не вызывая гипертриглицеридемии.

Изменения в метаболизме липидов, вызванные травмой, являются результатом сложных взаимодействий, включающих центральную нервную систему, гормоны, воспалительные медиаторы и периферические гормоны. Только недавно было показано, что рецепторы адипозной ткани играют важную роль в интенсивном липолизе, наблюдаемом при метаболическом ответе на стресс. Стимуляция этих рецепторов увеличивает концентрации циклического аденозинмонофосфата, что, в свою очередь, стимулирует активность гормоночувствительной липазы.

Из-за сниженного потребления жиров и изменений в липидном метаболизме, часто наблюдаемом в стрессовых ситуациях, коррекцию нарушений липидного обмена у пациентов в критических состояниях необходимо проводить с помощью соответствующей нутритивной терапии [1, 34].

Нарушение обмена углеводов

Основными механизмами, влияющими на метаболизм углеводов, являются, с одной стороны, альфа-адренергическая супрессия, развивающаяся в результате выделения инсулина в острой шоковой фазе, а с другой — развитие инсулинорезистентности в последующем периоде.

Во время острофазной работы адреналина, норадреналина и кортизола не наблюдается патологического рефрактерного глюконеогенеза. Аминокислоты вследствие прогрессирования мышечного протеолиза (цикла «аланин — глюкозо-6-фосфат») мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы и медиаторов системного повреждения [35]. Отмечается увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, серин и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию глюкозы гепатоцитами, синтез инсулина не увеличивается, что и приводит к возникновению спонтанной гипергликемии [36].

При развитии ХКС развивается рефрактерный глюконеогенез или же инсулинорезистентность. Главной причиной этого является иммобилизация пациента, при которой мышечная ткань в отсутствие физической нагрузки не увеличивает ассимиляцию глюкозы, тем самым сохраняя повышенный уровень глюкозы [37].

Тем не менее снижение инсулиностимулированного глюкозного потребления в скелетных мышцах и жировой ткани компенсируется резким повышением общего потребления глюкозы, при этом основной реципиент глюкозы — мононуклеарная фагоцитарная система печени, селезенки и подвздошной кишки. В целом возросшее периферическое потребление глюкозы при критических состояниях снижает роль повышенной выработки глюкозы в печени, на которую не влияет экзогенная глюкоза.

В обычном состоянии процессы глюконеогенеза и гликогенолиза — компоненты синтеза глюкозы в печени — замедляются под действием инсулина. Повышенный сывороточный уровень инсулина в комбинации с ослабленным периферическим потреблением глюкозы и её повышенным производством в печени вызывают при критических состояниях инсулиновую резистентность [38].

Во многих исследованиях [39–41] было показано, что вне зависимости от начального источника стресса, будь то сепсис, ожоговая травма и пр., высокие фармакологические дозы инсулина помогают преодолеть инсулинорезистентность, а также восстановить и другие звенья обмена.

Инсулинотерапия в этих условиях не только снижает белковый катаболизм, но также способствует поддержанию нормального уровня глюкозы в крови, снижает липолиз, улучшает сердечную функцию при сердечной недостаточности, улучшает экскрецию из организма соли и жидкости и, как было показано, улучшает результаты лечения при критических состояниях.

Инсулинотерапия для поддержания нормального уровня глюкозы в крови, как было установлено, является существенной частью лечения пациента в критическом состоянии.

Следует отметить, что при переходе из острой фазы критического состояния в ХКС больной обычно проходит этап, определяемый как длительное острое критическое заболевание (Prolonged Acute Critical Illness, PACI). При длительном течении острого критического состояния нарастает аллостатическая нагрузка, и воспаление не удается снизить даже при отсутствии начальной агрессии. Признаки PACI можно распознать примерно через 3–10 дней после острого состояния, и они отражают резкое изменение функций нейроэндокринной системы. В то время как острое состояние характеризуется усиленным нейроэндокринным возбуждением, PACI отличается снижением активности гипоталамуса и передней доли гипофиза. Гормональные рефлексы продемонстрированы при комбинированном тестировании гипоталамо-гипофизарной стимуляции. Гиперкортизолизм сохраняется, несмотря на низкие уровни АКТГ, благодаря прямой гуморальной стимуляции надпочечников (например, через эндотелин-1). Снижаются уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1. Уровни ТТГ, Т4 и Т3 снижены, что согласуется с синдромом нетиреоидного заболевания, которое до недавнего времени считали формой центрального гипотиреоза с высоким риском проведения специфической терапии. Гипогонадотропный гипогонадизм также относится к особенностям PACI, который может еще больше усилить катаболизм и плохое удержание азота.

Таким образом, организм не переносит аллостатическую перегрузку, что приводит к развитию фенотипа стойкой органной дисфункции, катаболизма, инсулинорезистентности.

САРКОПЕНИЯ В КОНЦЕПЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Термин «саркопения» впервые был предложен в 1997 г. для обозначения феномена потери мышечной массы с возрастом [42]. Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма предложила определять саркопению при снижении мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и этнической принадлежности. В настоящее время саркопения описывается как синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных последствий, таких как физическая нетрудоспособность, плохое качество жизни и смерть [43].

Выделяют следующие стадии саркопении [44]:

- первая (преахексия) — снижение мышечной массы;
- вторая — снижение мышечной массы и мышечной силы или функциональных возможностей;
- третья (тяжелая форма) — снижение всех трех параметров.

На сегодняшний день силу мышц оценивают при выполнении теста на силу сжатия динамометра, подъёма со стула или из положения приседания и при определении пикового респираторного объёма (межрёберные мышцы). Однако данные методы зачастую невозможно применить для пациентов в силу тяжести ХКС, низкого уровня сознания, а также когнитивных нарушений.

Большое клиническое и научное значение имеет определение количества мышечной массы. Согласно документу EWGSOP (European working group on sarcopenia in older people), для оценки мышечной массы человека возможно использовать следующие методы: антропометрия, определение общего содержания калия в организме, компьютерная томография, магнитная резонансная томография, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансометрия [43, 45].

Масса скелетной мускулатуры начинает уменьшаться у здоровых женщин и мужчин примерно в возрасте 45 лет [46, 47] с увеличением функциональных нарушений и инвалидности, возникающих позже, и при первичной саркопении, возникающей у некоторых пациентов с возрастом [47]. Однако, как показано в работе исследователей J. Khan и соавт., саркопения у тяжелобольных может развиваться в течение короткого срока — от двух до четырёх месяцев [30]. При этом авторы отмечают, что быстрая потеря мышечной массы является вторичной по отношению к иммобилизации. С одной стороны, отсутствие мышечной нагрузки приводит к потере мышечной массы из-за отсутствия синтеза белка и нормального его расщепления. Однако в катаболизм белка вносят свой вклад продолжающийся сепсис с некротизирующей миопатией, периоды недоедания (часто для проведения процедур)

и инсулинорезистентность, которая частично связана с меньшим потреблением глюкозы мышцами. При этом на фоне истощения и вновь приобретённой вторичной саркопении более вероятно возникновение внутрибольничных инфекций [48], что вызывает порочный круг.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Традиционно при лечении пациентов в ХКС все усилия были сосредоточены на респираторной поддержке и отлучении от ИВЛ. В настоящее время ведущей парадигмой является системный взгляд на ХКС с особым вниманием к коррекции метаболических нарушений и нутритивной поддержке [49], важными аспектами качественного обеспечения которой являются диагностика и мониторинг нутритивного статуса и метаболизма. Необходимо оценивать питательный статус больного с применением современных методов: биоимпедансометрия (состав тела), индекс массы тела, антропометрические измерения, определение потребности в энергии с помощью метода непрямой калориметрии. Важен мониторинг ряда клинико-биохимических исследований: общий белок, альбумины, трансферрин, печёночные пробы. Для выбора метода нутритивной поддержки и пути его реализации огромное значение имеет определение функционального состояния желудочно-кишечного тракта: парентеральное, энтеральное или смешанное питание.

Для успешного ведения таких пациентов, получения максимальной пользы и предотвращения ятрогенных осложнений следует соблюдать технологию питания. Также необходимо регулярно контролировать массу тела с пониманием того, что её колебания часто могут быть вызваны наличием отёков или применением мочегонных средств и не зависеть от изменений тощей массы тела. Аналогично нужно дифференцированно подходить к оценке уровня сывороточного альбумина и преальбумина. Следует понимать, что они могут не напрямую отражать статус питания. Часто развивающаяся гипофосфатемия указывает на синдром возобновления питания и (или) дефицит витамина D. Фосфат должен восполняться в любом случае — энтерально или парентерально. При подозрении на синдром возобновления питания следует начинать постепенное введение пищевых субстратов. При этом общую калорийность вводимых питательных смесей необходимо снизить (начиная с 10 ккал/кг/сут), увеличив процентное содержание углеводов (50–60%). Витамин D следует назначать во всех случаях гипофосфатемии из-за высокой распространённости дефицита витамина D среди всех больных, находящихся в ХКС. Однако при применении дополнительных минеральных и витаминных комплексов особое внимание следует уделять признакам гипералиментации [49–52].

Чтобы оптимизировать потребление белка, следует регулярно контролировать уровень мочевины. Клинически значимым считается повышение уровня азота мочевины

(70 мг/дл) или аммиака (70 г/дл). В тактике врача выявление данных показателей, особенно с тенденцией к увеличению, должно немедленно корректироваться снижением потребляемого белка и (или) увеличением гидратации. Для избегания недостатка белка в питании следует периодически определять азотистый баланс.

Функциональные пробы печени следует контролировать на холестаза или трансаминазы.

Особое значение имеет контроль гипергликемии. Многочисленными исследованиями убедительно доказано прямое негативное влияние гипергликемии на результаты лечения данной категории больных. Современный протокол включает [50–52]:

- наличие пакета с 10% декстрозой у постели пациента для предотвращения гипогликемии;
- непрерывное обучение медсестер важности строгого контроля гликемии, действия инсулина и распознавания значительной гипо- или гипергликемии с соответствующими корректирующими действиями;
- применение кратких дневных протоколов интенсивной инсулинотерапии при возникновении тяжелой гипергликемии;
- принятие во внимание феномена глюкотоксичности: когда соответствующее повышающее титрование инсулина не влияет на гипергликемию, уровень глюкозы в крови управляется одновременным снижением углеводов энтерального/парентерального питания и увеличением инсулина.

При использовании энтерального питания следует оценивать переносимость смесей для такого питания, включая метеоризм, боль, рвоту и диарею.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХКС — это состояние аллостатической перегрузки. Если в остром состоянии реакция организма на стресс является естественной, адаптивной, то при ХКС становится дезадаптивной. ХКС представляет собой целый патофизиологический комплекс — синдром, в который входят не только зависимость от аппарата ИВЛ, но и системная воспалительная реакция, полиорганная недостаточность, вторичная саркопения, синдром

гиперметаболизма-гиперкатаболизма, белково-энергетическая недостаточность. Для полноценной коррекции этих метаболических нарушений, наряду с терапией основного заболевания, инфекционных процессов, необходимо проведение интенсивной метаболической поддержки, которая включает в себя адекватное субстратное и энергетическое обеспечение, дополнительное введение глутамина, применение микронутриентов и витаминных комплексов, строго контролируемый водно-электролитный баланс, строгий гликемический контроль.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Е. Шестопалов, А.В. Яковлева — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; О.Б. Лукьянец — поисково-аналитическая работа; М.В. Петрова — редактирование текста статьи, общее руководство.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.E. Shestopalov, A.V. Yakovleva — search and analytical work, writing the article; O.B. Lukyanets — search and analytical work; M.V. Petrova — editing the article, general guidance. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? // *Respir Care*. 1985. Vol. 30, N 5. P. 339–347.
2. Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 83, N 6. P. 1827–1834. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763
3. Van den Berghe G., Wouters P., Carlsson L., et al. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormonesecretagogues and thyrotropin-releasing hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 83, N 9. P. 3062–3070. doi: 10.1210/jcem.83.9.5120
4. Carson S.S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736
5. Maguire J.M., Carson S.S. Strategies to combat chronic critical illness // *Curr Opin Crit Care*. 2013. Vol. 19, N 5. P. 480–487. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d65e
6. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRS consensus conference // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937

7. Fenner B.P., Darden D.B., Kelly L.S., et al. Immunological Endotyping of Chronic Critical Illness After Severe Sepsis // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 7. P. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694
8. Cox M.C., Brakenridge S.C., Stortz J.A., et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes // *Am J Surg*. 2020. Vol. 220, N 6. P. 1467–1474. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016
9. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Iwashyna T.J., et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, N 12. P. 2134–2144. doi: 10.1007/s00134-018-5440-1
10. Ohbe H., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study // *Crit Care Med*. 2020. Vol. 49, N 1. P. 70–78. doi: 10.1097/CCM.0000000000004723
11. Зингеренко В.Б. Современные представления о нарушении обмена веществ у больных, находящихся в критических состояниях // *Вопросы питания*. 2008. Т. 77, № 4. С. 26–32.
12. Brakenridge S.C., Wang Z., Cox M., et al. Distinct immunologic endotypes are associated with clinical trajectory after severe blunt trauma and hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, N 2. P. 257–267. doi: 10.1097/TA.0000000000003029
13. Horn D.L., Bettcher L.F., Navarro S.L., et al. Persistent metabolomic alterations characterize chronic critical illness after severe trauma // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 35–45. doi: 10.1097/TA.0000000000002952
14. Darden D.B., Brakenridge S.C., Efron P.A., et al. Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI) After Surgical Sepsis // *Ann Surg*. 2021. Vol. 274, N 4. P. 664–673. doi: 10.1097/SLA.0000000000005067
15. Marchioni A., Tonelli R., Sdanganelli A., et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting // *Pulmonology*. 2020. Vol. 26, N 3. P. 151–158. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006
16. Brakenridge S.C., Moore F.A., Mercier N.R., et al. Persistently elevated glucagon-like peptide-1 levels among critically ill surgical patients after sepsis and development of chronic critical illness and dismal long-term outcomes // *J Am Coll Surg*. 2019. Vol. 229, N 1. P. 58–67.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014
17. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P., et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 8. P. 1742. doi: 10.3390/jcm10081742
18. Mira J.C., Cuschieri J., Ozrazgat-Baslanti T., et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 12. P. 1989–1996. doi: 10.1097/CCM.0000000000002697
19. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J., et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 2. P. 253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074
20. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z., et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 15. P. 3211. doi: 10.3390/jcm10153211
21. Lingling W., Rui C., Jiahui D., Zhenhui G. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in the progression of sepsis to chronic critical illness in elderly patients // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021. Vol. 33, N 11. P. 1291–1295. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952
22. Rosenthal M.D., Bala T., Wang Z., et al. Chronic critical illness patients fail to respond to current evidence-based intensive care nutrition secondarily to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome // *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2020. Vol. 44, N 7. P. 1237–1249. doi: 10.1002/jpen.1794
23. Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопапов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4. С. 103–111. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111
24. Rosenthal M.D., Vanzant E.L., Moore F.A. Chronic critical illness and pics nutritional strategies // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 11. P. 2294. doi: 10.3390/jcm10112294
25. Carson S.S., Bach P.B. The epidemiology and costs of chronic critical illness // *Crit Care Clin*. 2002. Vol. 18, N 3. P. 461–476. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5
26. Carson S.S., Bach P.B., Brzozowski L., Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 159, N 5–1. P. 1568–1573. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809002
27. Cox C.E. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 859–864. doi: 10.4187/respcare.01719
28. Cox C.E., Martinu T., Sathy S.J., et al. Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 11. P. 2888–2894. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ab86ed
29. Cox C.E., Docherty S.L., Brandon D.H., et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 10. P. 2702–278. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f64a
30. Khan J., Bath K., Hafeez F., et al. Creatinine excretion as a determinant of accelerated skeletal muscle loss with critical illness // *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018. Vol. 46, N 4. P. 311–315. doi: 10.5152/TJAR.2018.60437
31. Daly B.J., Rudy E.B., Thompson K.S., Happ M.B. Development of a special care unit for chronically critically ill patients // *Heart Lung*. 1991. Vol. 20, N 1. P. 45–51.
32. Daly B.J., Douglas S.L., Kelley C.G., et al. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 2. P. 507–517. doi: 10.1378/chest.128.2.507
33. Douglas S.L., Daly B.J., Kelley C.G., et al. Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3925–3936. doi: 10.1378/chest.128.6.3925
34. Hollander J.M., Mechanick J.I. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome // *Nutr Clin Pract*. 2006. Vol. 21, N 6. P. 587–604. doi: 10.1177/0115426506021006587
35. MacIntyre N.R. Chronic critical illness: the growing challenge to health care // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 1021–1027. doi: 10.4187/respcare.01768
36. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. National Association for Medical Direction of Respiratory C. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference // *Chest*. 2005. Vol. 128, N 6. P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937

37. McEwen B.S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load // *Ann N Y Acad Sci*. 1998. Vol. 840. P. 33–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
38. Schulman R.C., Mechanick J.I. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, N 6. P. 958–977. doi: 10.4187/respcare.01620
39. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, N 19. P. 1359–1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300
40. Mizock B.A. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001. Vol. 15, N 4. P. 533–535. doi: 10.1053/beem.2001.0168
41. Gore D.C., Chinkes D., Hegggers J., et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury // *J Trauma*. 2001. Vol. 51, N 3. P. 540–544. doi: 10.1097/00005373-200109000-00021
42. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance // *J Nutr*. 1997. Vol. 127, Suppl. 5. P. 990S–991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
43. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis — report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing*. 2010. Vol. 39, N 4. P. 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
44. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) // *Age Ageing*. 2014. Vol. 43, N 6. P. 748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115
45. Looijaard W.G.P.M., Stapel S.N., Dekker I.M., et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography // *Clin Nutr*. 2020. Vol. 39, N 6. P. 1809–1817. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.020
46. Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z., Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr // *J Appl Physiol* (1985). 2000. Vol. 8, N 1. P. 81–88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81
47. Janssen I., Baumgartner R.N., Ross R., et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability in older men and women // *Am J Epidemiol*. 2004. Vol. 159, N 4. P. 413–421. doi: 10.1093/aje/kwh058
48. Cosqueric G., Sebag A., Ducolombier C., et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly // *Br J Nutr*. 2006. Vol. 96, N 5. P. 895–901. doi: 10.1017/bjn20061943
49. Крылов К.Ю., Гречко А.В., Петрова М.В., и др. Нутритивно-метаболическая терапия у пациентов в хроническом критическом состоянии после церебральной катастрофы: пособие для врачей. Москва: Грин Принт, 2018. 40 с.
50. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
51. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 793 с.
52. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2016. 432 с.

REFERENCES

1. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339–347.
2. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1827–1834. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763
3. Van den Berghe G, Wouters P, Carlsson L, et al. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormonesecretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9):3062–3070. doi: 10.1210/jcem.83.9.5120
4. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012;57(6):848–856. doi: 10.4187/respcare.01736
5. Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(5):480–487. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d65e
6. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
7. Fenner BP, Darden DB, Kelly LS, et al. Immunological Endotyping of Chronic Critical Illness After Severe Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694
8. Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes. *Am J Surg*. 2020;220(6):1467–1474. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016
9. Bagshaw SM, Stelfox HT, Iwashyna TJ, et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2134–2144. doi: 10.1007/s00134-018-5440-1
10. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study. *Crit Care Med*. 2020;49(1):70–78. doi: 10.1097/CCM.0000000000004723
11. Zingerenko VB. Modern concepts of metabolic disorders in critically ill patients. *Problems of Nutrition*. 2008;77(4):26–32. (In Russ).
12. Brakenridge SC, Wang Z, Cox M, et al. Distinct immunologic endotypes are associated with clinical trajectory after severe blunt trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90(2):257–267. doi: 10.1097/TA.0000000000003029
13. Horn DL, Bettcher LF, Navarro SL, et al. Persistent metabolomic alterations characterize chronic critical illness after severe trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;90(1):35–45. doi: 10.1097/TA.0000000000002952
14. Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, et al. Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI) After Surgical Sepsis. *Ann Surg*. 2021;274(4):664–673. doi: 10.1097/SLA.0000000000005067
15. Marchioni A, Tonelli R, Sdanganelli A, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020;26(3):151–158. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006

16. Brakenridge SC, Moore FA, Mercier NR, et al. Persistently elevated glucagon-like peptide-1 levels among critically ill surgical patients after sepsis and development of chronic critical illness and dismal long-term outcomes. *J Am Coll Surg*. 2019;229(1):58–67.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.014
17. Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1742. doi: 10.3390/jcm10081742
18. Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers. *Crit Care Med*. 2017;45(12):1989–1996. doi: 10.1097/CCM.0000000000002697
19. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45(2):253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074
20. Darden DB, Ghita GL, Wang Z, et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. *J Clin Med*. 2021;10(15):3211. doi: 10.3390/jcm10153211
21. Lingling W, Rui C, Jiahui D, Zhenhui G. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in the progression of sepsis to chronic critical illness in elderly patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021;33(11):1291–1295. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00952
22. Rosenthal MD, Bala T, Wang Z, et al. Chronic critical illness patients fail to respond to current evidence-based intensive care nutrition secondarily to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(7):1237–1249. doi: 10.1002/jpen.1794
23. Petrova MV, Sergeev IV, Shestopalov AE, Lukyanets OV. Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury. *Problems of Nutrition*. 2021;90(4):103–111. (In Russ). doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111
24. Rosenthal MD, Vanzant EL, Moore FA. Chronic critical illness and pics nutritional strategies. *J Clin Med*. 2021;10(11):2294. doi: 10.3390/jcm10112294
25. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):461–476. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00015-5
26. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1568–1573. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809002
27. Cox CE. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care*. 2012;57(6):859–864. doi: 10.4187/respcare.01719
28. Cox CE, Martinu T, Sathy SJ, et al. Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(11):2888–2894. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ab86ed
29. Cox CE, Docherty SL, Brandon DH, et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2702–278. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f64a
30. Khan J, Bath K, Hafeez F, et al. Creatinine excretion as a determinant of accelerated skeletal muscle loss with critical illness. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018;46(4):311–315. doi: 10.5152/TJAR.2018.60437
31. Daly BJ, Rudy EB, Thompson KS, Happ MB. Development of a special care unit for chronically critically ill patients. *Heart Lung*. 1991;20(1):45–51.
32. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG, et al. Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest*. 2005;128(2):507–517. doi: 10.1378/chest.128.2.507
33. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG, et al. Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients. *Chest*. 2005;128(6):3925–3936. doi: 10.1378/chest.128.6.3925
34. Hollander JM, Mechanick JL. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(6):587–604. doi: 10.1177/0115426506021006587
35. Macintyre NR. Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care*. 2012;57(6):1021–1027. doi: 10.4187/respcare.01768
36. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. National Association for Medical Direction of Respiratory C. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
37. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:33–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
38. Schulman RC, Mechanick JL. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care*. 2012;57(6):958–977. doi: 10.4187/respcare.01620
39. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300
40. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):533–535. doi: 10.1053/beem.2001.0168
41. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51(3):540–544. doi: 10.1097/00005373-200109000-00021
42. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(Suppl. 5):990S–991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
43. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis — report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
44. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115
45. Looijaard WGPM, Stapel SN, Dekker IM, et al. Identifying critically ill patients with low muscle mass: Agreement between bioelectrical impedance analysis and computed tomography. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1809–1817. doi: 10.1016/j.clnu.2019.07.020
46. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;89(1):81–88. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.81
47. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413–421. doi: 10.1093/aje/kwh058
48. Cosqueric G, Sebag A, Ducolombier C, et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *Br J Nutr*. 2006;96(5):895–901. doi: 10.1017/bjn20061943

49. Krylov KYu, Grechko AV, Petrova MV, et al. *Nutritional-metabolic therapy in chronically critical patients after cerebral accident: a manual for physicians*. Moscow: Green Print; 2018. 40 p. (In Russ).
50. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037

51. Khubutia MSh, Popova TS, Saltanov AI, editors. *Parenteral and enteral nutrition: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 793 p. (In Russ).
52. Luft VM, editor. *Clinical Nutrition Guide*. Saint Petersburg: Art-Express; 2016. 432 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Яковлева Александра Витальевна;**

адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>;
eLibrary SPIN: 3133-3281; e-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

Лукьянец Олег Борисович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>;
e-mail: olukyanec@fnkcr.ru

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

AUTHORS' INFO

*** Alexandra V. Yakovleva;**

address: 25, building 2, Petrovka st., Moscow, 107031, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>;
eLibrary SPIN: 3133-3281; e-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

Aleksandr E. Shestopalov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>;
eLibrary SPIN: 7531-6925; e-mail: ashest@yandex.ru

Oleg B. Lukyanets;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>;
e-mail: olukyanec@fnkcr.ru

Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author