



FEDERAL RESEARCH AND CLINICAL CENTER
OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND REHABILITOLOGY

ISSN 2658-4433 (Print)
ISSN 2782-2974 (Online)



- R - S - P - E - N -

Клиническое питание и метаболизм

Том 2 · Выпуск 2

Clinical nutrition and metabolism

Volume 2 · Issue 2

2021



ECO-VECTOR

<https://journals.eco-vector.com/2658-4433>

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

E-mail: cnm@eco-vector.com

Тел: +7 (965) 012 70 72

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:

- www.journals.eco-vector.com
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Верстка: *Е.А. Труханова*

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Клиническое питание и метаболизм

Том 2 | Выпуск 2 | 2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Национальной ассоциации организаций клинического питания и метаболизма

Главный редактор

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-9976-8903

Заместители главного редактора

Гречко Андрей Вячеславович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3318-796X

Тутельян Виктор Александрович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4164-8992

Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4968-4517

Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5278-7058

Ответственный секретарь

Крылов Кирилл Юрьевич, д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1807-7546

Редакционная коллегия

Петрова М.В., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4272-0957

Ерпулева Ю.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-8018-3366

Обухова О.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0197-7721

Пасечник И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-8121-4160

Сабиров Д.М., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан)

ORCID: 0000-0002-0460-5440

Стародубова А.В., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9262-9233

Цветков Д.С., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1905-8627

Любошевский П.А., д.м.н., доцент (Ярославль, Россия)

ORCID: 0000-0002-7460-9519

Редакционный совет

Александрович Ю.С., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0002-2131-4813

Ачкасов Е.Е., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9964-5199

Бутров А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4462-1530

Губайдуллин Р.Р., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1582-4152

Кузовлев А.Н., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5930-0118

Лекманов А.У., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0798-1625

Лейдерман И.Н., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0001-8519-7145

Луфт В.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0001-5996-825X

Никитин И.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1699-0881

Попова Т.С., д.б.н. профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2693-0823

Погожева А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3983-0522

Рык А.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-3968-3713

Савин И.А., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2594-5441

Чубарова А.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-8831-6242

Шарафетдинов А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6061-0095

Хорошилов И.Е., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0002-4126-0947

Singer Pierre, профессор (Тель-Авив, Израиль)

ORCID: 0000-0003-0779-9321

Klek Stanislaw, профессор (Краков, Польша)

ORCID: 0000-0002-7887-3464

Meier Remy, профессор (Бундесдорф, Швейцария)

ORCID: 0000-0002-9714-8700

Pichard Claude, профессор (Женева, Швейцария)

ORCID: 0000-0003-4978-6385

Sobotka Lubos, профессор (Прага, Чехия)

ORCID: 0000-0002-0372-5790

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/2658-4433/>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

FOUNDERS

- Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, 191186,
Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89
E-mail: adv@eco-vector.com

EDITORIAL

Executive editor

Elena A. Philippova
E-mail: cnm@eco-vector.com
Phone: +7 (965) 012 70 72

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-4433 (Print)
ISSN 2782-2974 (Online)

Clinical nutrition and metabolism

Volume 2 | Issue 2 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of National Association
Organizations of Clinical Nutrition and Metabolism (RSPEN)

EDITOR-IN-CHIEF

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-9976-8903

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Andrey V. Grechko, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3318-796X

Victor A. Tutelyan, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-4164-8992

Dmitriy B. Nikityuk, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-4968-4517

Alexander E. Shestopalov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5278-7058

RESPONSIBLE SECRETARY

Kirill Y. Krylov, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1807-7546

EDITORIAL BOARD

M.V. Petrova, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4272-0957

Y.V. Erpuleva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-8018-3366

P.A. Lyuboshevskii, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med)
(Yaroslavl, Russia)
ORCID: 0000-0002-7460-9519

O.A. Obukhova, MD, Cand. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-0197-7721

I.N. Pasechnik, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-8121-4160

D.M. Sabirov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Tashkent, Uzbekistan)
ORCID: 0000-0002-0460-5440

A.V. Starodubova, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med)
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9262-9233

D.S. Tsvetkov, MD, Cand. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1905-8627

EDITORIAL COUNCIL

E.Y. Achkasov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9964-5199

Y.S. Aleksandrovich, MD, Professor, Dr. Sci. (Med)
(Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-2131-4813

A.V. Butrov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4462-1530

A.I. Chubarova, MD, Professor, Dr. Sci. (Bio) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-8831-6242

R.R. Gubaydullin, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med)
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1582-4152

S. Klek, MD, PhD, Professor (Krakow, Poland)
ORCID: 0000-0002-7887-3464

I.E. Khoroshilov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med)
(Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0002-4126-0947

A.N. Kuzovlev, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med)
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5930-0118

A.U. Lekmanov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-0798-1625

I.N. Leyderman, MD, Professor, Dr. Sci. (Med)
(Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-8519-7145

V.M. Luft, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-5996-825X

R. Meier, MD, PhD, Professor (Bubendorf, Switzerland)
ORCID: 0000-0002-9714-8700

I.G. Nikitin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1699-0881

C. Pichard, MD, PhD, Professor (Geneva, Switzerland)
ORCID: 0000-0003-4978-6385

A.V. Pogozheva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3983-0522

T.S. Popova, Professor, Dr. Sci. (Biol) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2693-0823

A.A. Ryk, MD, Cand. Sci. (Med) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-3968-3713

I.A. Savin, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med)
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2594-5441

P. Singer, MD, Professor (Tel Aviv, Israel)
ORCID: 0000-0003-0779-9321

K.K. Sharafetdinov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med)
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6061-0095

L. Sobotka, MD, PhD, Professor (Prague, Czech Republic)
ORCID: 0000-0002-0372-5790

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/2658-4433/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Б. Ковалерова, Д.В. Ручкин, Г.П. Плотников

Влияние раннего перорального питания на нутритивный статус пациентов после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода желудочной трубкой: рандомизированное одноцентровое исследование. 51

ОБЗОРЫ

Ю.П. Орлов, С.В. Свиридов, Е.Н. Какуля

Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях 66

Д.В. Николаев, С.П. Щелыкалина

Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология 80

И.В. Кобелькова, М.М. Коростелева, М.С. Кобелькова

Роль высокобелковых специализированных пищевых продуктов в повышении адаптационного потенциала спортсменов 92

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Е.И. Скобелев, И.Н. Пасечник

Периоперационная инфузионная терапия 100

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Natalia B. Kovalerova, Dmitry V. Ruchkin, Georgy P. Plotnikov

The effect of early oral feeding after subtotal esophagectomy with immediate esophageal reconstruction on the patients' nutritional status: randomized single-center study 51

REVIEWS

Yurii P. Orlov, Sergey V. Sviridov, Evgeny N. Kakulya

Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions 66

Dmitry V. Nikolaev, Svetlana P. Shchelykalina

Bioimpedance analysis of human body composition: medical applications, terminology 80

Irina V. Kobelkova, Margarita M. Korosteleva, Maria S. Kobelkova

The role of high-protein specialized food in increasing the adaptive athletes' potencial 92

EDITORIALS

Evgeny I. Skobelev, Igor N. Pasechnik

Perioperative infusion therapy 100

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81628>

Влияние раннего перорального питания на нутритивный статус пациентов после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода желудочной трубкой: рандомизированное одноцентровое исследование

Н.Б. Ковалерова, Д.В. Ручкин, Г.П. Плотников

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Давно доказана польза раннего начала перорального питания в послеоперационном периоде, однако в хирургии пищевода всё ещё отдают предпочтение другим способам нутритивной поддержки после эзофагэктомии с одномоментной пластикой желудочной трубкой.

Цель исследования — сравнить эффективность, безопасность и нутритивный статус пациентов после субтотальной эзофагэктомии и одномоментной пластики пищевода желудочной трубкой при начале перорального и полного парентерального питания в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование. Всем пациентам ($n=60$) выполнили эзофагэктомию с одномоментной пластикой желудочной трубкой. До операции и в 1; 3; 6-й послеоперационные дни осуществляли оценку результатов лечения, частоты и характера осложнений, а также антропометрических и лабораторных показателей нутритивного статуса.

Результаты. В исследование включили пациентов без высокого риска развития нутритивной недостаточности. Больных разделили на две группы: пациенты основной группы ($n=30$) получали раннее (с первого послеоперационного дня) пероральное питание; пациенты контрольной ($n=30$) — классическую схему нутритивной поддержки (полное парентеральное питание в течение 4 послеоперационных дней). В основной группе отмечены достоверно более раннее отхождение газов (2 дня против 4 в группе контроля, $p=0,000042$) и появление стула (3 дня против 5 в группе контроля, $p=0,000004$) после операции, а также тенденция к снижению длительности послеоперационной госпитализации (8 дней против 9 в группе контроля, $p=0,13$). Раннее пероральное питание не влияло на частоту (46,6 против 53,3% в группе контроля, $p=0,66$) и характер послеоперационных осложнений. При анализе показателей нутритивного статуса отмечено влияние начала раннего перорального питания на концентрацию преальбумина в сыворотке крови, уровень которой достоверно снижался на 3-й послеоперационный день (0,17 против 0,2 в группе контроля, $p=0,03$) в связи с невозможностью восполнения суточной нормы калорий в первые дни после операции. На 6-й послеоперационный день концентрация преальбумина была сопоставимой в обеих группах. Других достоверных отличий между группами не было.

Заключение. Раннее пероральное питание после эзофагэктомии с одномоментной пластикой желудочной трубкой безопасно, т.к. не увеличивает частоту несостоятельности анастомоза и других осложнений. При оценке нутритивного статуса отмечено снижение уровня преальбумина на 3-й послеоперационный день при начале раннего перорального питания.

Ключевые слова: эзофагэктомия; пластика пищевода; нутритивная поддержка; раннее пероральное питание; ускоренная реабилитация.

Как цитировать

Ковалерова Н.Б., Ручкин Д.В., Плотников Г.П. Влияние раннего перорального питания на нутритивный статус пациентов после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода желудочной трубкой: рандомизированное одноцентровое исследование // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 51–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81628>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81628>

The effect of early oral feeding after subtotal esophagectomy with immediate esophageal reconstruction on the patients' nutritional status: randomized single-center study

Natalia B. Kovalerova, Dmitry V. Ruchkin, Georgy P. Plotnikov

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The efficiency of early oral feeding in the postoperative period is well known. Though doctors still prefer other types of nutritional support after esophagectomy with immediate gastric tube reconstruction in the esophagus surgery.

AIMS: To compare the efficacy, safety and nutritional status of patients after esophagectomy with gastric tube reconstruction while beginning of oral and full parenteral nutrition in the early postoperative period.

MATERIALS AND METHODS: We've conducted prospective single-center randomized study. Subtotal esophagectomy with immediate gastric tube reconstruction was performed to 60 patients. In the postoperative period we evaluated the results of treatment, the frequency and severity of complications, anthropometric and laboratory indicators of the nutritional status before the operation on the first, third and sixth postoperative days.

RESULTS: Patients without high risk of malnutrition were randomly divided in 2 groups: main group ($n=30$) starting early oral feeding on the first postoperative day and control group ($n=30$) that remained nil by mouth and got parenteral feeding within 4 postoperative days. The patients of early oral feeding group had statistically significant earlier gas discharge (2 vs 4 postoperative days, $p=0.000042$) and stool appearance (3 vs 5 postoperative days, $p=0.000004$). There was a tendency towards a decrease in the duration of postoperative hospitalization in early oral feeding group (8 vs 9 postoperative days, $p=0.13$). Early oral feeding did not affect on frequency (46.6% vs 53.3%, $p=0.66$) and character of postoperative complications. After evaluation of the parameters of nutritional status we found statistically significant decrease of prealbumin level on the third postoperative day in early oral feeding group (0.17 vs 0.2, $p=0.03$) of due to inability to compensate daily calorie needs in the first days after the operation. On the sixth postoperative day prealbumin became the same in both groups. There were no other significant differences between the groups.

CONCLUSIONS: Early oral feeding after esophagectomy with immediate gastric tube reconstruction is safe. Early oral feeding doesn't increase the frequency of anastomotic insufficiency and other complications. The decrease of prealbumin on the third postoperative day was noted in early oral feeding group while evaluating nutritional status.

Keywords: esophagectomy; esophagoplasty; nutrition support; early oral feeding; enhanced recovery after surgery.

To cite this article

Kovalerova NB, Ruchkin DV, Plotnikov GP. The effect of early oral feeding after subtotal esophagectomy with immediate esophageal reconstruction on the patients' nutritional status: randomized single-center study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):51–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81628>

Received: 03.10.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 16.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Ведущим симптомом любого заболевания пищевода является дисфагия. При первичном обращении к врачу с жалобами на затруднение глотания 25% больных уже имеют нутритивную недостаточность [1]. Дисфагия приводит к ограничению потребления твёрдой пищи вплоть до полной невозможности перорального приёма нутриентов. Радикальным способом лечения заболеваний пищевода является субтотальная эзофагэктомия с одномоментной пластикой желудочной трубкой. Эту технически сложную операцию с высоким риском осложнений выполняют у пациентов с ахалазией кардии IV стадии, протяжённой рубцовой стриктурой и раком пищевода. Рекомендации Общества по улучшенному восстановлению после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) и Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [2] информируют о необходимости предоперационной оценки нутритивного статуса, коррекции нутритивной недостаточности до операции и о положительном эффекте раннего начала энтерального питания в послеоперационном периоде. Данные литературы свидетельствуют о снижении частоты послеоперационных осложнений на фоне коррекции и дальнейшего поддержания нутритивного статуса в пределах нормы [2].

Способы предоперационного лечения нутритивной недостаточности подробно описаны как в мировой [3], так и отечественной литературе [1]. Основное место занимает энтеральное введение нутриентов [4], а парентеральное питание (ПП) играет вспомогательную роль даже у больных с полной дисфагией [5]. В послеоперационном периоде у данной категории пациентов существует риск развития или усугубления нутритивной недостаточности, однако способы проведения нутритивной поддержки после операции остаются предметом дискуссий.

Традиционно в хирургии пищевода в послеоперационном периоде назначают полное ПП с целью профилактики несостоятельности анастомоза [6], однако сегодня проведение энтерального питания признано безопасным и экономически более выгодным по сравнению с ПП [7]. Энтеральное питание поддерживает жизнеспособность энтероцитов, улучшает моторику желудочно-кишечного тракта и обеспечивает сохранение кишечного барьера, что снижает частоту послеоперационных осложнений [8] и количество послеоперационных дней [9] в стационаре. Возможны несколько способов проведения послеоперационного энтерального питания — пероральное, зондовое (через назоеюнальный зонд или еюностому), при этом в большинстве случаев после эзофагэктомии рекомендуют зондовое питание [3]. Однако при использовании назоеюнального зонда у 13–38% пациентов происходят его смещение или обструкция, а также микроаспирации кишечного содержимого [10]. В 44,4% случаев у пациентов после наложения еюностомы наблюдают

воспаление мягких тканей в месте постановки еюностомической трубки, парастомическое подтекание жидкости, транспозицию трубки и мальабсорбцию [11]. Кроме того, у 7% больных еюностомическая трубка приводит к острой кишечной непроходимости в связи с полной обструкцией кишки [12].

Вопрос раннего перорального питания (РПП) пациентов после эзофагэктомии остаётся открытым. На данный момент в литературе имеются единичные работы по исследованию РПП, показывающие положительные результаты [13–17], однако ни в одной из работ не оценивался нутритивный статус пациентов при раннем питании через рот.

Методы оценки нутритивного статуса пациента делятся на 4 группы: соматометрические (антропометрические), лабораторные, функциональные и клинические [18].

К антропометрическим методам оценки нутритивного статуса относят массу тела, рост, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность плеча на уровне средней трети, величину отклонения фактической массы тела от рекомендуемой и исходной её величины до болезни. Дополнительными показателями диагностики нутритивной недостаточности служат толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча, содержание общего жира и тощей массы в организме, что позволяет оценить соматический пул белка.

Лабораторные методы оценки нутритивного статуса помогают уточнить степень нутритивной недостаточности и оценить обеспеченность организма белком. С их помощью оценивают висцеральный пул белка, с которым тесно связано состояние белоксинтетической функции печени, органов кроветворения и иммунитета. Для этого определяют абсолютное количество лимфоцитов; концентрации общего белка, альбумина, трансферрина, преальбумина, ретинолсвязывающего белка, холестерина и триглицеридов в крови [19].

Альбумин — белок, синтезируемый в печени; период его полураспада составляет 20 дней. При недостаточном поступлении белка в организм происходит выраженное снижение скорости синтеза альбумина при одновременном увеличении его распада, а также перераспределение из интерстициального пространства в плазму крови. В связи с этим динамика содержания альбумина недостаточно надёжна для быстрой оценки адекватности нутритивной терапии [20]. Однако гипоальбуминемия является свидетельством длительного белкового голодания и служит неблагоприятным прогностическим признаком течения заболевания [21].

Трансферрин — β -глобулин сыворотки крови с периодом полураспада 8 дней. Он синтезируется в печени и является транспортёром железа в крови. Внесудистый пул трансферрина незначительный, а период полураспада по сравнению с альбумином короче. Снижение его концентрации в сыворотке крови позволяет выявить более ранние изменения белкового статуса, однако

при железодефицитной анемии происходит компенсаторное увеличение концентрации трансферрина в крови даже в условиях белкового дефицита [22].

Преальбумин (транстиретин) синтезируется в печени и участвует в транспорте тироксина и ретинола; период его полураспада составляет 2 сут. В крови он циркулирует в прочном комплексе с ретинолсвязывающим белком. Преальбумин препятствует выходу ретинолсвязывающего белка из кровеносного русла и ответственен за перенос ретинола в ткани [23].

Определение холестерина и триглицеридов в сыворотке крови позволяет оценить интенсивность липолиза в организме [24]. Наличие гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии свидетельствует об активном липолизе в условиях энергетического дефицита. При выраженной нутритивной недостаточности может наблюдаться гипохолестеринемия.

Достаточно простым и информативным показателем, позволяющим оценить степень тяжести нутритивной недостаточности, является абсолютное число лимфоцитов: по их содержанию можно охарактеризовать состояние иммунной системы. Иммуносупрессия коррелирует со степенью белковой недостаточности и дефицитом висцерального пула белка.

К функциональным методам оценки относят метаболический мониторинг с определением текущих энергетических затрат пациента.

С целью клинической оценки степени нутритивной недостаточности были разработаны следующие скрининговые протоколы: NRS-2002 (Nutrition Risk Screening 2002); MUST (Malnutrition Universal Screening Tool); ESMO-2008 (European Society for Medical Oncology 2008) и др. Шкала NRS-2002 в настоящее время является общепринятой для оценки нутритивного статуса и рекомендуется к использованию Федерацией анестезиологов и реаниматологов, ESPEN и Американским обществом парентерального

и энтерального питания (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN).

Оценка безопасности наиболее физиологичного способа послеоперационной доставки нутриентов и влияния его на нутритивный статус пациентов является актуальной и не до конца исследованной темой.

Цель исследования — сравнить эффективность, безопасность и нутритивный статус пациентов после субтотальной эзофагэктомии и одномоментной пластики пищевода желудочной трубкой при начале перорального и полного парентерального питания в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное экспериментальное рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование. Больных разделили на две группы: основную ($n=30$), в которой применяли протокол РПП, и контрольную ($n=30$) с полным ПП в течение 4 послеоперационных дней (ПОД).

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты со злокачественными опухолями пищевода, рубцовыми стриктурами пищевода и ахалазией кардии IV стадии, перенёсшие трансторакальную или трансхиатальную эзофагэктомию с одномоментной заднемедиастинальной пластикой изо-перистальтической желудочной трубкой. Пациенты были оперированы одним хирургом при стандартизированном анестезиологическом обеспечении.

Условия проведения

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Контролируемое наблюдение каждого пациента осуществляли накануне операции, в 1; 3 и 6-й ПОД.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с января 2016 по март 2021 г. Наблюдение пациентов проходило в течение всего периоперационного периода — от момента поступления пациента в стационар накануне операции и до его выписки.

Описание медицинского вмешательства

Перед госпитализацией пациентов осматривала мультидисциплинарная команда врачей и формировала индивидуальные планы предоперационной подготовки.

Приём пищи прекращали за 6 ч до операции, за 2 ч до индукции в анестезию пациент выпивал 200 мл высокоуглеводного напитка, исключая пациентов с высоким риском аспирации (ахалазия кардии, высокая стриктура пищевода). Премедикацию и механическую подготовку кишки не назначали. Интраоперационно

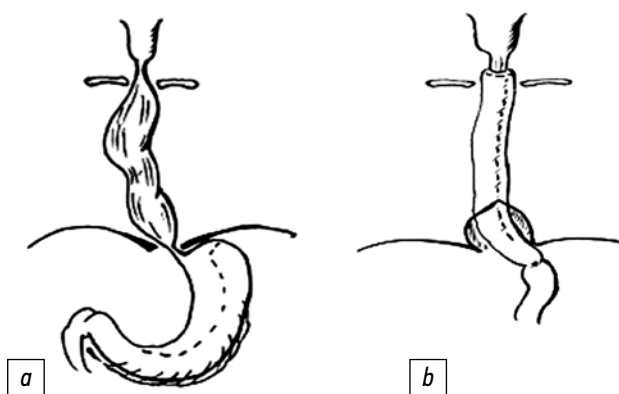


Рис. 1. Схема оперативного вмешательства: эзофагэктомия, субтотальная пластика пищевода изоперистальтической желудочной трубкой: *a* — до операции, *b* — после операции.

Fig. 1. Surgery scheme: esophagectomy with immediate isoperistaltic gastric tube reconstruction: *a* — before surgery, *b* — after surgery.

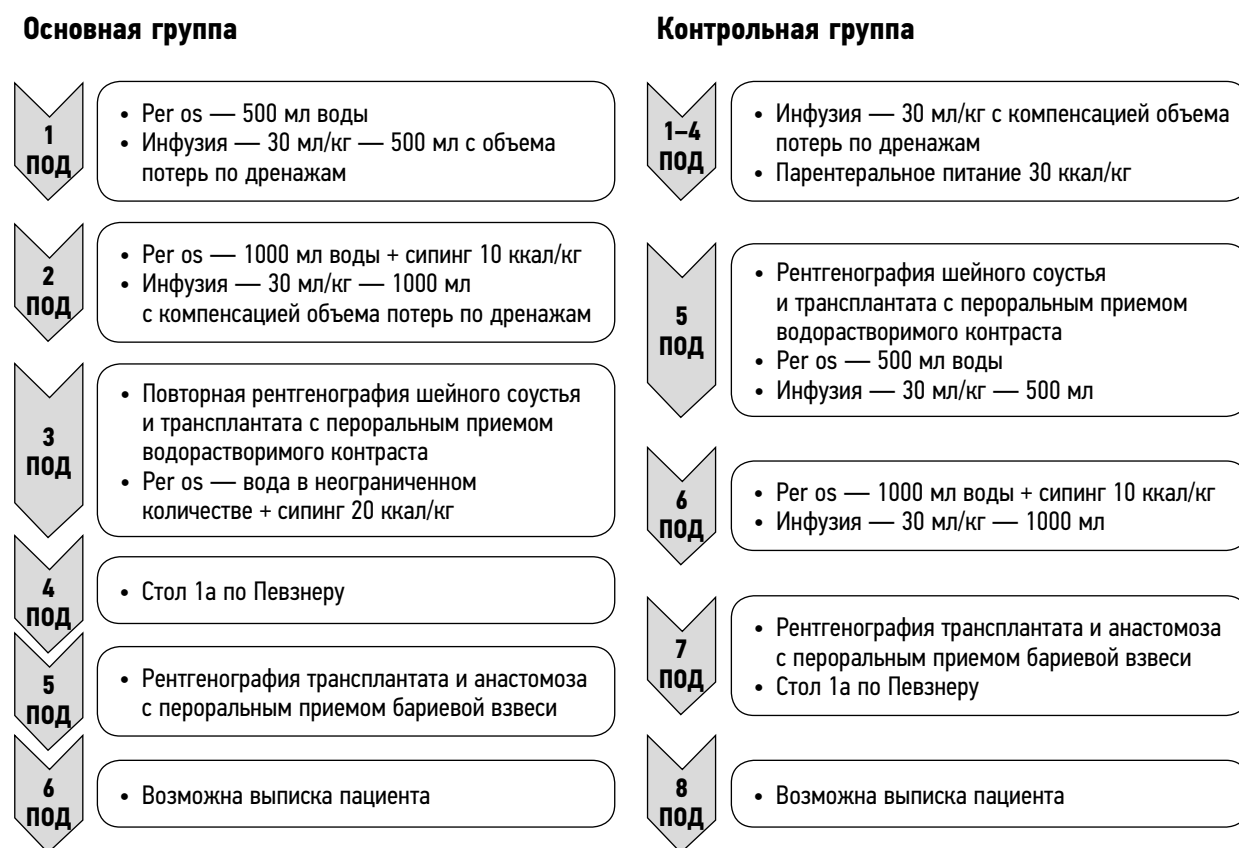


Рис. 2. Протокол послеоперационной нутритивной поддержки пациентов основной и контрольной групп.

Примечание. ПОД — послеоперационный день.

Fig. 2. The protocol of postoperative nutritional support for patients of the main and control groups.

Note. ПОД — postoperative day.

осуществляли цельориентированную инфузионную терапию, протективную вентиляцию лёгких и согревание пациента. В течение всего периоперационного периода проводили профилактику тромбозомболических осложнений, послеоперационной тошноты и рвоты, мульти-модальную анальгезию.

Схема операции представлена на рис. 1. После формирования шейного эзофагогастроанастомоза на основании удовлетворительной жизнеспособности культи пищевода и трансплантата, отсутствия технических погрешностей при формировании соустья оперирующий хирург принимал решение о возможности РПП пациентов. В случае положительного решения пациентов рандомизировали на группы с помощью онлайн генератора случайных чисел. По окончании операции проводили немедленную экс-тубацию трахеи.

Протокол послеоперационной нутритивной поддержки пациентов основной и контрольной групп представлен на рис. 2. Пациентам группы РПП в 1-й ПОД разрешали пить воду, во 2-й — сипинг сбалансированных коктейлей из расчёта 10 ккал/кг. На 3-й ПОД энергетическую ценность сипинга увеличивали до 20 ккал/кг, на 4-й ПОД пациенты переходили на приём протёртой пищи. Пациентам контрольной группы с 1-го по 4-й ПОД назначали

ПП официальными смесями 30 ккал/кг. На 5-й ПОД пациенты начинали пить воду, на 6-й — сипинг 10 ккал/кг, на 7-й ПОД назначали приём протёртой пищи. Периоперационное переливание альбумина и свежезамороженной плазмы не проводили.

В группе РПП для нутритивной поддержки применяли препараты Нутридринк и Нутрикомп Дринк Плюс с соотношением белков, жиров и углеводов 5,9 г/100 мл, 5,8 г/100 мл, 18,4 г/100 мл и 6 г/100 мл, 5 г/100 мл, 20 г/100 мл соответственно. В контрольной группе пациенты для нутритивной поддержки получали препараты Оликлиномель N7-1000E, Нутрифлекс 48/150 липид, Нутрифлекс 70/180 липид с соотношением белков, жиров и углеводов 4 г/100 мл, 4 г/100 мл, 16 г/100 мл; 3,8 г/100 мл, 4 г/100 мл, 12 г/100 мл и 5,6 г/100 мл, 4 г/100 мл, 14,4 г/100 мл соответственно.

В среднем по группе РПП соотношение питательных элементов в смесях было следующим: белки 5,95 г/100 мл [5,9–6], жиры 5,4 г/100 мл [5–5,8], углеводы 19,2 г/100 мл [18,4–20], в контрольной группе — 4,5 г/100 мл [3,8–5,6], 4 г/100 мл и 14,1 г/100 мл соответственно [12–16]. Таким образом, группы значительно не отличались по составу питательных элементов использованных для нутритивной поддержки препаратов и могут быть сопоставимы.

Исходы исследования

Основной исход исследования. В исследовании использованы следующие параметры безопасности вмешательства: длительность госпитализации; срок отхождения газов и восстановления стула; оценка характера осложнений и их тяжести по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo [25] и консенсусной группы по осложнениям при эзофагэктомии (Esophagectomy Complications Consensus Group, ECCG [26]).

Дополнительные исходы исследования. В исследовании проводили оценку антропометрических (масса тела, кг; толщина кожно-жировой складки над трицепсом, мм) и лабораторных (альбумин, г/л; преальбумин, г/л; трансферрин, г/л; железо в сыворотке крови, мкмоль/л; холестерин, ммоль/л; триглицериды, ммоль/л; С-реактивный белок, мг/л; лимфоциты, $10^9/\text{л}$) показателей нутритивного статуса пациентов.

Оценку функциональной активности пациентов проводили до операции, на 3-й и 6-й ПОД с помощью теста 6-минутной ходьбы (задача пациента заключалась в том, чтобы за 6 мин пройти максимальную дистанцию в собственном темпе).

Анализ в подгруппах

Критерии включения в исследование: согласие оперирующего хирурга на РПП, основанное на визуальной оценке жизнеспособности трансплантата и культуры пищевода и отсутствии технических погрешностей при формировании анастомоза; низкий риск развития нутритивной недостаточности в послеоперационном периоде.

Критериями исключения из исследования являлись:

- тяжесть состояния пациента и послеоперационные осложнения, не позволяющие выполнить рентгенологический контроль шейного соустья в 1-й ПОД;
 - аспирация, выявленная в 1-й ПОД при рентгенологическом контроле эзофагогастроанастомоза;
 - невозможность выполнения пациентом всех рекомендаций врача в силу исходных когнитивных нарушений;
 - наличие нутритивной недостаточности (<3 баллов по шкале NRS-2002). В зависимости от типа нутритивной поддержки в послеоперационном периоде больных разделили на две группы:
- 1) 1-я группа (основная ($n=30$) — РПП с 1-го ПОД;
 - 2) 2-я группа (контрольная ($n=30$) — ПП с 1-го ПОД, начало перорального питания на 5-й ПОД.

Рандомизацию пациентов на группы проводили с помощью генератора случайных чисел интраоперационно после формирования шейного эзофагогастроанастомоза.

Методы регистрации исходов

Врач-исследователь заполнял индивидуальные регистрационные карты, в которые вносил предоперационные исследуемые показатели и баллы пациента по шкале NRS-2002, а также послеоперационные результаты

анализов, рентгенографии и теста 6-минутной ходьбы в 1; 3 и 6-й ПОД. В этих картах фиксировали длительность госпитализации и послеоперационные осложнения.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол № 001-2019 от 25.01.2019).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ данных осуществляли с помощью программ Statistica (data analysis software system), version 6 StatSoft, Inc. 2001 и Microsoft Office Excel 2010. Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. При проведении статистического анализа полученные данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и 25; 75-й процентиля (Me [25; 75]). Для анализа непараметрических данных использовали тест Манна–Уитни, Хи-квадрата Пирсона. Для анализа параметрических данных использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали показатели, при которых значение критерия соответствовало условию $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Пациенты, включённые в исследование ($n=60$), были разделены на 2 группы — основную ($n=30$) и контрольную ($n=30$). Послеоперационное ведение больных обеих групп проводили по традиционному протоколу ускоренной реабилитации, принятому в стационаре. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Между группами не было статистически значимых различий. Гендерный состав групп не отличался: в основной группе женщин было 43%, в контрольной — 40%, что соответствует эпидемиологии заболеваний пищевода. При оценке физического состояния большинство пациентов имели II–III класс по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA). В группе РПП большую часть операций выполняли по поводу ахалазии кардии, а в группе ПП основной причиной вмешательства было злокачественное новообразование пищевода, однако достоверной разницы между группами не получено ($p=0,43$).

Дефицит массы тела констатирован у 13% пациентов обеих групп. Избыточную массу тела имели 37% пациентов в основной группе и 43,3% в группе контроля. Умеренный риск развития нутритивной недостаточности отметили у 23,3% пациентов группы РПП и 16,7% группы контроля. Пациентов с высоким риском развития нутритивной недостаточности в исследование не включали. Большинству

Таблица 1. Характеристика основной группы и группы контроля**Table 1.** Characteristics of patients in the main and control groups

Оцениваемый параметр		Группа РПП n (%)	Группа ПП n (%)	p
Число пациентов, n		30	30	
Пол	Муж	17 (57)	18 (60)	0,82
	Жен	13 (43)	12 (40)	
Возраст, лет		49 [45; 59]	55 [49; 65]	0,1
Оценка по ASA, класс	I	4 (13,3)	3 (10)	0,72
	II	17 (56,7)	17 (56,7)	
	III	9 (30)	10 (33,3)	
Показание к операции	Доброкачественная стриктура	9 (30)	8 (26,7)	0,43
	Ахалазия	12 (40)	9 (30)	
	Злокачественная опухоль	9 (30)	13 (43,3)	
	<18,5	4 (13,3)	4 (13,4)	
ИМТ, кг/м ²	18,5–25	15 (50)	13 (43,3)	0,53
	>25	11 (36,7)	13 (43,3)	
	0	12 (40)	10 (33,3)	
NRS-2002, балл	1	11 (36,7)	15 (50)	0,94
	2	7 (23,3)	5 (16,7)	
Оперативный доступ	Трансторакальная ЭЭ	11 (36,7)	12 (40)	0,82
	Трансхиатальная ЭЭ	19 (63,3)	18 (60)	

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания; ИМТ — индекс массы тела; ЭЭ — эзофагэктомия; ASA (American Society of Anesthesiologists) — шкала Американского общества анестезиологов; NRS-2002 — скрининговый протокол рисков в области питания 2002.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition; ИМТ — body mass index; ЭЭ — esophagectomy; ASA (American Society of Anesthesiologists) — scale of the American Society of Anesthesiologists; NRS-2002 — Nutrition Risk Screening 2002.

пациентов выполнили трансхиатальную эзофагэктомию. Трансторакальный доступ выбирали по онкологическим соображениям или при наличии хирургических сложностей во время мобилизации пищевода.

Основные результаты исследования

Эффективность РПП оценивали по возобновлению отхождения газов, появлению стула и длительности госпитализации пациентов (табл. 2).

Энтеральное питание в группе РПП обеспечило достоверно более раннее восстановление перистальтики кишечника в виде отхождения газов (2 [2; 3] против 4 [3; 6] в группе контроля, $p=0,000042$) и появление стула (3 [2; 4] против 5 [4; 7] в группе контроля, $p=0,000004$).

Послеоперационные осложнения развились у 14 (46,7%) пациентов группы РПП и 16 (53,3%) группы ПП. У 13 (33,3%) пациентов группы РПП и 15 (50%) группы контроля отмечено по одному послеоперационному

осложнению. В каждой группе было по одному (3,3%) пациенту с сочетанием двух типов осложнений. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien–Dindo (табл. 3).

Все развившееся осложнения отнесли к осложнениям II и IIIa степени. Для их разрешения потребовалось медикаментозное лечение либо минимальное хирургическое воздействие (пункционное лечение гидроторакса и пневмоторакса). Эти осложнения оказали минимальное воздействие на течение послеоперационного периода. Статистически значимой разницы между частотой послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах не выявлено.

Классификацию осложнений послеоперационного периода проводили по международной системе осложнений консенсусной группы ECCG 2015 г. (табл. 4).

Лёгочные осложнения после операции были наиболее распространёнными — у 12 (40%) пациентов группы РПП,

Таблица 2. Результаты лечения пациентов**Table 2.** The results of patients' treatment

Оцениваемый параметр	Группа РПП Me [25; 75]	Группа ПП Me [25; 75]	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>	30	30	
Отхождение газов	2 [2; 3]	4 [3; 6]	0,000042
Появление стула	3 [2; 4]	5 [4; 7]	0,000004
Количество ПОД	8 [7; 9]	9 [8; 9]	0,13

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания; ПОД — послеоперационный день.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition; ПОД — postoperative day.

Таблица 3. Оценка частоты и тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo**Table 3.** Evaluation of the frequency and severity of postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification

Оцениваемый параметр	Группа РПП <i>n</i> (%)	Группа ПП <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>	30	30	
Общее число пациентов с осложнениями	14 (46,7)	16 (53,3)	0,66
Степень I	-	-	
Степень II	3 (10)	4 (13,4)	0,69
Степень IIIa	12 (40)	13 (43,3)	0,8
Степень IIIb	-	-	
Степень IV	-	-	
Степень V	-	-	

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition.

из них гидроторакс у 10 (33,3%), пневмоторакс у 2 (6,7%). В группе ПП лёгочные осложнения в виде гидроторакса отмечены у 13 (43,3%) больных. Все лёгочные осложнения потребовали пункционного лечения в послеоперационном периоде.

В группе РПП кардиальные осложнения в виде гипертонического криза зафиксированы у 1 (3,3%) пациента. Послеоперационная мерцательная аритмия, потребовавшая медикаментозной кардиоверсии с последующим восстановлением синусового ритма в течение 12 ч, выявлена у 2 (6,67%) пациентов группы контроля.

В основной группе зафиксировано 2 (6,7%) осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта: по 1 (3,3%) пациенту с несостоятельностью анастомоза и послеоперационным парезом кишечника. Несостоятельность шейного анастомоза возникла на 6-й ПОД у пациентки на фоне гипертонического криза, сопровождавшегося обильной многократной рвотой. При рентгенографии пищевода с водорастворимым контрастом

(в 1-й и 3-й ПОД) и с барием (на 5-й ПОД) анастомоз у пациентки был состоятельным. На фоне полного ПП слюнной свищ закрылся, и пациентка выписана на 27-й ПОД. У 1 (3,3%) пациента развился послеоперационный парез кишечника, сопровождавшийся динамической кишечной непроходимостью. Пациенту накануне операции проводили механическую подготовку толстой кишки макроголом (Фортранс) в связи с высокой вероятностью её использования для пластики пищевода. На 3-й ПОД пациент предъявлял жалобы на вздутие и боли в животе; кишечные шумы не выслушивались. На обзорной рентгенографии брюшной полости выявлены уровни газа в толстой кишке. На фоне консервативного лечения на 4-й ПОД появились кишечные шумы, начали отходить газы. Стул состоялся на 6-й ПОД.

В группе контроля осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта выявлены у 1 (3,3%) пациента. Зафиксирована негерметичность эзофагогастроанастомоза с ограниченным затёком во время второй

Таблица 4. Оценка характера послеоперационных осложнений по шкале ECCG**Table 4.** Evaluation of the character of postoperative complications by ECCG scale

Оцениваемый параметр	Группа РПП n (%)	Группа ПП n (%)	p
Число пациентов, n	30	30	
Общее число пациентов с осложнениями	14 (46,7)	16 (53,3)	0,66
Лёгочные осложнения:	12 (40)	13 (43,3)	0,8
• гидроторакс (пункция)	10 (33)	13 (43,3)	0,51
• пневмоторакс	2 (6,7)	-	0,66
• ателектаз	-	-	
• пневмония	-	-	
Кардиальные осложнения	1 (3,3)	2 (6,67)	0,57
Осложнения со стороны ЖКТ	2 (6,7)	1 (3,3)	0,57
Урологические осложнения	-	-	
Тромбоэмболические осложнения	-	-	
Неврологические осложнения	-	1 (3,3)	0,82
Инфекционные осложнения	-	-	
Другие	-	-	

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition; ЖКТ — gastrointestinal tract.

рентгенографии пищевода с пероральным приёмом водорастворимого контраста на 5-й ПОД. В динамике размер затёка не увеличивался в размерах, а содержимое полости самостоятельно эвакуировалось в течение 5 мин. Пациента выписали из стационара на 15-й ПОД.

Неврологические осложнения отмечены у 1 (3,3%) пациента контрольной группы в виде транзиторной ишемической атаки. У больного развился гемипарез справа на 5-й ПОД. Неврологическая симптоматика самостоятельно регрессировала в течение 20 мин. В основной группе неврологические осложнения не зафиксированы.

Оценка частоты, характера и тяжести послеоперационных осложнений не выявила достоверных отличий между группами РПП и ПП. Тип нутритивной поддержки в послеоперационном периоде не влиял на количество и характер послеоперационных осложнений.

Дополнительные результаты исследования

Оценку нутритивного статуса проводили до операции, в 1; 3 и 6-й ПОД. Изменение массы тела в обеих группах происходило синхронно и достоверно не отличалось. В 1-й ПОД отмечали увеличение массы тела из-за положительного водного баланса, полученного за время операции. На 3-й и 6-й ПОД происходило постепенное снижение массы тела в связи с перераспределением жидкостей внутренней среды организма и удалением избытка внеклеточной жидкости.

Измерение толщины кожно-жировой складки над трицепсом также не позволило выявить значимого отличия между группами. В 1-й ПОД толщина кожно-жировой складки над трицепсом увеличивалась по причине развивающегося отёка тканей, связанного с интраоперационным положительным водным балансом. На 3-й и 6-й ПОД она уменьшалась синхронно с массой тела по мере удаления избытка жидкости из организма.

Лабораторные показатели нутритивного статуса, позволяющие оценить метаболизм белков, отражены в табл. 5.

Концентрация альбумина до операции в группах РПП и ПП была в пределах референсных значений. В 1-й ПОД наблюдали снижение этого показателя ниже нормальных значений в обеих группах в связи с интраоперационной кровопотерей. На 3-й и 6-й ПОД отмечали тенденцию к повышению количества альбумина как в группе РПП, так и в группе ПП. Достоверной разницы между концентрацией альбумина в основной и контрольной группах не выявлено.

Уровень сывороточного трансферрина изменялся синхронно с количеством альбумина. До операции в основной и контрольной группах он находился в пределах нормальных значений. В 1-й ПОД отмечали снижение количества трансферрина, связанное с кровопотерей во время операции. К 3-му и 6-му ПОД наблюдали постепенное повышение этого белка в сыворотке крови, однако статистически значимого различия не отмечено ни до операции, ни в 1; 3 и 6-й ПОД.

Таблица 5. Лабораторные методы оценки нутритивного статуса: метаболизм белков**Table 5.** Laboratory methods for evaluating nutritional status: protein metabolism

Оцениваемый параметр		Группа РПП Ме [25; 75]	Группа ПП Ме [25; 75]	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>		30	30	
Альбумин, г/л	До операции	42 [40; 44]	40,5 [39; 43]	0,21
	1-й ПОД	31 [29; 33]	30 [29; 33]	0,33
	3-й ПОД	33,5 [32; 35]	32,5 [31; 34]	0,12
	6-й ПОД	35 [34; 37]	34,5 [33; 37]	0,42
Трансферрин, г/л	До операции	2,75 [2,01; 3,01]	2,31 [2,04; 2,7]	0,35
	1-й ПОД	1,9 [1,65; 2,15]	1,74 [1,43; 2,13]	0,36
	3-й ПОД	1,86 [1,65; 2,19]	1,76 [1,55; 2,01]	0,31
	6-й ПОД	2,07 [1,81; 2,35]	1,89 [1,7; 2,18]	0,16
Железо в сыворотке крови, мкмоль/л	До операции	12,4 [8,9; 16,1]	12,25 [9,2; 18,1]	0,51
	1-й ПОД	5,8 [3,1; 8,2]	4,9 [2,7; 6,8]	0,42
	3-й ПОД	5,9 [4,1; 8,5]	5,65 [4,5; 8,0]	0,79
	6-й ПОД	7 [5,7; 9,3]	6,55 [5,2; 9,1]	0,54
Преальбумин, г/л	До операции	0,29 [0,22; 0,39]	0,3 [0,21; 0,41]	0,87
	1-й ПОД	0,18 [0,14; 0,23]	0,2 [0,17; 0,34]	0,09
	3-й ПОД	0,17 [0,13; 0,21]	0,2 [0,16; 0,34]	0,03
	6-й ПОД	0,25 [0,19; 0,34]	0,23 [0,18; 0,3]	0,7
СРБ, мг/л	До операции	4,5 [2,5; 7,3]	4,55 [3; 7]	0,51
	1-й ПОД	94,5 [78; 108]	103 [76; 134]	0,54
	3-й ПОД	52 [38; 80,1]	71,5 [40; 86]	0,43
	6-й ПОД	30 [23; 35]	32,5 [24; 45]	0,47

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания; СРБ — С-реактивный белок.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition; СРБ — C-reactive protein.

Количество свободного железа в сыворотке крови изменялось синхронно с уровнем трансферрина. До операции оно находилось в пределах нормальных значений, а в 1-й ПОД снизилось почти в 2 раза из-за интраоперационной кровопотери. На 3-й ПОД количество железа менялось незначительно, а на 6-й ПОД отмечали тенденцию к его повышению, однако эти значения соответствовали железодефицитному состоянию. Достоверного отличия между количеством сывороточного железа в основной и контрольной группах не выявлено.

Уровень преальбумина в сыворотке крови до операции и в 1-й ПОД у пациентов основной и контрольной групп достоверно не отличался: до операции он находился в пределах нормальных значений, в 1-й ПОД наблюдали его снижение. Однако на 3-й ПОД в группе РПП его было значимо меньше, чем в группе традиционного ПП. К 6-му ПОД различие между группами нивелировалось.

С целью оценки общего уровня системной воспалительной реакции измеряли количество С-реактивного белка в плазме крови. До операции он находился в пределах референсных значений. В 1-й ПОД отмечали его двадцатикратное увеличение, к 3-му и 6-му — тенденцию к его постепенному снижению, однако восстановления нормальных показателей не было. Достоверных отличий между группами по количеству С-реактивного белка не найдено.

Результаты лабораторной оценки нутритивного статуса, позволяющие оценить метаболизм липидов и уровень иммунитета, отражены в табл. 6.

Количество холестерина в сыворотке крови до операции у пациентов группы РПП и группы контроля находилось в пределах референсных значений. В 1-й ПОД отмечали его снижение, в 3-й и 6-й — постепенное увеличение количества холестерина, однако достоверного

Таблица 6. Лабораторные методы оценки нутритивного статуса: метаболизм липидов, иммунитет**Table 6.** Laboratory methods for evaluating nutritional status: lipid metabolism, immunity

Оцениваемый параметр		Группа РПП Ме [25; 75]	Группа ПП Ме [25; 75]	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>		30	30	
Холестерин, ммоль/л	До операции	4,65 [4,32; 5,32]	4,89 [4,37; 5,56]	0,3
	1-й ПОД	3,14 [2,93; 3,67]	3,35 [2,76; 4,06]	0,62
	3-й ПОД	3,48 [3,32; 3,92]	3,79 [3,06; 4,31]	0,64
	6-й ПОД	4,26 [4,04; 4,65]	4,12 [3,54; 4,87]	0,43
Триглицериды, ммоль/л	До операции	1,16 [1,11; 1,48]	1,17 [0,98; 1,34]	0,53
	1-й ПОД	1,02 [0,88; 1,14]	0,98 [0,78; 1,09]	0,23
	3-й ПОД	1,33 [1,17; 1,41]	1,34 [1,17; 1,83]	0,63
	6-й ПОД	1,45 [1,26; 1,78]	1,54 [1,28; 1,85]	0,56
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	До операции	1,84 [1,45; 2,09]	1,77 [1,12; 2,24]	0,58
	1-й ПОД	1,46 [0,96; 2,1]	1,31 [0,88; 2,09]	0,87
	3-й ПОД	1,41 [1,07; 1,85]	1,5 [1,06; 2,09]	0,75
	6-й ПОД	1,45 [1,06; 1,84]	1,45 [1,22; 2,01]	0,73

Примечание. РПП — группа раннего перорального питания; ПП — группа парентерального питания.

Note. РПП — group of early oral nutrition; ПП — group of parenteral nutrition.

Таблица 7. Результаты 6-минутного теста ходьбы**Table 7.** Results of the 6-minute walk test

Оцениваемый параметр		Группа РПП Ме [25; 75]	Группа ПП Ме [25; 75]	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>		30	30	
6-минутный тест ходьбы, м	До операции	550 [480; 610]	505 [460; 580]	0,16
	3-й ПОД	345 [280; 390]	300 [250; 350]	0,17
	6-й ПОД	450 [410; 480]	380 [330; 410]	0,0002

отличия между группами до операции, на 1; 3 и 6-й ПОД не найдено.

Концентрация триглицеридов в плазме крови до операции у пациентов основной группы находилась в пределах нормальных значений. В 1-й ПОД отмечено снижение количества триглицеридов в обеих группах, к 3-му ПОД концентрация повысилась и стала выше исходной, на 6-й ПОД отмечали дальнейшее повышение показателя. Достоверной разницы между группами не получено.

Абсолютное количество лимфоцитов как показателя иммунного статуса пациентов в обеих группах статистического различия не имело: до операции оно находилось на нижней границе нормы, в 1-й ПОД отмечали ещё большее его снижение, к 3-му и 6-му ПОД значимой динамики абсолютного количества лимфоцитов в группе РПП не наблюдали. В контрольной группе на 3-й ПОД количество

лимфоцитов увеличилось и сравнялось с показателями группы РПП. На 6-й ПОД динамики также не наблюдали.

С целью оценки эффективности ранней реабилитации и активизации пациентов после операции проводили 6-минутный тест ходьбы (табл. 7).

Исходно показатели функциональной активности пациентов групп РПП и контроля достоверно не отличались. На 3-й ПОД результаты теста 6-минутной ходьбы у больных обеих групп были хуже исходных, однако разница между группами оставалась незначимой, но на 6-й ПОД пациенты, получавшие РПП, достоверно лучше переносили физическую нагрузку.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы. Частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах достоверно не отличалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

РПП после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой желудочной трубкой безопасно, т.к. не увеличивает частоту несостоятельности анастомоза и других осложнений. Раннее начало перорального питания способствует достоверно более раннему отхождению газов, появлению стула и восстановлению физической активности пациентов.

Обсуждение основных результатов исследования

Внедрение РПП в малоинвазивной хирургии показало, что оно безопасно и не увеличивает количество послеоперационных осложнений [13–17]. Это подтверждает и наше исследование.

Осложнения после эзофагэктомии, по разным данным, возникают в 20,5–63,5% случаев [27]. Самыми частыми являются лёгочные осложнения, в частности пневмония, которая развивается в 22,6–30,7% случаев [27, 28]. По нашим данным, общий процент осложнений в группе РПП и группе контроля составлял 46,7 и 53,3% соответственно. Лёгочные осложнения отметили у 40% пациентов группы РПП и 43,3% пациентов группы ПП, однако стоит отметить, что для их лечения потребовалась лишь однократная пункция плевральной полости. Послеоперационная пневмония у пациентов в нашем исследовании не развивалась.

Второе по частоте осложнение после эзофагэктомии — это несостоятельность эзофагогастроанастомоза, которое возникает в 19,7% случаев [29]. У пациентов, включённых в наше исследование, несостоятельность анастомоза выявлена в 3,1% наблюдений.

Кардиальные осложнения отмечают у 13,5% пациентов после эзофагэктомии [29]. Они являются третьими по частоте встречаемости. В группе РПП кардиальные осложнения наблюдали в 3,3% случаев, в контрольной группе — в 6,67%, однако эта разница статистически незначима ($p=0,57$).

Послеоперационная летальность после эзофагэктомии с одномоментной пластикой составляет от 0 до 5,4% при выполнении операции по причине доброкачественных заболеваний пищевода [30], до 7,8% — у онкологических пациентов [31, 32]. В нашем исследовании летальных случаев не отмечено.

Оценка антропометрических показателей нутритивного статуса не позволила выявить достоверных отличий между группой РПП и группой ПП. При оценке лабораторных показателей белкового метаболизма отмечали синхронное изменение количества альбумина, трансферрина и преальбумина. До операции они находились в пределах референсных значений, а в 1-й ПОД отмечали резкое снижение количества белков в плазме крови. На 3 и 6-й ПОД их количество постепенно

увеличивалось, но не достигало исходных значений. Преальбумин имеет самый короткий период полураспада, поэтому именно его концентрация максимально отражает эффективность нутритивной поддержки. Его уровень достоверно снижался на 3-й ПОД в группе РПП в связи с невозможностью восполнения суточной нормы калорий в первые дни после операции. На 6-й ПОД количество преальбумина было сопоставимым в обеих группах. Другие достоверные отличия между группами не найдены. Оценка лабораторных показателей метаболизма жиров и абсолютного количества лимфоцитов также не показала достоверно значимых различий между основной и контрольной группами.

Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее пероральное питание у пациентов, перенёсших эзофагэктомию, безопасно и эффективно. Включение РПП в концепцию периоперационного обеспечения эзофагэктомии наряду с другими принципами ускоренной реабилитации не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений, но позволяет улучшить качество восстановления, повышает комфорт больного и позволяет избежать специфических осложнений, связанных с полным ПП, энтеральным питанием через назоюнональный зонд или еюностому. Однако его применение в рутинной практике целесообразно в качестве компонента протокола периоперационного обеспечения в специализированных стационарах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Н.Б. Ковалерова — анестезиологическое обеспечение и курация пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Д.В. Ручкин — хирургическое лечение пациентов, написание текста и редактирование статьи; Г.П. Плотноков — написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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. N.B. Kovalerova — anesthetic management and supervision of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of

the article; D.V. Ruchkin — surgical treatment of patients, writing the text and editing the article; G.P. Plotnikov — writing the text and editing the article. 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. Салтанов А.И., Сельчук В.И., Снеговой А.В. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике (руководство для врачей). Москва: МЕДпресс-информ, 2009. 240 с.
2. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery // *Clin Nutr*. 2017. Vol. 36, N 3. P. 623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
3. Low D.E., Allum W., De Manzoni G., et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations // *World J Surg*. 2019. Vol. 43, N 2. P. 299–320. doi: 10.1007/s00268-018-4786-4
4. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка с позиций программы ускоренного выздоровления после хирургических вмешательств // *ДокторПу*. 2016. Т. 12, № 1. С. 27–31.
5. Chen M.J., Wu I.C., Chen Y.J., et al. Nutrition therapy in esophageal cancer — Consensus statement of the Gastroenterological Society of Taiwan // *Dis Esophagus*. 2018. Vol. 31, N 8. doi: 10.1093/dote/doy016
6. Oyanagi H. Clinical significance and problems in parenteral nutritional care. (In Japanese) // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1998. Vol. 99, N 3. P. 159–163.
7. Peng J., Cai J., Niu Z.X., Chen L.Q. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis // *Dis Esophagus*. 2016. Vol. 29, N 4. P. 333–341. doi: 10.1111/dote.12337
8. Smeets B.J., Luyer M.D. Nutritional interventions to improve recovery from postoperative ileus // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018. Vol. 21, N 5. P. 394–398. doi: 10.1097/MCO.0000000000000494
9. Osland E., Yunus R.M., Khan S., Memon M.A. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis // *J Parenter Enter Nutr*. 2011. Vol. 35, N 4. P. 473–487. doi: 10.1177/0148607110385698
10. De Vasconcellos Santos F.A., Gonzaga Torres L., Alves Wainstein A.J., Drummond-Lage A.P. Jejunostomy or nasojejunal tube after esophagectomy: a review of the literature // *J Thorac Dis*. 2019. Vol. 11. P. 5812–5818. doi: 10.21037/jtd.2018.12.62
11. Choi A.H., O'Leary M.P., Merchant S.J., et al. Complications of feeding jejunostomy tubes in patients with gastroesophageal cancer // *J Gastrointest Surg*. 2017. Vol. 21, N 2. P. 259–265. doi: 10.1007/s11605-016-3297-6
12. Tao Z., Zhang Y., Zhu S., et al. A prospective randomized trial comparing jejunostomy and nasogastric feeding in minimally invasive McKeown Esophagectomy // *J Gastrointest Surg*. 2020. Vol. 24, N 10. P. 2187–2196. doi: 10.1007/s11605-019-04390-y
13. Pattamatta M., Fransen L.F., Dolmans-Zwartjes A.C., et al. Effect of direct oral feeding following minimally invasive esophagectomy on costs and quality of life // *J Med Econ*. 2021. Vol. 24, N 1. P. 54–60. doi: 10.1080/13696998.2020.1859843
14. Berkelmans G.H., Fransen L.F., Dolmans-Zwartjes A.C., et al. Direct oral feeding following minimally invasive esophagectomy (NUTRIENT II trial): an international, multicenter, open-label randomized controlled trial // *Ann Surg*. 2020. Vol. 271, N 1. P. 41–47. doi: 10.1097/SLA.0000000000003278
15. Weijs T.J., Berkelmans G.H., Nieuwenhuijzen G.A., et al. Immediate postoperative oral nutrition following esophagectomy: a multicenter clinical trial // *Ann Thorac Surg*. 2016. Vol. 102, N 4. P. 1141–1148. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.067
16. Giacopuzzi S., Weindelmayer J., Treppiedi E., et al. Enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing esophagectomy for cancer: a single center experience // *Dis Esophagus*. 2017. Vol. 30, N 4. P. 1–6. doi: 10.1093/dote/dow024
17. Fransen L., Janssen T., Aarnoudse M., et al. Direct oral feeding after a minimally invasive esophagectomy: a single-center prospective cohort study // *Ann Surg*. 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004036
18. Федоров И.Г., Гаврилина Н.С., Седова Г.А., и др. Трофологическая недостаточность у пациентов гастроэнтерологического профиля. Москва, 2015. 53 с.
19. Raiten D.J., Namasté S., Brabin B., et al. Executive summary — biomarkers of nutrition for development: building a consensus // *Am J Clin Nutr*. 2011. Vol. 94, N 2. P. 633S–650S. doi: 10.3945/ajcn.110.008227
20. Cabrerizo S., Cuadras D., Gomez-Busto F., et al. Serum albumin and health in older people: review and meta analysis // *Maturitas*. 2015. Vol. 81, N 1. P. 17–27. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009
21. Conway T.L., Cronan T.A., Peterson K.A. Circumference-estimated percent body fat vs. weight-height indices: relationships to physical fitness // *Aviat Sp Environ Med*. 1989. Vol. 60, N 5. P. 433–437.
22. Zhang Z., Pereira S.L., Luo M., Matheson E.M. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 8. P. 829. doi: 10.3390/nu9080829
23. Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? // *Clin Chem*. 2006. Vol. 52, N 12. P. 2177–2179. doi: 10.1373/clinchem.2006.077412
24. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2007. 768 с.
25. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy // *Surgery*. 1992. Vol. 111, N 5. P. 518–526.
26. Low D.E., Alderson D., Cecconello I., et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) // *Ann Surg*. 2015. Vol. 262, N 2. P. 286–294. doi: 10.1097/SLA.0000000000001098

27. Yibulayin W., Abulizi S., Lv H., Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis // *World J Surg Oncol*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 304. doi: 10.1186/s12957-016-1062-7
28. Goense L., Meziari J., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer // *Br J Surg*. 2019. Vol. 106, N 1. P. 111–119. doi: 10.1002/bjs.11000
29. Booka E., Takeuchi H., Nishi T., et al. The impact of postoperative complications on survivals after esophagectomy for esophageal cancer // *Med (United States)*. 2015. Vol. 94, N 33. P. e1369. doi: 10.1097/MD.0000000000001369
30. Aiolfi A., Asti E., Riva C.G., Bonavina L. Esophagectomy for stage IV achalasia: case series and literature review // *Eur Surg Acta Chir Austriaca*. 2018. Vol. 50, N 2. P. 58–64. doi: 10.1007/s10353-018-0514-4
31. Van den Berg J.W., Luketich J.D., Cheong E. Oesophagectomy: the expanding role of minimally invasive surgery in oesophageal cancer // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018. Vol. 36–37. P. 75–80. doi: 10.1016/j.bpg.2018.11.001
32. Markar S.R., Karthikesalingam A., Thrumurthy S., et al. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy // *Dis Esophagus*. 2013. Vol. 26, N 3. P. 250–262. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01353.x

REFERENCES

1. Saltanov AI, Selchuk VI, Snegovoy AV. Fundamentals of nutritional support in an oncological clinic (A guide for doctors). Moscow: MEDpress-inform; 2009. 240 p. (In Russ).
2. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
3. Low DE, Allum W, De Manzoni G, et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *World J Surg*. 2019;43(2):299–320. doi:10.1007/s00268-018-4786-4
4. Pasechnik IN. Nutritive support from the standpoint of the accelerated recovery program after surgical interventions. *DoktorRu*. 2016;12(1):27–31. (In Russ).
5. Chen MJ, Wu IC, Chen YJ, et al. Nutrition therapy in esophageal cancer — Consensus statement of the Gastroenterological Society of Taiwan. *Dis Esophagus*. 2018;31(8). doi: 10.1093/dote/doy016
6. Oyanagi H. Clinical significance and problems in parenteral nutritional care. (In Japanese). *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1998;99(3):159–163.
7. Peng J, Cai J, Niu ZX, Chen LQ. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):333–341. doi: 10.1111/dote.12337
8. Smeets BJ, Luyer MD. Nutritional interventions to improve recovery from postoperative ileus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):394–398. doi: 10.1097/MCO.0000000000000494
9. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *J Parenter Enter Nutr*. 2011;35(4):473–487. doi: 10.1177/0148607110385698
10. De Vasconcellos Santos FA, Gonzaga Torres L, Alves Wainstein AJ, Drummond-Lage AP. Jejunostomy or nasojejun tube after esophagectomy: a review of the literature. *J Thorac Dis*. 2019;11:5812–5818. doi: 10.21037/jtd.2018.12.62
11. Choi AH, O'Leary MP, Merchant SJ, et al. Complications of feeding jejunostomy tubes in patients with gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):259–265. doi: 10.1007/s11605-016-3297-6
12. Tao Z, Zhang Y, Zhu S, et al. A prospective randomized trial comparing jejunostomy and nasogastric feeding in minimally invasive McKeown Esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(10):2187–2196. doi: 10.1007/s11605-019-04390-y
13. Pattamatta M, Fransen LF, Dolmans-Zwartjes AC, et al. Effect of direct oral feeding following minimally invasive esophagectomy on costs and quality of life. *J Med Econ*. 2021;24(1):54–60. doi: 10.1080/13696998.2020.1859843
14. Berkelmans GH, Fransen LF, Dolmans-Zwartjes AC, et al. Direct oral feeding following minimally invasive esophagectomy (NUTRIENT II trial): an international, multicenter, open-label randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2020;271(1):41–47. doi: 10.1097/SLA.0000000000003278
15. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Immediate postoperative oral nutrition following esophagectomy: a multicenter clinical trial. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):1141–1148. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.067
16. Giacomuzzi S, Weindelmayer J, Treppiedi E, et al. Enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing esophagectomy for cancer: a single center experience. *Dis Esophagus*. 2017;30(4):1–6. doi: 10.1093/dote/dow024
17. Fransen L, Janssen T, Aarnoudse M, et al. Direct oral feeding after a minimally invasive esophagectomy: a single-center prospective cohort study. *Ann Surg*. 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004036
18. Fedorov IG, Gavrilina NS, Sedova GA, et al. Trophological insufficiency in gastroenterological patients. Moscow; 2015. 53 p. (In Russ).
19. Raiten DJ, Namasté S, Brabin B, et al. Executive summary — biomarkers of nutrition for development: building a consensus. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):633S–650S. doi: 10.3945/ajcn.110.008227
20. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, et al. Serum albumin and health in older people: review and meta analysis. *Maturitas*. 2015;81(1):17–27. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009
21. Conway TL, Cronan TA, Peterson KA. Circumference-estimated percent body fat vs. weight-height indices: relationships to physical fitness. *Aviat Sp Environ Med*. 1989;60(5):433–437.
22. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829. doi: 10.3390/nu9080829
23. Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? *Clin Chem*. 2006;52(12):2177–2179. doi: 10.1373/clinchem.2006.077412
24. Zaichik ASH, Churilov LP. Pathochemistry. Endocrine and metabolic disorders. Saint Petersburg: ALBI; 2007. 768 p. (In Russ).

25. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518–526.
26. Low DE, Alderson D, Ceconello I, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 2015;262(2):286–294. doi: 10.1097/SLA.0000000000001098
27. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):304. doi: 10.1186/s12957-016-1062-7
28. Goense L, Meziani J, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2019;106(1):111–119. doi: 10.1002/bjs.11000
29. Booka E, Takeuchi H, Nishi T, et al. The impact of postoperative complications on survivals after esophagectomy for esophageal cancer. *Med (United States)*. 2015;94(33):e1369. doi: 10.1097/MD.0000000000001369
30. Aiolfi A, Asti E, Riva CG, Bonavina L. Esophagectomy for stage IV achalasia: case series and literature review. *Eur Surg Acta Chir Austriaca*. 2018;50(2):58–64. doi: 10.1007/s10353-018-0514-4
31. Van den Berg JW, Luketich JD, Cheong E. Oesophagectomy: the expanding role of minimally invasive surgery in oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36–37:75–80. doi: 10.1016/j.bpg.2018.11.001
32. Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, et al. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy. *Dis Esophagus*. 2013;26(3):250–262. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01353.x

ОБ АВТОРАХ

*** Ковалерова Наталья Борисовна;**

адрес: Россия, 117997, Москва,
ул. Большая Серпуховская, д. 27;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-1816>;
eLibrary SPIN: 2525-9338; e-mail: kovalerova.nat@gmail.com

Ручкин Дмитрий Валерьевич, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>;
eLibrary SPIN: 2587-8568; e-mail: ruchkindmitry@gmail.com

Плотников Георгий Павлович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>;
eLibrary SPIN: 7504-2864; e-mail: georgpp@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Natalia B. Kovalerova, MD;**

address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya street,
Moscow 117997, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-1816>;
eLibrary SPIN: 2525-9338; e-mail: kovalerova.nat@gmail.com

Dmitry V. Ruchkin, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-3922>;
eLibrary SPIN: 2587-8568; e-mail: ruchkindmitry@gmail.com

Georgy P. Plotnikov, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>;
eLibrary SPIN: 7504-2864; e-mail: georgpp@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях

Ю.П. Орлов¹, С.В. Свиридов², Е.Н. Какуля¹¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кислород является основным регулятором метаболических процессов в организме не только в контексте нормальной физиологии, но и при развитии различных критических состояний.

В последние годы проблема патогенеза целого ряда заболеваний органов и систем обогатилась знанием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород — тот самый кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода, имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации может быть регуляторным или, наоборот, токсическим. Соответственно, пробудился интерес и к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие активных форм кислорода, — антиоксидантам. Сегодня общепризнано, что окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе критических состояний. Таким образом, с одной стороны, избыточная продукция свободных радикалов рассматривается как одно из проявлений защитной реакции организма на воздействие различных факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности (инфекции, травмы, токсины, ионизирующее излучение, физическое напряжение, переохлаждение, гипоксия, различного вида стрессы), с другой — повышенная продукция свободных радикалов достаточно быстро приводит к необратимым повреждениям: разрушению мембран эритроцитов с последующим гемолизом, превращению гемоглобина в метгемоглобин, повреждению ДНК, десенситизации рецепторов плазматических мембран, инаktivации различных гормонов и ферментов, в том числе ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты.

Проблема использования кислорода при критических состояниях в настоящее время широко обсуждается в периодической литературе с акцентированием внимания на его концентрациях, применяемых у пациентов как в операционных, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кислород, используемый в процессе интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности и гипоксии, должен иметь определённый диапазон значений концентрации. Токсические эффекты кислорода могут проявляться при его длительном использовании в высоких концентрациях, что обуславливает не только его прямой токсический эффект на лёгкие, но и активацию свободнорадикального окисления и избыточной продукции активных форм кислорода.

В обзоре изложены современные данные о физиологической роли кислорода, его участии в процессах метаболизма на фоне воспаления, гипоксии и в условиях активации процессов свободнорадикального окисления. Современный подход к оксигенотерапии и представленные в обзоре данные исследований призывают относиться к кислороду как к лекарственному препарату во избежание проявлений его токсических эффектов.

Ключевые слова: метаболизм; кислород; гипоксия; свободнорадикальное окисление.

Как цитировать

Орлов Ю.П., Свиридов С.В., Какуля Е.Н. Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 66–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions

Yurii P. Orlov¹, Sergey V. Sviridov², Evgeny N. Kakulya¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Oxygen is the main regulator of metabolic processes in the body not only in the context of normal physiology, but also in the development of various critical conditions.

In recent years, the problem of pathogenesis of a number organs' and systems' diseases has been enriched by knowledge of the mechanism of damage to cellular structures. Oxygen turned out to be the main factor of damage — the very oxygen, due to the lack of which cell death occurs. It turned out that the so-called reactive oxygen species having an unpaired electron have a biological effect, which, depending on the concentration, can be regulatory or, conversely, toxic. Accordingly, interest has also been aroused in compounds that normally prevent the toxic effect of reactive oxygen species — antioxidants. Today it is generally recognized that oxidative stress plays an important and possibly a key role in the pathogenesis of critical conditions. Thus, on the one side, excessive production of free radicals is considered as one of the manifestations of the body's protective reaction to the effects of various environmental factors and living conditions (infections, injuries, toxins, ionizing radiation, physical stress, hypothermia, hypoxia, various types of stress), on the other — increased production of free radicals quickly leads to irreversible damage: destruction of the erythrocytes' membranes with subsequent hemolysis, transformation of hemoglobin into methemoglobin, DNA damage, desensitization of plasma membrane receptors, inactivation of various hormones and enzymes, including antiradical and antiperoxide protection enzymes.

The problem of using oxygen in critical conditions is currently widely discussed in the periodical literature with an emphasis on the oxygen concentrations used in patients, both in operating rooms and in intensive care units. Oxygen used in the intensive care of acute respiratory failure and hypoxia should have a certain concentration range. The toxic effects of oxygen can occur with its prolonged use in high concentrations, which causes not only its direct toxic effect on the lungs, but also in the potentiation of the activation of free radical oxidation and excessive production of reactive oxygen species.

The review presents current data on the physiological role of oxygen, its participation in metabolic processes against the background of inflammation, hypoxia and under conditions of activation of free radical oxidation processes. The recent approach to oxygen therapy and the research data presented in the review urge to relate to oxygen as a drug in order to avoid manifestations of its toxic effects.

Keywords: metabolism; oxygen; hypoxia; free radical oxidation.

To cite this article

Orlov YuP, Sviridov SV, Kakulya EN. Pathophysiological aspects of oxygen, hypoxia and free radical oxidation in critical conditions. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):66–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr88951>

Received: 24.11.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Мы не можем представить свою жизнь без кислорода (Oxygenium , O_2). До появления фотосинтезирующих организмов атмосфера практически его не содержала. С их появлением кислород стал побочным продуктом их жизнедеятельности, и теперь, когда организмы, способные окислять органические соединения при помощи O_2 , получили преимущество, мы говорим, что кислород — наша жизнь. Однако вместе с преимуществом кислород принёс новую опасность для организма. Молекулярный кислород, который обладает высокой реакционной способностью в основном состоянии, способен образовывать высокоактивные формы, способные убивать живую клетку.

В последние 10–15 лет проблема патогенеза большого ряда заболеваний органов обогатилась знанием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород — тот самый кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода (АФК), имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации АФК может быть регуляторным или, наоборот, токсическим. Соответственно, пробудился интерес и к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие АФК, — антиоксидантам. Сегодня общепризнано, что окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе критических состояний [1, 2].

КИСЛОРОД И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

В процессе эволюции жизни на Земле всем живым существам пришлось искать пути приспособления к широкому (от 0 до 35%) диапазону окружающего уровня O_2 . Периоды относительной гипероксии содействовали не только сохранению биоразнообразия и гигантизма, но и несли избыток окислительного стресса, что предусматривало усиление активности антиоксидантной защиты организма от избыточного количества активных радикалов кислорода [3]. Это очень важная деталь: так, увеличивая концентрацию кислорода пациентам, нельзя забывать, что при этом повышаются как число синтезируемых токсичных радикалов, так и напряжённость в системе антиоксидантной защиты. Свободный радикал, как известно, имеет один неспаренный электрон на внешней или внутренней орбите, что наделяет его высокой реакционной способностью. Однако, кроме этого, подобные реакции сопровождаются накоплением большого количества промежуточных продуктов окисления. Поскольку мы живём в кислородной среде, свободные радикалы образуются в организме всегда и являются запрограммированным элементом для защиты тканей от кислорода.

Количество радикалов контролируется антиоксидантной системой, под контролем которой АФК инициируют реакции свободнорадикального окисления как ещё одну форму защиты организма от различного рода ксенобиотиков и бактериальных агентов [4].

Но нет ничего вечного, и система антиоксидантной защиты не является исключением. Свободных радикалов в состоянии декомпенсации синтезируется большое количество, и начинается трансформация защитного элемента в разрушительный. Происходит активация перекисного окисления липидов, что приводит к химической модификации и разрушению различных биомолекул и клеточных мембран. Избыточная продукция АФК и нарушение нормального функционирования антиоксидантной защиты лежат в основе развития окислительного стресса у больных, находящихся в критическом состоянии [2], и этот факт никем уже не оспаривается.

Таким образом, с одной стороны, избыточная продукция свободных радикалов рассматривается как одно из проявлений защитной реакции организма на воздействие различных факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности (инфекции, травмы, токсины, ионизирующее излучение, физическое напряжение, переохлаждение, гипоксия, различного вида стрессы), с другой — повышенная продукция свободных радикалов достаточно быстро приводит к необратимым повреждениям: разрушению мембраны эритроцитов с последующим их гемолизом, превращению гемоглобина в метгемоглобин, повреждению ДНК, десенситизации рецепторов плазматических мембран, инактивации различных гормонов и ферментов, в том числе ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты [4].

Свободнорадикальное окисление

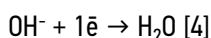
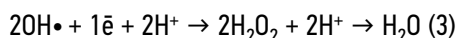
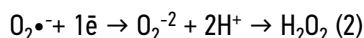
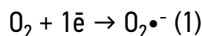
Природа целенаправленно использует цитотоксический эффект кислородных радикалов для уничтожения чужеродных микроорганизмов и собственных дефектных клеток. Трудно переоценить роль АФК в фагоцитозе, антибластомной резистентности, метаболизме арахидоновой кислоты, регенерации тканей и т.д. [4].

Вспомним, что кислород, транспортируемый эритроцитами к клеткам различных органов и тканей, используется только для внутреннего дыхания или сопряжённого окислительного фосфорилирования. В митохондриях при помощи ферментов дыхательной цепи происходит 4-валентное восстановление кислорода с образованием воды и высвобождением энергии, идущей на рефосфорилирование аденозиндифосфата (АДФ). Часть кислорода (около 5%) самопроизвольно восстанавливается одно-, двух- и трёхэлектронным путём, в результате чего образуются реактивные кислородные радикалы: супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH) и перекись водорода (H_2O_2), которые инициируют реакции перекисного окисления липидов. Это ферментативный путь генерации АФК, протекающий во всех клетках

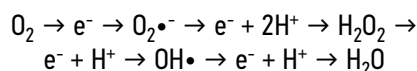
органов и тканей. При этом эндогенные ферменты антиоксидантной защиты успешно нейтрализуют указанные соединения.

В организме человека существуют два пути использования O_2 : для нормальных условий — оксидазный, на случай гипоксии — оксигеназный.

Оксидазный путь связан с окислением в митохондриях энергетических субстратов и реализуется при участии цитохромоксидазы:



Оксигеназный путь, в противоположность оксидазному, протекает с включением одного или двух атомов кислорода в молекулу субстрата, чему способствуют оксигеназы. При этом происходит прямое восстановление кислорода одним или двумя электронами до супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$) и далее с образованием достаточно токсичных продуктов супероксидного аниона и перекиси водорода:



В процессе реакции (2) одновалентное восстановление H_2O_2 приводит к образованию гидроксильного радикала ($OH^{\bullet}$) и воды. Таким образом, образовавшиеся в результате реакции радикальные ($OH^{\bullet}$, $O_2^{\bullet-}$) и нерадикальные (H_2O_2) продукты могут трактоваться как АФК. Молекулярный же кислород, в отличие от продуктов предыдущих реакций, содержит два неспаренных электрона [5].

В настоящее время известны более 10 ферментов, локализованных в различных структурах клетки, которые могут катализировать эти реакции. Наиболее распространённым примером оксигеназного пути использования кислорода является система микросомального окисления, содержащая цитохром P-450. Образование АФК, в частности $O_2^{\bullet-}$, может происходить и в митохондриях, где по пути следования электронов к цитохромоксидазе может возникать сброс одного электрона [4].

Существует несколько факторов, которые способствуют переключению механизмов использования кислорода с оксидазного пути на оксигеназный [7]. В организме при определённых условиях включаются механизмы защиты, так или иначе связанные с изменением потребления кислорода, ведь как избыток, так и его недостаток опасны для клеток. Это важно понимать при проведении интенсивной терапии, когда становится очевидной тонкая грань свободнорадикального окисления.

Во-первых, накопление катехоламинов (поддерживающих спазм прекапилляров в период централизации кровообращения) и продуктов их неполного окисления при любом стрессе способствует интенсивному синтезу супероксидного радикала, необходимого для утилизации недоокисленных продуктов. С другой стороны, избыток супероксидного радикала блокирует катехоламинные рецепторы и потенцирует синтез пироксинитрита, ведущего к вазодилатации [8]. Именно поэтому для сохранения перфузии тканей просто необходимо использовать антиоксиданты на фоне синтетических вазопрессоров.

Во-вторых, избыток восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДФ⁺), которые являются донорами электронов при ишемии, гипоксии и реоксигенации, способствует переключению механизмов использования кислорода с оксидазного на более экономичный оксигеназный путь [9], при этом данный вариант также связан с избыточной продукцией свободных радикалов.

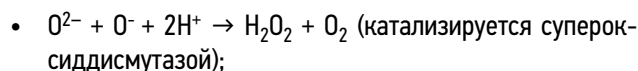
В-третьих, увеличение напряжения кислорода как акцептора электронов при гипербарической оксигенации является, наверное, самым грозным вариантом течения оксигеназного пути, т.к. в этом случае синтез свободных радикалов увеличивается в геометрической прогрессии (не сложно представить, что если в условиях нормального атмосферного давления в 750 мм рт.ст. и при дыхании 21% кислородом 5% используемого кислорода идёт на синтез радикалов, то при 2 атмосферах и 100% концентрации синтез радикалов увеличится более чем в 5 раз [7]).

В-четвёртых, инактивация ферментных и неферментных антиокислительных систем, которые истощаются в условиях гипоксии или гипероксии в период реперфузии, прогрессирует особенно при критических состояниях [10, 11].

В-пятых, происходит накопление металлосодержащих комплексов переменной валентности (т.к. какой-то массив клеток погибает, увеличивается доступность кислорода к остаткам цитохромов, вернее к железу) [12].

Роль ионов железа в активации свободнорадикального окисления

К настоящему времени описаны и другие пути образования АФК, имеющие место при развитии, например, воспаления, — это генерация кислородных радикалов нейтрофильными лейкоцитами в процессе фагоцитоза, реакции превращения ксантина в гипоксантин, синтез простагландинов и лейкотриенов и ряд других. В норме нейтрализация активных форм кислорода происходит в виде цепи строго последовательных реакций:



- $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{HClO} + \text{H}_2\text{O}$ (образование гипохлорита HClO катализируется миелопероксидазой);
- $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ (разложение перекиси под действием каталазы);
- $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$ (реакция катализируется под действием глутатионпероксидазы).

Это так называемый ферментный путь устранения, или инактивации, активных форм кислорода [4].

Однако, когда в строго регламентированную природой схему устранения свободных радикалов попадает свободное железо, процессы свободнорадикального окисления выходят из-под контроля антиоксидантной системы. В указанном контексте необходимо отметить фундаментальные работы академика РАМН Ю.А. Владимирова и его школы. В процессе изучения происхождения и сущности как первичных, так и вторичных радикалов была отмечена важная патогенетическая роль ионов свободного (несвязанного Fe^{2+}) железа. Доказано, что если первичные радикалы являются физиологическими и выполняют такие жизненно важные функции, как перенос электронов в дыхательной цепи (убихинон), защита от микроорганизмов (супероксид), регуляция кровяного давления (оксид азота), то все вторичные радикалы оказывают только цитотоксическое действие, возможно, за счёт своего образования в биохимических реакциях при участии цитотоксичных свободных ионов железа. Это происходит по причине того, что реакции, протекающие в дыхательной цепи, осуществляются в митохондриях с участием металлосодержащих (в основном железа) ферментов (цитохромы). При повреждении структуры митохондрии (чаще всего при гипоксии и гипероксии) образование АФК, по мнению Ю.А. Владимирова [4], происходит в реакциях:

- Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$);
- Хабера–Вайса с ионом железа ($\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$);
- Осипова ($\text{Fe}^{2+} + \text{HClO} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cl}^- + \bullet\text{OH}$);
- с гидроперекисью липидов, где образуются радикалы гидроксила и липидов ($\text{Fe}^{2+} + \text{LOOH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH}^- + \text{LO}\bullet$).

Как известно, все продукты вышеописанных реакций обладают разрушительной активностью по отношению к белкам, кислотам и клеточным мембранам. Ионы Fe^{3+} , участвующие в указанных реакциях, обладают свойством быстро менять валентность в присутствии кислорода и превращаться в Fe^{2+} , которые также обладают цитотоксическими свойствами, но уже более выраженными [12].

Таким образом, современные представления о процессах свободнорадикального окисления позволили констатировать, что тяжесть различных патологических состояний всегда зависит либо от выраженности защитных механизмов устранения токсичных радикалов, либо от степени дисфункции или декомпенсации антиоксидантной системы. Основная причина патологических процессов в человеческом организме, вызывающих преждевременное старение и развитие многих болезней, — избыточное накопление в организме кислородных свободных радикалов, т.е. оксидантный стресс [12]. За счёт вредного воздействия свободных радикалов повреждаются стенки сосудов, мембраны, окисляются липиды. Сегодня общепризнано, что концентрация свободных радикалов возрастает только за счёт снижения естественной антиоксидантной системы человека [12], что обусловлено следующим мнением: если человек кислородозависим, то тяжесть повреждения клетки, в свою очередь, будет зависеть от интенсивности кислородного обеспечения и состояния энергетического потенциала клетки. В данном случае можно говорить о необходимости использования антиоксидантной защиты, аналогично как и о любом виде протезирования утраченной функции. Более того, устранение дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, сопряжённое с необходимостью использования высоких концентраций кислорода, и увеличение интенсивности кровотока в период реперфузии должны проводиться на фоне антиоксидантной терапии [13]. На сегодняшний день это должно стать аксиомой, в противном случае будет происходить неуправляемая активация синтеза разрушительных радикалов кислорода, природная суть которых — защита клетки.

Антиоксидантная защита

Исторически сложилось так, что жизнь на Земле зародилась в условиях экстремальной гипоксии. Земля сформировалась примерно 4,6 млрд лет назад, и самые ранние формы жизни, по одной из теорий, появились вскоре после периода тяжёлой бомбардировки планеты метеоритами 4 млрд лет назад. В то время атмосфера состояла из газов, выделяющихся из земной коры, в первую очередь азота, углекислого газа, водяного пара и водорода. Для примитивных анаэробных прокариот, которые сначала населяли Землю, даже следы кислорода были высокотоксичными. Через фотохимическое удаление паров воды, высвобождение кислорода и водорода, а затем с помощью фотосинтеза цианобактерий концентрация кислорода в атмосфере поднялась ещё выше, и все организмы были вынуждены приспособиться, чтобы оградить себя от его разрушительной силы [14].

В этих ситуациях и проявляется вторая система инактивации АФК — неферментативная, которая включает большое количество различных химических веществ:

восстановленный глутатион, витамин С, витамин Е. Большое значение имеют мочевая кислота, аминокислота таурин и особенно белки, содержащие ионы металлов с переменной валентностью, — трансферрин, лактоферрин, ферритин, церулоплазмин. Связывая ионы металлов (исключительно Fe^{3+} и Fe^{2+}), такие белки существенно снижают вероятность протекания радикалгенерирующих реакций. По мнению большинства исследователей, существующая в организме система антиоксидантной защиты может быть представлена в виде трёх уровней [4, 12].

Первый уровень защиты предусматривает устранение потенциально опасных АФК — супероксидного анион-радикала и перекиси водорода с участием супероксиддисмутазы и каталазы, предотвращая таким образом образование гидроксильного радикала в процессе реакций Фентона и Хабера–Вайса. Однако синтез супероксиддисмутазы тоже как-то лимитирован и рассчитан на определённое количество супероксидного анион-радикала. После её активации так или иначе наступает истощение активности фермента, но синтез радикала продолжается, если не устранена причина для его образования (например, гипоксия). На этом фоне продолжается гибель клеток и входящих в их состав митохондрий, выделяется свободное железо, что уже даёт возможность для реализации реакций Фентона и Хабера–Вайса и синтеза гидроксильного радикала. Таким образом, потенцируется патологический вариант свободнорадикального окисления, и начинается перекисное окисление липидов [4, 12].

Вторая линия защиты начинает действовать в том случае, если образовавшийся гидроксильный радикал индуцировал окисление полиеновых липидов, которые могут быть обезврежены при помощи природного антиоксиданта — витамина Е — или веществ, принимающих участие в регенерации α -токоферола (например, витамин С, убихинон, L-каротин, флавоноиды, производные витамина К). И, наконец, третья линия защиты представлена глутатионпероксидазой, глутатион-S-трансферазой и ферментными системами биорегенерации окисленного глутатиона. Глутатионпероксидаза может быть отнесена и к элементам первой линии обороны, т.к. обладает способностью утилизировать перекись водорода [4, 12]. В связи с этим ферменты антирадикальной защиты можно условно разделить на две группы — прямой (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и косвенной (дегидрогеназы) антирадикальной защиты. Другие авторы склонны делить антиоксидантные ферменты на 3 группы: первая группа включает супероксиддисмутазу и никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной форме (НАДН), вторая — каталазу, глутатионзависимые липопероксидазы и фосфолипазу A2; к третьей группе относят ферменты, необходимые для нормального функционирования основных компонентов вышеперечисленных линий антиоксидантной защиты, в том числе участвующих в регенерации витамина Е, аскорбиновой кислоты и глутатиона [4, 12].

Появление свободного железа в плазме крови вполне возможно как при наличии воспалительного процесса, так и в его отсутствие. Можно выделить три источника, из которых Fe^{2+} поступает в плазму крови. В первую очередь, это железо, которое всасывается в кишечнике и поступает в кровь. Во-вторых, это железо, которое попадает в кровь при разрушении клеток (эритроциты) и тканей в процессе физиологического старения и их гибели. В-третьих, имеются сообщения, что активированные нейтрофилы способны восстанавливать железо до Fe^{2+} из ферритина плазмы. Ионы железа присутствуют в биологических жидкостях, где их концентрация не превышает 10 мкмоль/л, а также в тканях — 30–40 мкмоль/кг массы ткани, если учесть, что ткань не подвергалась воздействиям, нарушающим целостность её внутриклеточных мембран [15]. Однако вопрос, в каком конкретно валентном состоянии находятся ионы железа в тканях, остаётся открытым.

В настоящее время не доказано, что цитотоксическим эффектом обладают ионы Fe^{2+} , а не ионы Fe^{3+} . Скорее всего, это несущественно — опасно любое свободное железо в присутствии кислорода. Существенно то, что повреждение биологических мембран и других компонентов клетки с участием ионов Fe^{2+} осуществляется в результате образования свободных радикалов в одной из трёх реакций — Фентона, Хабера–Вайса, Осипова [15, 16].

В биологических системах широко распространены вещества, образующие с ионами железа водорастворимые комплексы, в составе которых железо сохраняет свою каталитическую активность. Примером таких комплексов могут служить НАДФ, АДФ, АТФ, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), цитохром, ферритин, трансферрин. Крайне существенно, что образование субпродуктов цикла Кребса не обходится без участия железа [17]. К этому следует добавить, что большинство участников цикла нуждаются в присутствии железа. По данным J.W. Moffett и R.G. Zika [18], особенно быстро аутоокисление Fe^{2+} происходит в щелочной среде с образованием осадка $\text{Fe}(\text{OH})_3$, и, напротив, в кислой среде $\text{Fe}(\text{OH})_3$ не образуется, а растворы Fe^{2+} достаточно стабильны. Таким образом, метаболический ацидоз, присущий критическим состояниям, является потенцирующим фактором накопления ионов Fe^{2+} железа, а известный в клинической практике метод ощелачивания плазмы крови гидрокарбонатом натрия является патогенетически обоснованным даже при незначительном дефиците оснований.

В организме скрупулёзно создана структура белковых комплексов-антиоксидантов, или комплексонов, для связывания свободного железа. Главное антиоксидантное свойство комплексонов обусловлено тем, что в присутствии комплексообразователей ускоряется процесс окисления ионов Fe^{2+} , и они «выходят из игры». Ю.А. Владимиров выделяет три типа влияния комплексонов на активность железа. Во-первых, это выведение

ионов железа из сферы окислительно-восстановительных реакций. Во-вторых, образование комплексов, не препятствующих участию железа в окислительно-восстановительных реакциях, но препятствующих образованию нерастворимых в воде гидроксидов. В-третьих, изменение восстановительного потенциала ионов железа приводит к ускорению или замедлению скорости окислительно-восстановительных реакций, где примером может служить восстановление молекулярного кислорода в присутствии Fe^{2+} и Десферала. Процесс окисления ионов железа, сопровождающий свободнорадикальные реакции, включает окисление Fe^{2+} кислородом с образованием O^{2-} (реакция Хабера–Вайса), окисление в результате взаимодействия с перекисями (с образованием гидроксильного и органического радикалов в реакции Фентона и Осипова), а также окисление Fe^{2+} ферментативным путём под действием церулоплазмينا, но без образования свободных радикалов [4].

В заключение можно констатировать, что кислород в небольших количествах ещё может быть свободным, но железо всегда должно быть связанным, иначе возникает перспектива неуправляемого окисления и синтез губительных свободных радикалов. Все железосвязывающие белки находятся всегда в железодефицитном состоянии [17]. Это одна из причин, почему железо блокировано в организме мощной, легкодеформируемой мембраной эритроцита и мембранами клетки и митохондрий. Учитывая, что перечисленные выше реакции характерны для любого вида клеток и тканей, можно с большой долей вероятности предположить следующее. При критических состояниях, когда отмечаются спазм сосудов системы микроциркуляции и недостаток кислорода с последующим его избытком (следствие искусственной вентиляции лёгких, реоксигенация при реперфузии), а также некомпенсированный метаболический ацидоз и гибель жизнеспособных клеток, процесс образования свободных радикалов принимает катастрофические размеры. Причиной тому является избыток ионов Fe^{2+} и кислорода. Связь ионов железа с кислородом — взрывоопасная смесь, и природа строго следит за избытком одного и другого, исключая любую возможность сочетания этих двух элементов в свободном состоянии. Вот почему человеку всегда нужны антиоксиданты, тем более когда он находится в критическом состоянии, которое всегда сопровождается дефицитом антиоксидантов.

Гипоксия как типовой патологический процесс

Таким образом, антиоксидантные механизмы можно представить в виде каскада. На верхней ступени (в состоянии здоровья) системы иммунитета и антиоксидантной защиты справляются с различными агрессивными внешними факторами (в первую очередь, кислород) и потоком первого радикала, супероксидного $\text{O}_2^{\cdot -}$. Состояние нормоксии всегда сопровождается появлением некоторого

количества $\text{O}_2^{\cdot -}$, которое нам просто необходимо в повседневной жизни, где траты ферментов (супероксиддисмутаза и каталаза) на устранение $\text{O}_2^{\cdot -}$, H_2O_2 и белков, связывающих ионы железа, до определённого уровня покрываются их синтезом в печени.

При критическом состоянии всегда развивается гипоксия в каком-либо из её вариантов, которая сопровождается расстройствами микроциркуляции или же является следствием этих расстройств, и здесь уже начинается защита — синтез повышенного количества ферментов и белков, т.к. синтез $\text{O}_2^{\cdot -}$ возрастает. Антиоксидантная система старается блокировать синтез АФК, в первую очередь $\text{O}_2^{\cdot -}$, и не допустить образования гидроксильного радикала в реакциях Фентона и Хабера–Вайса, т.к. для этого есть условия — появляется большое количество ионов железа, ведь часть клеточного массива погибает, и увеличивается гибель эритроцитов в сосудах микроциркуляции. Супероксиддисмутаза нейтрализует $\text{O}_2^{\cdot -}$, каталаза — H_2O_2 , увеличивается синтез трансферрина и активность церулоплазмينا [17]. Здесь уже равновесие в отношении антиоксидантов/прооксидантов нарушается, т.к. расход антиоксидантов увеличивается, и их пул в системном кровотоке и на уровне тканей уменьшается, как и увеличивается количество прооксидантов.

На этой степени каскада все будет зависеть от общего состояния организма и таких факторов, как возраст; состояние печени; частота стрессов, перенесённых ранее системой антиоксидантной защиты; время воздействия и мощности агрессии какого-либо патологического фактора [19]. Гипоксия и опосредованная ею клеточная гибель генерируют и воспалительный ответ, что ещё больше усиливает каскад критических событий на уровне клетки [20]. Кроме того, ткани в условиях гипоксии снижают свои функции, сокращая тем самым общий кровоток и приводя к дальнейшему обострению глобальной тканевой гипоксии. На этом фоне происходит увеличение вентиляции (т.е. больше кислорода идёт на производство $\text{O}_2^{\cdot -}$), увеличивается скорость кровотока и возрастает расход кислорода на поддержание возросшей скорости метаболических процессов [12].

Процесс окисления в тканях идёт быстрее. По всей видимости, в данной ситуации возникает необходимость антиоксидантной протекции, т.к. начинается сочетанное воздействие двух мощных патогенетических факторов — кислорода и железа.

Уже в XVIII веке благодаря британскому естествоиспытателю Дж. Пристли было известно, что организм «боится» не только свободного железа, но и избыточного количества кислорода: «Как свеча сгорает гораздо быстрее в этом воздухе, чем в обычном, так и мы можем прожить нашу жизнь слишком быстро». Вполне возможно, что для продления жизни природа придумала и гипоксию, и условия жизни при 21% концентрации кислорода.

Как ни странно, но жизнь зародилась в аноксии [14]. Многие организмы, независимо от эволюционирующих

разнообразий дыхательной системы с целью получения кислорода из окружающей среды, пришли к жёсткой зависимости от кислорода для своего выживания. Наверное, сегодня существует необходимость и в пересмотре отношения врачебного сообщества к гипоксии. На современном этапе гипоксия рассматривается как патология, сопровождающая критические состояния и обуславливающая активные мероприятия (повышение концентрации кислорода, дыхательного объёма и т.д.) у постели больного с клиническими признаками гипоксии [21]. При этом врачи забывают, что все процессы жизнедеятельности прямо связаны с гипоксией, которая является самым мощным потенцирующим фактором в организме человека и побуждает организм сначала адаптироваться к гипоксии, а только потом искать пути её нивелирования.

Гипоксемия является общим следствием или причиной любого критического состояния. Гипоксемия в критических состояниях может быть вызвана гиповентиляцией, вентиляционно-перфузионным несоответствием, шунтированием крови справа налево или ограничением диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану. Гипоксемия может также возникать в результате дыхания в условиях низкого напряжения кислорода, например на большой высоте. Тканевая гипоксия (снижение клеточных или митохондриальных объёмов кислорода) может возникнуть вследствие гипоксемии или снижения доставки кислорода, а также ввиду снижения сердечного выброса или снижения количества эритроцитов (анемия). Гипоксия тканей может возникать и в ассоциации с синдромом системной воспалительной реакции, что обусловлено снижением тканевой доставки кислорода, связанным с микроциркуляторной дисфункцией; может произойти за счёт изменений клеточных энергетических путей и дисфункции митохондрий, в результате чего снижается возможность использовать имеющийся кислород (клеточная дизоксия) [20].

Компенсация к гипоксемии и тканевой гипоксии может оказаться пагубной как в случае острой асфиксии, так и в долгосрочной перспективе. Например, при болезни Монге (хроническая горная болезнь) у туземцев или при длительном проживании на высоте свыше 2500 м чрезмерный эритроцитоз в сочетании с гипоксической лёгочной вазоконстрикцией может привести к высокому давлению в лёгочной артерии и правых отделах сердца, что обусловит развитие сердечной недостаточности [22].

Механизмы, с помощью которых происходит адаптация к гипоксии, мало изучены. Кроме того, исследовать эти механизмы в контексте критического заболевания крайне сложно. Тяжелобольные пациенты значительно различаются, т.к. образуют неоднородные по возрасту, физическому состоянию, сопутствующим заболеваниям и конкретно провоцирующей болезни (травма, инфекция, ишемические события и др.) группы. Кроме того, многие патологические и физиологические процессы возникают одновременно, и тогда отделить причины от последствий

тканевой гипоксии бывает крайне сложно [20]. Именно поэтому можно предположить, что гипоксические адаптивные процессы, скорее всего, будут общими для гипоксии в любых тканях, независимо от причины, и у любых существ, зависящих от кислорода.

Тканевая гипоксия может инициировать и поддерживать многие аспекты критических состояний. Гипоксические эпителиальные клетки активируют фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-8 (IL-8), в результате чего происходит патологическое увеличение проницаемости сосудов и высвобождение IL-6 — основного цитокина острофазового ответа. Гипоксия и опосредованная ею клеточная гибель генерируют воспалительный ответ, что ещё больше усиливает каскад критических событий на уровне клетки. Кроме того, ткани миокарда в условиях гипоксии снижают свою сократительную функцию, сокращая тем самым общий кровоток и приводя к глобальной тканевой гипоксии [23]. Однако понимание врачом сути любого критического состояния должно учитывать ряд вопросов: знаком ли человеческий организм с этим состоянием, как долго оно ему известно, есть ли у организма какие-либо пути борьбы с этим состоянием? Суть этих вопросов и их актуальность далеко не философские. Опыт жизни человека, не говоря уже о других млекопитающих существах в «доврачебную эру», очень большой, и недооценивать его нельзя. Более того, нужно изучать все аспекты, относящиеся к гипоксии, что в течение длительного времени с успехом и делает наука патофизиология.

В начале XX в., после обширных исследований овечьего фетального кровообращения, Дж. Баркрофт (1872–1947) постулировал, что среда, в которой развивается человеческий зародыш, может быть сопоставима, скорее всего, с переживаемой гипоксией на вершине горы Эверест взрослым человеком. Британский физиолог назвал эту интригующую гипотезу «Эверест в период внутриутробного развития»: чтобы выжить в условиях гипоксической матки, плод должен разрабатывать сложные физиологические стратегии, сопоставимые с условиями, в которых альпинисты покоряют великие гималайские вершины [24].

Через 100 лет, в 2009 г., М.Р. Grocott и соавт. [25] опубликовали сенсационный материал (статья «Газы артериальной крови и содержание кислорода у альпинистов на горе Эверест»), позволивший несколько по-другому посмотреть на проблему гипоксии и гипероксии. Так, в 2007 г. четверо альпинистов, спускаясь с вершины Эвереста (8848 м), сделали анализ газов артериальной крови друг у друга на высоте 8400 м над уровнем моря. Их среднее артериальное парциальное давление кислорода было 3,28 кПа (или 24,6 мм рт.ст.) при артериальной сатурации кислорода 54%, в то время как они дышали без дополнительного кислорода. Один человек в группе имел показатель напряжения кислорода 2,55 кПа (или 19,1 мм рт.ст.) — самый низкий уровень PaO_2 , когда-либо зарегистрированный у взрослого человека [25].

Этап адаптации к гипоксии как ступень эволюции человека

Адаптация к гипоксии — это эволюционно сформировавшаяся ответная реакция организма, направленная на сохранение его жизнедеятельности в условиях дефицита кислорода. Она контролируется как центральными, так и межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами, необходимыми для поддержания внутриклеточного уровня кислорода, структуры и функции клетки, а также её метаболизма и в первую очередь синтеза энергии и энергозависимых процессов [26]. При этом различают две стадии формирования механизмов адаптации — фазу индукции адаптации и фазу формирования геномзависимых реакций долгосрочной адаптации.

Фаза индукции адаптации — это период генерализованного ответа на первое действие раздражителя, включающий как неспецифическую стресс-реакцию (активация адренергической и гипофизарно-адреналовой систем), так и мобилизацию специфических для гипоксии срочных компенсаторных реакций, которые обеспечивают формирование срочной защитной реакции организма от гипоксического воздействия. Эта фаза характеризуется, как правило, увеличением срочной толерантности (резистентности) организма к гипоксии, которая в постгипоксический период сравнительно быстро возвращается к исходному уровню [26]. Тем не менее в зависимости от силы первичного воздействия в этот период активируются множественные соподчинённые сигнальные системы, отражающие срочные функциональные резервы организма и составляющие основу для формирования отсроченных геномзависимых защитных эффектов долгосрочной адаптации [27].

В отличие от этого периода, отсроченная или долгосрочная адаптация формируется при длительном или многократном гипоксическом воздействии на организм [26]. Она сопровождается экспрессией мРНК, специфических белков и генов и характеризуется переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза. Функциональными показателями завершения этого периода является формирование механизмов, обеспечивающих оптимизацию масс-переносящих свойств крови, увеличение мощности работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, экономию энергетического обмена и эффективность утилизации энергии в клетках. При этом происходят снижение вентиляции и температуры тела, потеря веса, увеличение показателя гематокрита. Кроме всего, понижается скорость дыхания, нарастает сродство гемоглобина к кислороду, увеличивается концентрация гемоглобина в результате активации эритропоэза. Биохимические трансформации на уровне клетки реализуются путём изменения кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма, которым сопутствует увеличение эффективности окислительного фосфорилирования. В результате появляются новые популяции мелких митохондрий с набором ферментов, позволяющих им работать

в этом новом режиме. Изменение качества доставки кислорода происходит путём ремоделирования сосудов, которое направлено на уменьшение расстояния между капиллярами (ангиогенез), а энергетическое обеспечение утилизации кислорода — за счёт увеличения гликолиза и транспорта глюкозы (основного субстрата) через гистогематические барьеры [26].

Регуляция всех этих процессов осуществляется на транскрипционном уровне и модулируется индуцируемым при гипоксии специфическим белковым фактором — HIF-1 (hypoxia inducible factor), который выполняет функцию транскрипционного активатора и ключевого регулятора самых различных клеточных и системных ответов на гипоксию. Молекулярная структура HIF-1 достаточно хорошо изучена. Это гетеродимерный редокс-чувствительный белок, состоящий из двух субъединиц: индуцибельно экспрессируемой в цитозоле практически всех клеток млекопитающих кислородчувствительной субъединицы HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β [27]. Активность HIF-1 зависит от наличия субъединицы HIF-1 α , которая синтезируется в реакциях, контролируемых сигнальными системами, активируемыми через рецептор тирозинкиназы, специфический сукцинатзависимый рецептор GPR-91 и др. Его агонистами являются тирозингидроксилаза, цитокины, в том числе факторы роста, например инсулиноподобный фактор, а также сукцинат [26].

В нормоксических условиях внутриклеточный уровень субъединицы HIF-1 низок, т.к. большая его часть подвергается протекающей в цитозоле протеасомной деградации. При гипоксии, напротив, создаются предпосылки инактивации, что способствует стабилизации и аккумуляции HIF-1 α , индукции транскрипционных процессов, транслокации HIF-1 α в ядро, экспрессии HIF-1-зависимых генов-мишеней и синтезу защитных адаптивных белков. Таким образом, активность HIF-1 регулируется путём гипоксической трансдукции сигнала, который основан на уникальной кислородозависимой посттрансляционной модификации [27].

Согласно одной из гипотез, во время гипоксического воздействия активируется генерация АФК, преимущественно митохондриального происхождения, связанная с их образованием в области II и III митохондриальных комплексов и подавлением электронтранспортной функции дыхательной цепи на терминальном её участке. Считается, что этот процесс может усиливаться в постгипоксический период и приводить к развитию постгипоксического окислительного стресса, инактивации пролил-гидроксилазных реакций, ответственных за протеасомальную деградацию HIF-1 α , что и приводит к его стабилизации и аккумуляции [26].

В дальнейшем было раскрыто, что биохимическим эквивалентом гипоксии является изменение концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток, а снижение энергопродукции в них есть следствие

нарушения фосфорилирующих процессов и химических синтезов энергии.

АТФ образуется в митохондриях с помощью гликолиза в процессе окислительного фосфорилирования и осуществляется за счёт переноса электронов из цикла Кребса по цепи транспорта электронов через NADH и FADH₂. Цепь состоит из четырёх ферментных комплексов (комплексы I–IV) и двух транспортёров (убихинон и цитохром C). В то время как электроны перемещаются вниз по цепочке, протоны перекачиваются по внутренней митохондриальной мембране, создавая электрический потенциал мембраны. Этот «хемиосмотический градиент» предоставляет энергию для АТФ-синтазы в комплекс V [28].

АТФ не синтезируется вне цикла Кребса и без кислорода. Кислород не усвоится без энергетического эквивалента. Это единый жизненный цикл.

Таким образом, субстрат для передачи электронов и последующей выработки АТФ синтезируется в основном из глюкозы (через гликолиз) или β-окисления жиров через цикл Кребса и при участии сукцината в электрон-транспортной цепи. Но неполное восстановление кислорода (митохондрии используют приблизительно 98% общего объёма потребляемого кислорода) способствует увеличению производства супероксидного радикала (в основном на комплексе I, но также комплексе III) [26]. И чем больше задолженность клетки в кислороде, тем больше митохондрии продуцируют АФК, и больше требуют участия антиоксидантов (например, супероксиддисмутаза, глутатион), чтобы защититься от повреждений, вызванных АФК. Так формируется антиоксидантная недостаточность собственных митохондриальных ферментов.

На сегодняшний день установлено, что реализация срочной адаптации (которая длится от нескольких часов до нескольких суток) к гипоксии осуществляется только за счёт мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях. Например, при тяжёлом шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечёт за собой развитие гипотермии — последнего защитного механизма. Раньше считали, что аэробный синтез энергии является мишенью для гипоксии за счёт кинетических особенностей цитохромоксидазы, т.е. причина энергодефицита кроется в терминальном звене дыхательной цепи. Но сегодня уже доказано, что причиной снижения синтеза энергии при гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном (II) участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия-индуцированный фактор), синтез которой начинается по сигналу от сукцинатзависимого рецептора GPR91. По мнению авторитетного исследователя в области гипоксии Л.Д. Лукьяновой, ключевым моментом в развитии гипоксии всегда является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, а именно дефицит сукцината, который

обеспечивает функционирование II участка дыхательной цепи [26]. И это уже не гипотеза, а аксиома, которая поддерживается многими исследователями.

Сегодня довольно широко освещена роль сукцината в поддержании функционирования клеток в структуре гипоталамуса — центра регуляции всех основных процессов жизнеобеспечения. Этой теме посвящён уникальный обзор Т.Т. Чен и соавт. «Поддержание гипоталамусом гомеостаза при старении: центральные и периферические роли сукцината» [29], где аргументированно говорится о месте сукцината в механизме старения человека. Старение, по мнению авторов, это фенотип в результате накопления генетических, клеточных и молекулярных повреждений. Старение — это необратимое явление, которое характеризуется прогрессирующим снижением всех физиологических функций. У обоих полов наблюдается потеря тонуса мышц и прочности костей, снижение уровня энергии, ослабление иммунитета, вырождение когнитивных способностей и увеличение жировых отложений, что вторично приводит к увеличению риска метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Многие факторы определяются как причина или следствие возрастного снижения различных функций. Гипоталамус является не только источником этих факторов, но местом синтеза ряда гормонов, ответственных за общий гомеостаз в организме [29]. В обзоре постулируется, что сукцинат — это один из самых известных метаболитов цикла Кребса. Окисление сукцината в митохондриях обеспечивает максимально мощный выход энергии в единицу времени. Внутри митохондрий сукцинат синтезируется по команде триггера — сукцинатзависимого рецептора (SUCN1 или GPR91), осуществляющего опосредованный сигнальный путь во многих периферических тканях, включая гипоталамус. Одним из действий сукцината является стабилизация клеточных структур в условиях гипоксии и стресса путём индуцирования регулятора гипоксии (HIF-1α) [29], о котором речь уже шла выше.

Данные обзора дают возможность предположить, что сукцинат обладает мощным потенциалом для восстановления частично потерянных функций, связанных не только с механизмом клеточного, органного старения (другими словами, износом органа), но и системного старения. Считается, что старение является многофакторным и кумулятивным процессом с множеством участников, взаимодействующих друг с другом в каскаде, поэтому трудно определить одну специфическую причину. Но вполне возможно, что основная причина лежит на поверхности — это гипоксия и активация свободнорадикального окисления.

Обобщая представленный материал, можно сделать несколько выводов.

В ответ на острую гипоксию происходит активация сложных механизмов на уровне генов, берущих начало от сукцинатзависимого рецептора GPR91 и сигнальной молекулы «в лице» сукцината, посредством чего начинается

формирование срочной резистентности и увеличение уровня HIF-1 α . Активация сукцинатзависимого рецептора GPR91 и HIF-1 α влечёт увеличение интенсивности окислительного фосфорилирования для синтеза АТФ. Синтез макроэргов происходит в условиях более экономных (укорочение комплексов в дыхательной цепи за счёт торможения работы I комплекса), т.к. при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты, потому что при окислении янтарной кислоты водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи [26–29]. Организму так удобно и экономно в энергетическом плане.

Торможение работы I комплекса обусловлено ещё и тем, что именно в нём происходит наиболее активный синтез супероксидного анион-радикала, что является эквивалентом защитной реакции в условиях гипоксии. Комплекс I, как опасный участок, как бы выпадает из обоймы дыхательной цепи, и опасность увеличивается в период реоксигенации и реперфузии [26]. Следствием «экономии» является увеличение интенсивности работы II комплекса в дыхательной цепи митохондрий, истощение резервов синтеза эндогенного сукцината. Это ключевая биохимическая «поломка», которая приводит не только к замедлению митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всего обмена веществ в органелле в целом (митохондриальная дисфункция)» [30]. Она может быть локальной (повреждение гепатоцитов), но с увеличением опасности гипоксии сформируется полиорганная митохондриальная дисфункция [31, 32]. Возможно, что это и есть переход физиологической, или привычной, подконтрольной гипоксии в гипоксию патологическую.

Гипоксия путём различных механизмов способствует включению в первую очередь факторов защиты в виде увеличения синтеза и активности ферментов антиоксидантной защиты, т.к. главная задача для клетки — устранить O_2^- , чтобы избежать синтеза более опасных радикалов кислорода, таких как гидроксильный радикал. По всей видимости, это второй механизм — истощение всех механизмов срочной адаптации — приводит к развитию патологической гипоксии как типовому патологическому процессу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипоксия — вечный спутник человека, т.к. каждый его вдох потенцируется гипоксией. Наверное, количество вдохов, отпущенное природой, так или иначе связано с ролью сукцинатов в обеспечении процессов тканевого дыхания. Каждая клетка дышит, устаёт, умирает. Ей на смену приходит другая, которая, в принципе, и «рождается» от утечки кислорода в виде свободных радикалов. Поддержание тканевого дыхания — это энергозатратный процесс, требующий присутствия кислорода и определённого количества субстрата в виде сукцината,

синтез которого также лимитирован. Можно представить, как идут траты сукцината у часто болеющих людей, т.к. любой воспалительный (острый или хронический) процесс потенцирует увеличение интенсивности метаболических процессов. Болеющий человек, таким образом, и «живёт» быстрее, т.к. тратит огромное количество энергии и кислорода для её синтеза на поддержание тканевого дыхания.

Но в чём существенная разница причинно-следственной связи, скажем, для врача, оказывающего неотложную медицинскую помощь? Важны ли для него суть и понимание биохимических трансформаций на уровне тканей, и будет ли такое понимание влиять на выбор той или иной лечебной тактики? Гипоксия всегда будет определяющим фактором, что, в свою очередь, будет требовать от врача её коррекции, и в каждом случае — принятия решения о необходимости использования оксигенотерапии.

Оксигенотерапия может сыграть отрицательную роль, т.к. избыток кислорода приведёт к ещё более выраженной вазоконстрикции, т.к. уже включён механизм ранней адаптации к гипоксии, заблокирован I комплекс дыхательной цепи, интенсивно работает II комплекс и идёт интенсивный расход сукцината для синтеза АТФ в условиях гликолиза. В этих условиях любая концентрация кислорода выше привычного 21% будет реализовываться в ускоренном синтезе $\bullet O_2^-$ и его трансформации при участии оксида азота в пироксинитрит, который приведёт к тотальной вазодилатации, артериальной гипотензии, снижению сердечного выброса, усугублению ишемии за счёт уменьшения кровенаполнения коронарных сосудов и углублению гипоксии миокарда. Наверно, с учётом этих событий и назначают как можно быстрее пациентам со спазмом коронарных сосудов препараты группы нитратов, как бы замещая эндогенный оксид азота (который связался с анион-радикалом с образованием пироксинитрита) на экзогенный. Так решается проблема ишемии. Однако, решает ли подобная тактика проблему гипоксии? Ведь механизм ранней адаптации уже запущен, включён механизм гликолиза, и митохондриальная дыхательная цепь работает в условиях дефицита кислорода без участия I комплекса, в отличие от условий нормоксии. Мы решили проблему доставки кислорода путём улучшения состояния сосудистых магистралей, изменив тонус сосудистой стенки. Мало того, мы запустили механизм реперфузии и реоксигенации. Таким образом, создавая избыток кислорода, мы «перенапрягаем» процессы ранней адаптации к гипоксии, потенцируем синтез радикалов (O_2^-), расходует эндогенные антиоксиданты. Для тканей, страдающих от недостатка кислорода, необходимо, чтобы поступающий кислород в большем, чем в период ишемии, количестве усвоился, но при этом им требуется столько кислорода, сколько им нужно, и не больше. Следовательно, необходимо создать условия в виде привычной энергетики, вернее, энергетического субстрата в виде сукцината, чтобы вернуть процесс на привычные рельсы

аэробного окислительного фосфорилирования и снять нагрузку с «уставшего» II комплекса. Речь идёт о заместительной терапии, т.к. эндогенный сукцинат очень дорог. И цена его в условиях избытка кислорода только возрастает, т.к. возрастает и его расход, ведь кислород нужно ещё и усвоить.

Всё наше тело — сложный антиоксидантный механизм, адаптированный к постепенному увеличению концентрации кислорода в атмосфере (в течение 4 млрд лет) до 40% в палеозойскую эру. Человек жил в течение последних 300 000 лет, дыша атмосферой с концентрацией кислорода 21%. Только человек, находясь в отделении реанимации и интенсивной терапии, подвергается воздействию чистого кислорода и гипероксемии. Это приводит к увеличению количества свободных радикалов с системными эффектами (повреждение клеток и ДНК, сужение сосудов, микрососудов, повреждение лёгких и т.д.). Продолжать игнорировать кислородный избыток уже неэтично, учитывая количество доступных данных. Анестезиологам-реаниматологам пора, наконец, достичь понимания сути кислородной терапии и обеспечить правильную дозу кислорода для лечения гипоксемии с целью избежать гипероксемии и отлучить пациентов от кислорода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bosco G., Paganini M., Giaccon T.A., et al. Oxidative stress and inflammation, MicroRNA, and hemoglobin variations after administration of oxygen at different pressures and concentrations: a randomized trial // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 18. P. 9755. doi: 10.3390/ijerph18189755
2. Douin D.J., Anderson E.L., Dylla L., et al. Association between hyperoxia, supplemental oxygen, and mortality in critically injured patients // *Critical Care Explorations*. 2021. Vol. 3, N 5. P. e0418. doi: 10.1097/CCE.0000000000000418
3. Hsia C.C., Schmitz W.A., Lambert M., et al. Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky // *Compr Physiol*. 2013. Vol. 3, N 2. P. 849–915. doi: 10.1002/cphy.c120003
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука, 1972. 252 с.
5. Карбышев М.С., Абдуллаев Ш.П. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие / под ред. А.В. Шестопалова. Москва, 2018. 60 с.
6. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Серия биофизика. Т. 29. Москва, 1992. 250 с.
7. Лыско А.И., Дудченко А.М. Каталитические антиоксиданты: потенциальные терапевтические средства для коррекции патологий, вызываемых оксидативным стрессом // *Патогенез*. 2013. Т. 11, № 3. С. 22–28.
8. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // *Genes Dev*. 2000. Vol. 14, N 16. P. 1983–1991.
9. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции //

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Ю.П. Орлов, Е.Н. Какуля — поиск и анализ литературных данных, написание текста статьи; С.В. Свиридов — общее руководство и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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. Yu.P. Orlov, E.N. Kakulya — search and analysis of literature data, writing the text of the article; S.V. Sviridov — guidance and editing the text of the article. 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.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 1. С. 3–19.

10. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug // *Crit Care*. 2009. Vol. 13, N 1. P. 205. doi: 10.1186/cc7151

11. Koskenkorva-Frank T.S., Weiss G., Koppenol W.H., Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress // *Free Radic Biol Med*. 2013. Vol. 65. P. 1174–1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001

12. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms // *Redox Biol*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 244–257. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.014

13. Morel O., Perret T., Delarche N., et al. Pharmacological approaches to reperfusion therapy // *Cardiovasc Res*. 2012. Vol. 94, N 2. P. 246–252. doi: 10.1093/cvr/cvs114

14. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы: эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. Санкт-Петербург: ИГРА, 2000. 294 с.

15. Vinchi F., Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis // *Oxid Med Cell Longev*. 2013. Vol. 2013. P. 396527. doi: 10.1155/2013/396527

16. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019. № 1. С. 20–35. doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35

17. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. Учебник для студентов медицинских вузов. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2001. 688 с.
18. Moffett J.W., Zika R.G. Reaction kinetics of hydrogen peroxide with copper and iron in seawater // *Environ Sci Technol*. 1987. Vol. 21, N 8. P. 804–810. doi: 10.1021/es00162a012
19. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. Москва: РУДН, 2006. 284 с.
20. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 15, № 1. С. 45–58. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
21. Ke Z.W., Jiang Y., Bao Y.P., et al. Intensivists' response to hypoxemia in mechanical ventilation patients: the status quo and related factors // *World J Emerg Med*. 2021. Vol. 12, N 3. P. 202–206. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.007
22. Azad P., Stobdan T., Zhou D., et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology // *J Mol Med (Berl)*. 2017. Vol. 95, N 12. P. 1269–1282. doi: 10.1007/s00109-017-1584-7
23. Pham K., Parikh K., Heinrich E.C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology // *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. P. 676782. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
24. Longo L.D. Sir Joseph Barcroft: one victorian physiologist's contributions to a half century of discovery // *J Physiol*. 2016. Vol. 594, N 5. P. 1113–1125. doi: 10.1113/JP270078
25. Grocott M.P., Martin D.S., Levett D.Z., et al.; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, N 2. P. 140–149. doi: 10.1056/NEJMoa0801581
26. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва: РАН, 2019. 215 с.
27. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, N 2. P. 32. doi: 10.3390/biomedicines8020032
28. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs) // *Free Radic Biol Med*. 2019. Vol. 133. P. 118–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.018
29. Chen T.T., Maevisky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015. Vol. 6. P. 7. doi: 10.3389/fendo.2015.00007
30. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 1. P. 66–72. doi: 10.4161/viru.26907
31. Singer M., de Santis V., Vitale D., Jefcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // *Lancet*. 2004. Vol. 364, N 9433. P. 545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
32. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine // *J Anesth*. 2021. Vol. 35, N 5. P. 741–756. doi: 10.1007/s00540-021-02940-w

REFERENCES

1. Bosco G, Paganini M, Giacom TA, et al. Oxidative stress and inflammation, MicroRNA, and hemoglobin variations after administration of oxygen at different pressures and concentrations: a randomized trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9755. doi: 10.3390/ijerph18189755
2. Douin DJ, Anderson EL, Dylla L, et al. Association between hyperoxia, supplemental oxygen, and mortality in critically injured patients. *Critical Care Explorations*. 2021;3(5):e0418. doi: 10.1097/CCE.0000000000000418
3. Hsia CC, Schmitz WA, Lambert M, et al. Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky. *Compr Physiol*. 2013;3(2):849–915. doi: 10.1002/cphy.c120003
4. Vladimirov YA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow: Nauka; 1972. 252 p. (In Russ).
5. Karbyshev MS, Abdullaev ShP. Biochemistry of oxidative stress: an educational and methodical manual. Ed. by A.V. Shestopalov. Moscow; 2018. 60 p. (In Russ).
6. Vladimirov YuA, Azizova OA, Deev AI. Free radicals in living systems. Results of science and technology. Biophysics series. Vol. 29. Moscow; 1992. 250 p. (In Russ).
7. Lysko AI, Dudchenko AM. Catalytic antioxidants: potential therapeutic agents for the correction of pathologies caused by oxidative stress. *Pathogenesis*. 2013;11(3):22–28. (In Russ).
8. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev*. 2000;14(16):1983–1991.
9. Lukyanova LD. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Pathological Physiology Experimental Therapy*. 2011(1):3–19. (In Russ).
10. Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care*. 2009;1(1):205. doi: 10.1186/cc7151
11. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1174–1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001
12. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*. 2013;1(1):244–257. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.014
13. Morel O, Perret T, Delarche N, et al. Pharmacological approaches to reperfusion therapy. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):246–252. doi: 10.1093/cvr/cvs114
14. Yankovsky OY. Oxygen toxicity and biological systems: evolutionary, ecological and biomedical aspects. Saint Petersburg: Game; 2000. 294 p. (In Russ).
15. Vinchi F, Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:396527. doi: 10.1155/2013/396527
16. Orlov YP, Govorova NV, Nocturnal YA, Rudnov VA. Anemia of inflammation: features, necessity and possibility of correction. Literature review. *Bulletin Intensive Therapy Named After A.I. Saltanov*. 2019;(1):20–35. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35
17. Zaichik AS, Churilov LP. Fundamentals of pathochemistry. Textbook for medical university students. Saint Petersburg: ALBI; 2001. 688 p. (In Russ).

18. Moffett JW, Zika RG. Reaction kinetics of hydrogen peroxide with copper and iron in seawater. *Environ Sci Technol.* 1987;21(8):804–810. doi: 10.1021/es00162a012
19. Aghajanyan NA, Bayevsky RM, Berseneva AP. Problems of adaptation and the doctrine of health. Moscow: RUDN; 2006. 284 p. (In Russ).
20. Litvitsky PF. Hypoxia. *Issues Modern Pediatrics.* 2016;15(1):45–58. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
21. Ke ZW, Jiang Y, Bao YP, et al. Intensivists' response to hypoxemia in mechanical ventilation patients: The status quo and related factors. *World J Emerg Med.* 2021;12(3):202–206. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.007
22. Azad P, Stobdan T, Zhou D, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(12):1269–1282. doi: 10.1007/s00109-017-1584-7
23. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Front Physiol.* 2021;12:676782. doi: 10.3389/fphys.2021.676782
24. Longo LD. Sir Joseph Barcroft: one victorian physiologist's contributions to a half century of discovery. *J Physiol.* 2016;594(5):1113–1125. doi: 10.1113/JP270078
25. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al.; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med.* 2009;360(2):140–149. doi: 10.1056/NEJMoa0801581
26. Lukyanova LD. Signaling mechanisms of hypoxia. Moscow: RAS; 2019. 215 p. (In Russ).
27. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine. *Biomedicines.* 2020;8(2):32. doi: 10.3390/biomedicines8020032
28. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic Biol Med.* 2019;133:118–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.018
29. Chen TT, Maevsky EI, Uchitel ML. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:7. doi: 10.3389/fendo.2015.00007
30. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure. *Virulence.* 2014;5(1):66–72. doi: 10.4161/viru.26907
31. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jefcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364(9433):545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
32. Hirota K. Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine. *J Anesth.* 2021;35(5):741–756. doi: 10.1007/s00540-021-02940-w

ОБ АВТОРАХ

* **Какуля Евгений Николаевич**, к.м.н.;
адрес: Россия, 644119, Омск, ул. Перелета, д. 9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-6051>;
eLibrary SPIN: 5953-4315; e-mail: vrach2248@yandex.ru

Орлов Юрий Петрович, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>;
eLibrary SPIN: 3811-7817; e-mail: orlov-up@mail.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sviridov.ru@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeny N. Kakulya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 9 Pereleta street, 644119, Omsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-6051>;
eLibrary SPIN: 5953-4315; e-mail: vrach2248@yandex.ru

Yurii P. Orlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-998X>;
eLibrary SPIN: 3811-7817; e-mail: orlov-up@mail.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sviridov.ru@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>

Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология

Д.В. Николаев¹, С.П. Щелыкалина²¹ Научно-технический центр «МЕДАСС», Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Для постановки диагноза и динамического наблюдения пациентов с заболеваниями, сопровождающимися изменениями состава тела, требуются данные целого ряда аппаратных аналитических методов. Неинвазивный, без лучевых и химических нагрузок, быстрый и комфортный для пациента биоимпедансный анализ состава тела комплексно решает проблему единовременного получения количественных оценок всех компонентов состава тела.

В статье обсуждаются особенности терминологии биоимпедансного анализа состава тела и самые частые ошибки в использовании терминов. В русскоязычной медицинской среде можно нередко встретить употребление ряда неточных терминов, относящихся к биоимпедансному анализу состава тела человека. В то же время терминология биоимпедансного анализа состава тела человека в англоязычных публикациях давно устоялась. Приведены русскоязычные и англоязычные термины биоимпедансного анализа состава тела человека с соответствующими сокращениями, а также схема соподчинённости терминов «компоненты состава тела», «параметры состава тела», «параметры биоимпедансного анализа состава тела» и «биоимпедансные параметры».

Обсуждаются наиболее разработанные направления применения биоимпедансного анализа в медицинской практике: оценка питания и динамические наблюдения за изменением состава тела, оценка минеральной массы организма, оценка параметров гидратации организма, оценка кровенаполнения тканей и органов, в том числе в режиме мониторинга, оценка асимметрии парных органов и конечностей, оценка предстартовой готовности, физического развития и уровня тренированности мышечной системы спортсмена.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ; состав тела; терминология; медицинское применение.

Как цитировать

Николаев Д.В., Щелыкалина С.П. Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 80–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>

Bioimpedance analysis of human body composition: medical applications, terminology

Dmitry V. Nikolaev¹, Svetlana P. Shchelykalina²

¹ Scientific Research Center "Medas", Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

To diagnose and dynamically monitor patients with diseases accompanied by changes in body composition, data from a number of hardware analytical methods are required. Non-invasive, without radiation and chemical loads, fast and patientfriendly bioimpedance analysis of body composition comprehensively solves the problem of obtaining quantitative estimates of all components of body composition at the same time.

This article discusses the terminology features of bioimpedance analysis of body composition and the most common mistakes in the use of terms. In the Russian-speaking medical environment, you can often find the use of a number of inaccurate terms related to bioimpedance analysis of the human body composition. At the same time, the terminology of bioimpedance analysis of human body composition in English-language publications has long been established. The article presents the Russian and English terms of bioimpedance analysis of the human body composition with corresponding abbreviations, as well as the hierarchy of the terms "body composition components", "body composition parameters", "parameters of bioimpedance analysis of body composition" and "bioimpedance parameters".

The most developed areas of application of bioimpedance analysis in medical practice are discussed: assessment of nutrition and dynamic observations of changes in body composition, assessment of the body mineral mass, assessment of the body hydration parameters, assessment of blood supply to tissues and organs, including in the monitoring mode, assessment of the asymmetry of paired organs and limbs, assessment of pre-start readiness, physical development and the level of fitness of the athlete's muscular system.

Keywords: electric impedance; body composition; terminology.

To cite this article

Nikolaev DV, Shchelykalina SP. Bioimpedance analysis of human body composition: medical applications, terminology. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):80–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>

Received: 24.06.2021

Accepted: 29.10.2021

Published: 22.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Современный врач при постановке диагноза и динамическом наблюдении за течением заболеваний, сопровождающихся изменениями состава тела, имеет возможность пользоваться данными целого ряда аппаратных аналитических методов. Значительный объём диагностической информации приходится на биохимические методы. Лучевые методы позволяют *in vivo* воспроизводить форму, размеры и взаимное расположение основных органов и тканей; антропометрические методы, гидроденситометрия, разведение индикаторов, двухчастотная рентгеновская денситометрия — количественно оценивать отдельные компоненты состава тела. Неинвазивный, без лучевых и химических нагрузок, быстрый и комфортный для пациента биоимпедансный анализ состава тела (БИА) комплексно решает проблему одновременного получения количественных оценок всех компонентов состава тела.

Технология БИА позволяет рассчитывать массу жировой, мышечной и других компонент состав тела на основе значений электрического сопротивления тканей тела и антропометрических параметров. Дополнительно к оценке компонентов состава тела в технологии БИА рассчитываются значения корреляторов скорости обменных процессов организма человека — основного обмена,

удельного основного обмена и фазового угла. Эти параметры относятся уже к функциональным параметрам, но используются наряду с оценками компонент состава тела для решения многих медицинских задач, в частности оценки питания человека.

ТЕРМИНОЛОГИЯ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА

В русскоязычной медицинской среде можно нередко встретить употребление ряда неточных терминов, относящихся к биоимпедансному анализу состава тела человека. Это объясняется как некачественным переводом, характерным для ряда руководств к иностранным приборам, так и образованием сленговых выражений пациентами, фрагментарно запомнившими выражения слов врача.

Терминология биоимпедансного анализа состава тела человека в англоязычных публикациях давно устоялась. Попытки введения терминологического единообразия в отечественной литературе предпринимались [1, 2], но особого успеха не имели ввиду разобщённости авторов и общей немногочисленности публикаций на тот момент. В таблице приведены русскоязычные и англоязычные термины биоимпедансного анализа состава тела человека с соответствующими сокращениями.

Таблица. Русскоязычные и англоязычные термины и их сокращения, используемые в биоимпедансном анализе состава тела человека

Table. Russian and English-language terms and their abbreviations used in bioimpedance analysis of human body composition

Английское написание термина	Русскоязычный аналог	Некорректные синонимы
Bioelectric impedance analysis (BIA)	Биоимпедансный анализ состава тела человека (БИА)	Биоимпедансометрия
Body composition (BC)	Состав тела	Композитный (композиционный) состав тела
Total body water (TBW)	Общая вода организма (ОВО) Общая жидкость организма	
Extracellular fluids (EF) Extracellular water (EW)	Внеклеточная жидкость (ВКЖ) Внеклеточная вода	
Intracellular fluid (ICF) Intracellular water (ICW)	Клеточная (внутриклеточная) жидкость (КЖ) Клеточная (внутриклеточная) вода	
Fat mass (FM)	Жировая масса тела (ЖМТ) Жировая масса (ЖМ)	
Fat-free mass (FFM), lean body mass (LBM)	Безжировая масса тела (БМТ) Тощая масса (ТМ) Безжировая масса	
Active cell mass (ACM)	Активная клеточная масса тела (АКМ)	
Skeletal muscle mass (SMM)	Скелетно-мышечная масса тела (СММ)	Мышечная масса
Basal metabolic rate (BMR)	Основной обмен (ОО)	
Specific basal metabolic rate (SBMR)	Удельный основной обмен (УОО)	

Таблица. Окончание

Table. Ending

Английское написание термина	Русскоязычный аналог	Некорректные синонимы
Visceral fat mass	Масса висцерального жира (ВЖ) Висцеральный жир	
Mineral mass	Минеральная масса тела (ММ) Минеральная масса	
Bone mineral content (BMC)	Минеральная часть костной массы (МЧКМ) Костный минеральный компонент	
Polisegmental impedance analysis	Полисегментный биоимпедансный анализ (ПБИА)	
Single-frequency bioimpedance analysis (SFBIA)	Одночастотный биоимпедансный анализ (ОБИА)	
Multi-frequency bioimpedance analysis (MFBIA)	Многочастотный биоимпедансный анализ (МБИА)	
Bioelectric impedance spectrometry (BIS)	Биоимпедансная спектрометрия (БИС)	
Resistance (R)	Активное сопротивление (R)	
Reactance (Xc)	Реактивное сопротивление (Xc)	
Impedance (Z)	Импеданс, биоимпеданс (Z)	
Phase angle (PA)	Фазовый угол (ФУ, φ)	

Относительные величины выражаются в процентах, и в этом случае их иногда называют долями (например, доля жировой массы), или индексах, выраженных в отношении к значению роста в квадрате (например, индекс безжировой массы тела: [безжировая масса тела, кг]/[рост, м]²). Обозначение процентных (долевых) значений формируется добавлением знака процента до соответствующей аббревиатуры параметра: %ЖМТ — доля жировой массы тела. Обозначение индексов формируется добавлением буквы «и» перед соответствующей аббревиатурой параметра: иЖМТ — индекс жировой массы тела, иБЖМ — индекс безжировой массы тела, и т.д.

Биоимпедансными технологиями в медицине принято называть импедансную кардиографию (реографию), биоимпедансный анализ состава тела, импедансную томографию и биоимпедансную спектрометрию. Все они приобрели свой современный вид и стали востребованы в медицинской практике во второй половине XX века. Возникли биоимпедансные технологии в результате синтеза биоимпедансометрии (технология измерений электрического сопротивления биологических объектов) и соответствующих направлений медицинской диагностики — кардиографии, методов расчёта состава тела, томографии, спектрометрических методов (рис. 1). Именно поэтому термин «биоимпедансометрия» не равнозначен термину «биоимпедансный анализ состава тела человека»: биоимпедансометрия является лишь техническим приёмом получения части информации наряду с антропометрическими методами (измерение массы и длины тела) и специфическими расчётами состава тела человека. В настоящее время в русскоязычных публикациях, сайтах частных клиник и на непрофессиональных ресурсах сети Интернет термин

«биоимпедансометрия» используется в значении «биоимпедансный анализ состава тела» в половине случаев: по данным Google Scholar, за 2000–2020 гг. опубликовано 1770 статей с ключевыми словами «биоимпедансометрия» и «состав тела», для сравнения, за тот же период опубликовано 2570 статей с ключевыми словами «биоимпедансный анализ» и «состав тела», причём 783 из них содержат также и слова «биоимпедансометрия». Это во многом объясняется существованием с 2010 года по настоящее время в Википедии статьи, посвящённой БИА, содержащей эту и некоторые другие ошибки.

Другой класс ошибок возникает из-за непонимания взаимосвязи различных параметров и терминов биоимпедансного анализа. На рис. 2 показано применение (схема соподчинённости) терминов «компоненты состава тела», «параметры состава тела», «параметры биоимпедансного анализа состава тела» и «биоимпедансные параметры».

Фазовый угол включён как в первичные биоимпедансные параметры, так и в корреляты скорости обменных процессов. В первом случае его чаще обозначают, как принято в электротехнике, греческой буквой «φ», а во втором — сокращением ФУ.

Аналогично можно говорить о соподчинённости *параметров гидратации* тела человека: есть ряд абсолютных параметров — общая вода организма (ОВО), внутриклеточная жидкость (КЖ), внеклеточная жидкость (ВКЖ), и есть их процентные доли в других компонентах состава тела или частях тела, есть их индексы, образованные нормировкой на квадрат роста.

Биоимпедансные параметры принято делить на абсолютные значения (активное электрическое сопротивление R; реактивное электрическое сопротивление Xc;

электрический импеданс Z ; фазовый угол φ), их изменения (ΔR ; ΔX_c ; ΔZ ; $\Delta \varphi$) и относительные значения изменений ($\Delta R/R$; $\Delta X_c/X_c$; $\Delta Z/Z$; $\Delta \varphi/\varphi$).

Терминология биоимпедансного анализа имеет глубокие исторические корни. Большинство учёных, заложивших основу биоимпедансного анализа состава тела, были физиками, биофизиками и инженерами. Первые данные по изучению электрической проводимости тканей

человека и животных были получены достаточно давно, в работах по электротехнике и биофизике. Отдельные научные достижения и этапы предварительных исследований, образовавшие фундамент этих технологий, можно проследить с конца XIX века.

Впервые об исследовании электрической проводимости биологических объектов упоминается в работах В. Томсона (William Thomson) 1880 г. В XX в. этим вопросам

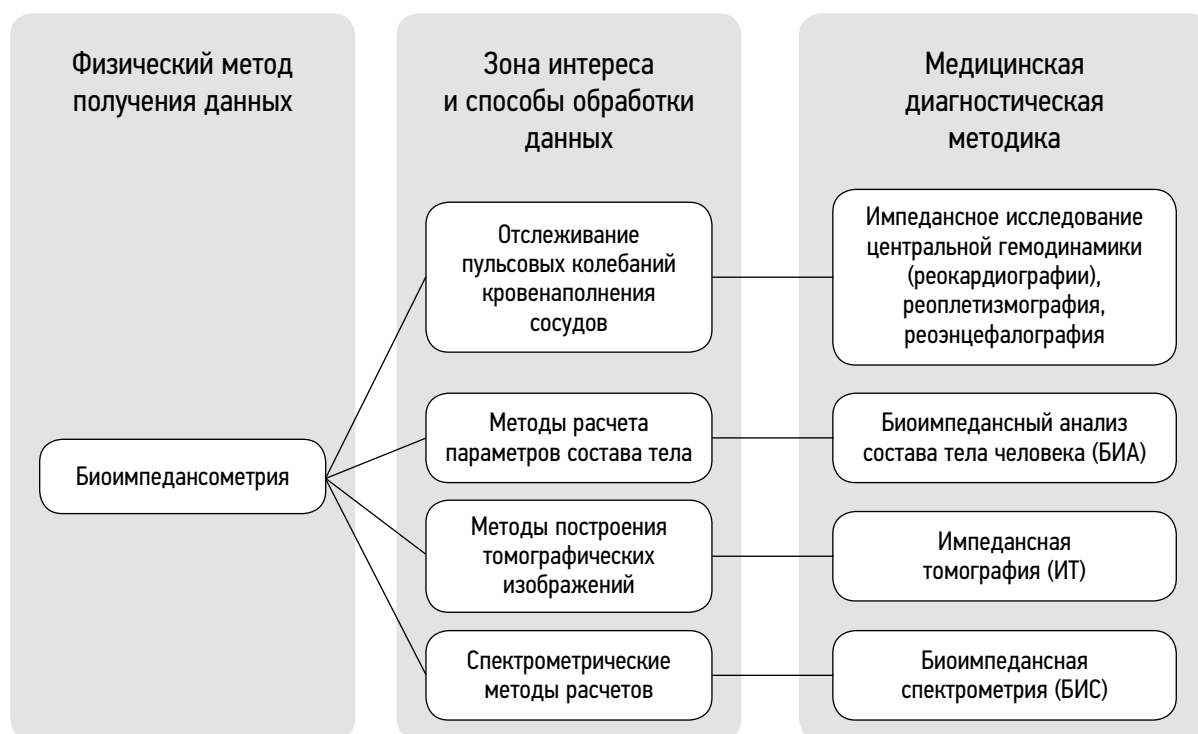


Рис. 1. Схема образования названий основных биоимпедансных технологий.

Fig. 1. Formation scheme of the names of the main bioimpedance technologies.



Рис. 2. Схема соподчинённости терминов, используемых в биоимпедансном анализе состава тела.

Fig. 2. Scheme of hierarchy of terms used in bioimpedance analysis of body composition.

было посвящено большое число работ: как методических, описывающих технику измерений электроимпедансных свойств биологических объектов, биофизических — раскрывающих особенности механизмов электропроводимости конкретных биологических тканей, так и медицинских, связывающих электроимпедансные свойства тканей с физиологическими и патофизиологическими процессами в организме.

В 1925 г. были опубликованы исследования Г. Фрике (H. Frike) и С. Морзе (S. Morse) о диэлектрических свойствах клеточных суспензий; разработана модель электрической проводимости клетки. В 1935–1938 гг. опубликованы работы А. Барнетта (A. Barnett) и С. Багно (S. Bagno), посвящённые измерению фазового угла биологических объектов, из которых видно, что авторы владели не только биполярным, но и три- и тетраполярным методом измерения, получали частотные зависимости фазового угла.

В СССР в середине 30-х годов Б.Н. Тарусовым был разработан и выпускался малой серией, а в 1939 г. запатентован прибор СТ-1, при помощи которого определяли коэффициент поляризации живых тканей (коэффициентом поляризации называли отношение электрических сопротивлений на частотах 10 и 1000 кГц). Значения коэффициента поляризации использовались для прогнозирования приживаемости трансплантатов, в частности роговицы глаза.

В начале 1940-х годов были опубликованы работы К. Коула (K.S. Cole) и Р. Коула (R.H. Cole) с описанием частотной зависимости импеданса биологического объекта и уравнения этой зависимости. Большая серия работ по частотным зависимостям биоимпедансных свойств биологических тканей была опубликована в 1950–1970 гг. Х. Шваном (H.P. Schwan). В его исследованиях впервые описано разделение частотной дисперсии биологических тканей на три диапазона — альфа (в низкочастотном диапазоне), бета (в радиочастотном диапазоне) и гамма (в микроволновом диапазоне).

Существенным этапом в разработке технологий биоимпедансных измерений был переход от биполярных (когда к двум электродам присоединяются и задающая ток в объекте, и измеряющая падение напряжения цепь) к тетраполярным (когда обе цепи оканчиваются отдельной парой электродов) методам измерения [3]. Тетраполярный метод измерений позволяет вычленив и убрать из измеренного сопротивления сопротивление кожи, что в 2–2,5 раза повышает чувствительность измерений и позволяет обойти ряд сигналов, поступающих с контакта электрод–кожа, которые во многих конкретных случаях малоинформативны.

Пионерскими в области БИА стали работы А. Томасета (A. Thomasset), опубликованные в 1962–1963 гг.: в них содержался расчёт объёмов общей и внеклеточной жидкости организма человека на основании измеренных значений импедансов между кистью и диагонально расположенной стопой на частотах 5 и 1000 кГц [3, 4].

Дальнейшие шаги по разработке биоимпедансной технологии исследования состава тела человека и верификации биоимпедансных оценок состава тела привели к созданию серийных биоимпедансных анализаторов состава тела. Первый биоимпедансный анализатор BIA-101 был выпущен в 1979 г. американской фирмой RJL-Systems: это был одночастотный (50 кГц) измеритель активного и реактивного сопротивления с индикацией этих данных на передней панели. Расчёт параметров состава тела производился вручную по формулам и таблицам. Большинство современных биоимпедансных анализаторов состава тела проводят измерение сопротивлений на двух или более частотах и с помощью соответствующего программного обеспечения, встроенного в прибор или запускаемого на персональном компьютере, самостоятельно рассчитывают значения параметров состава тела. Такие приборы, как правило, сопровождают результаты измерений и расчётов указанием диапазонов нормальных значений, что существенно облегчает работу врача.

ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И СПОСОБЫ ИХ РЕШЕНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА

Более чем за 40 лет с начала использования в медицине биоимпедансных анализаторов состава тела сформировались основные области применения этой технологии и наметились перспективные направления её дальнейшего развития. Информация о составе тела и интенсивности обменных процессов находит применение на всех этапах медицинской практики:

- в диагностике и оценке рисков ряда заболеваний;
- оценке резервных возможностей организма, физического развития и уровня тренированности мышечной системы человека;
- профилактике заболеваний (может производиться оценка эффективности профилактических мероприятий);
- лечении (для оценки эффективности лечения заболеваний в целом, а также этапов лечения);
- на этапе реабилитации (оценка эффективности реабилитационных мероприятий);
- в паллиативном лечении (оценка эффективности паллиативного лечения).

Алгоритмы диагностики на основе БИА включают анализ от 15 до 30 расчётных параметров в зависимости от модели используемого анализатора. Рассмотрим несколько вариантов принятия диагностических заключений на основе БИА.

В простейшем случае анализа, например при диагностике ожирения, в оценке достаточности белкового питания и др., алгоритм принятия диагностических решений тривиальный — сравнение текущего значения одного параметра с его пороговым значением по соответствующим

шкалам (в данном случае — процента жировой массы и активной клеточной массы соответственно).

В отдельных случаях, например при оценке риска метаболического синдрома, анализируется совпадение превышений пороговых значений по двум шкалам — индексу талия–бёдра и проценту жировой массы.

На практике анализ состава тела производится путём изучения соотношений между всеми текущими значениями, а также между пороговыми значениями внутри отдельных шкал и между текущими значениями разных параметров состава тела. Во всех случаях принятие диагностических заключений предусматривает сопоставление данных биоимпедансного анализа состава тела с данными анамнеза, других диагностических исследований и известными на текущий момент физиологическими и патофизиологическими ситуациями.

Оценка статуса питания пациента

На сегодняшний день наиболее распространённое и развитое направление использования БИА — оценка статуса питания пациента. Обстоятельства, при которых возникает необходимость оценки питания, и клинические ситуации, при которых возникает такая задача, могут быть самые разнообразные.

Динамические исследования состава тела, входящие в диетологические и фитнес-программы по снижению веса и построению фигуры, составляют, по приблизительным оценкам, около 2/3 всех процедур исследования состава тела. Востребованность этих исследований основана на высокой распространённости избыточного веса и ожирения как у мужской, так и у женской части современных популяций развитых стран. Популяционные данные по распространённости ожирения и избыточного веса, полученные при обследовании практически здоровых граждан РФ в центрах здоровья в 2009–2012 гг., представлены на рис. 3 [5].

При воздействиях, направленных на снижение значений абсолютных (кг) и относительных (%) показателей жировой

массы, интервалы между исследованиями составляют, как правило, 3–5 недель. Эффективность лечения оценивается по скорости снижения жировой массы, сохранности белкового компонента массы тела (активной клеточной массы) и снижению объёма внеклеточной жидкости.

Нередко возникают ситуации, требующие избирательной регуляции белковой массы организма при отклонениях от нормы: например, при онкологических заболеваниях, восстановлении после неадекватной вегетарианской диеты, после длительного бездвиживания при травмах и хирургических вмешательствах, при нарушениях всасывания в тонком кишечнике, после обширных резекций сегментов кишечника, при лечении панкреатитов, последствий отравлений и пр.

Восстановление скелетно-мышечной и белковой массы представляет задачу, трудновыполнимую без контроля промежуточных результатов, поскольку основными в этом случае являются выбор способа лечения и подбор питания, наиболее эффективного для конкретного пациента в текущей клинической ситуации.

Оценка статуса питания пациента имеет значение для прогнозирования течения заболеваний, подбора способов лечения (в том числе хирургических, химиотерапевтических, лучевых) с точки зрения достаточности имеющихся ресурсов организма.

Оценка статуса гидратации организма

Выявление нарушений гидратации — одно из первых описанных в медицинских публикациях применений БИА. В современных методиках БИА принято рассматривать следующие виды оценок гидратации:

- интегральные, т.е. характерные для организма в целом, или локальные, например в голени [6], на участке слизистой оболочки десны [7];
- по интересующему жидкостному сектору (конечности, головы и т.д.) — внеклеточные, внутриклеточные, общие. Для объяснения задержки жидкости в организме известно множество обстоятельств, связанных

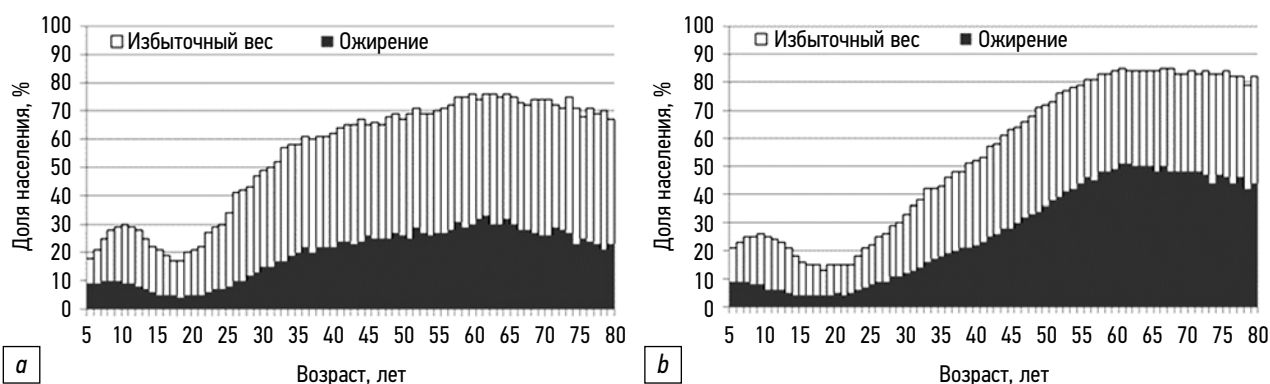


Рис. 3. Графики распространённости избыточного веса и ожирения у мужской (а) и женской (б) части популяции Российской Федерации. Данные 2010–2012 гг. Столбики со сплошной закраской соответствуют оценке процента обследованных граждан с ожирением, незакрашенные — с избыточным весом [5].

Fig. 3. The prevalence of overweight and obesity in the male (a) and female (b) parts of the Russian population. Data for 2010–2012. Bars with solid shading correspond to the estimate of the percentage of surveyed citizens with obesity, open ones — with overweight [5].

с заболеваниями, нестандартными внешними условиями (например, повышенная температура воздуха) или режимом питания (употребление в пищу продуктов, содержащих много поваренной соли). Для локальных отёков чаще всего причинами бывают аллергические реакции, травмы, а также воспалительные заболевания кожи, подкожных желёз и др.

В литературе значительное число работ посвящено нарушениям общей гидратации, и даже локальные измерения часто используют для получения оценок общей гидратации. Яркий пример — методики, предложенные для гемодиализа и кардиореанимации, основанные на измерениях сопротивления голени [6, 8].

Оценка гидратации организма с раздельным вычислением клеточной и внеклеточной жидкости становится неотъемлемой частью технологии гемодиализа. На основе этих оценок вычисляют сухой вес и объём предстоящей ультрафильтрации [9–12]. В расчётах объёма ультрафильтрации иногда используют алгоритмы расчётов, не учитывающие росто-весовые измерения, а основанные на характерном для данного пациента в условиях нормальной гидратации соотношении вне- и внутриклеточной или общей жидкости.

Оценка минеральной массы организма

Количественные оценки минерального компонента костной массы используются при диагностике остеопении и остеопороза, востребованы во многих прикладных медицинских технологиях, например при прогнозировании приживаемости имплантатов в стоматологии. Альтернативой технологии БИА в этом случае могут быть некоторые лучевые методы — рентгеновская денситометрия, компьютерная томография, т.е. существенно менее распространённые, более дорогие и имеющие ограничения из-за лучевой нагрузки.

В БИА возможность оценки минеральной массы появилась сравнительно недавно. В 2002–2003 гг. Z. Wang с соавт. [13–15] опубликовали шестикомпонентную модель состава тела, в которой одним из компонентов были минералы костных тканей. В 2012 г. B.R. Patil с соавт. [16] опубликовали формулу оценки минеральной массы костных тканей по данным БИА, разработанную по результатам биоимпедансных и денситометрических исследований в группе взрослых индийцев, а в 2019 г. L.W. Lee с соавт. [17] провели аналогичную работу в группе 6–12-летних детей. Сегодня многие современные анализаторы состава тела уже содержат формулы оценки минеральной массы. Следует помнить, что минеральная масса, как и остальные параметры состава тела, оценивается не напрямую, а по регрессионным формулам на основе значений сопротивлений роста и веса или уже рассчитанных значений других параметров состава тела. Костная ткань имеет меньшее значение проводимости, чем мышечная ткань, ткань внутренних органов и т.д., и вклад костной ткани в измеряемое

значение импеданса минимален. Таким образом, наиболее корректно количество минеральной массы, большая часть которой приходится на минеральную массу костных тканей, будет определяться у гармонично развитых людей. По-видимому, в дальнейшем потребуются разработка специализированных формул оценки для разных групп пациентов.

Оценка предстартовой готовности, физического развития и уровня тренированности мышечной системы спортсмена

Существенная часть всех эксплуатируемых биоимпедансных анализаторов состава тела используется в спортивной медицине и фитнесе: по некоторым оценкам, до 25%. Анализ состава тела спортсмена интересует тренеров и спортивных врачей как технология, позволяющая прогнозировать успешность его выступления на соревнованиях. Известен ряд работ по оценке состава тела выдающихся спортсменов, призёров Олимпийских игр 1964 г. в Токио, 1968 г. в Мехико [18]. В те годы основным методом расчёта параметров состава тела были антропометрические измерения.

Биоимпедансная технология оценки состава тела создала предпосылки для систематического обследования спортсменов на фоне тренировочного процесса с выявлением комплекса значимых для прогноза успешности выступлений параметров, выявлением интервалов типичных для конкретного спортсмена значений параметров состава тела. Авторы неоднократно писали о способе построения индивидуальных коридоров нормальных значений трёх основополагающих для оценки предстартовой готовности спортсмена параметров — фазового угла, доли скелетно-мышечной массы в тощей массе и доли жировой массы в общей массе [3–5].

Известно, что в фитнесе абсолютное большинство посетителей клубов на первое место по значимости ставят следующие цели: снижение жировой массы, наращивание мышечной массы, повышение скорости обменных процессов. За этими изменениями, подтверждающими эффективность тренировочного процесса, удобно наблюдать с помощью БИА: уже в первичном протоколе можно найти оценки жировой массы, скелетно-мышечной массы, фазового угла. Фазовый угол как коррелят скорости обменных процессов в современной спортивной медицине используется чаще, чем основной обмен [3].

Оценки асимметрии парных органов и конечностей

Использование полисегментных биоимпедансных технологий даёт возможность дополнительно к показателям состава всего тела на момент исследования (или к изменениям показателей состава в динамике) получить информацию о составе нескольких крупных регионов

тела — туловища, конечностей, в некоторых случаях — головы и шеи, абдоминальной и торакальной частей туловища, голеней, предплечий, пальцев [3, 4].

Описание различных применений полисегментных технологий встречается в медицинских публикациях значительно реже, чем интегральных, однако в настоящее время полисегментные технологии становятся всё более востребованными. Известны работы по оценке асимметрии тканей конечностей у профессиональных спортсменов, выполненные при полисегментных исследованиях [19]. Выявлено, что рабочая асимметрия конечностей формируется у теннисистов, копьеметателей и фехтовальщиков. Можно предположить, что существуют и другие виды спорта, вызывающие формирование асимметрии различных участков тела.

В травматологии (не только спортивной) асимметрия показателей гидратации конечностей формируется в результате ушибов, ранений, длительных и интенсивных пережатий, растяжений, переломов, вывихов, химических и термических воздействий, аллергических отеков и собственно хирургических вмешательств. Воспалительные процессы сопровождаются локальными и интегральными изменениями гидратации. Как правило, эти изменения оценивают по асимметрии распределения внеклеточной жидкости регионов. Удобно для этих целей использовать значения процентного выражения асимметрии: $(A_{\text{мах}} - A_{\text{мин}}) / A_{\text{мин}} \times 100\%$, где A — текущее значения параметра состава тела исследуемого парного региона. Согласно мнениям спортивных врачей, спортсмена можно возвращать на тренировку в общую группу при значениях асимметрии по внеклеточной жидкости нижних конечностей, не превышающих 2–2,5%. Максимальное значение асимметрии верхних конечностей, которое авторы наблюдали при краш-синдроме, составляло 1100%: сопротивление одной руки составляло 300 Ом, а другой — 25 Ом.

Предпринимались попытки исследовать не только конечности, но и некоторые наружные и внутренние парные органы, например молочные железы и лёгкие. В настоящее время для исследований молочных желёз без лучевой нагрузки используют устройства электроимпедансной томографии: например, отечественный электроимпедансный маммограф МЭМ (Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН и ООО «Импедансные медицинские технологии»). Известны отечественные публикации по использованию электроимпедансного исследования структуры лёгких [20, 21].

Если не претендовать на структурные исследования вышеупомянутых органов, то в лёгких при помощи стандартных устройств БИА можно оценивать изменения гидратации в динамике, асимметрию их гидратации или сравнивать уровни гидратации верхней и нижней части лёгкого [21, 22].

Динамические исследования состава тела

Предметом пристального внимания лечащих врачей в настоящее время являются скорость и направленность изменений значений компонентов состава тела и биоимпедансных параметров как у здоровых лиц в популяции, так и при контроле эффективности лечения.

Средние скорости возрастных изменений для мужской и женской части популяции РФ можно оценить по графикам соответствующих параметров, приведённым в отечественных популяционных исследованиях [3, 5]. Ожидаемо, максимальные значения скоростей изменения параметров БИА можно найти у подростков обоего пола.

С медицинской точки зрения, наибольший интерес представляют немногочисленные данные достоверных оценок изменений состава тела на различных этапах заболеваний и в различные периоды лечебного процесса [3, 4]. Так, средней скоростью снижения жировой массы при использовании диетологических приёмов принято считать 0,5 кг/нед. В экстремальных случаях можно наблюдать и более высокие значения: например, 2,0–2,5 кг/нед. Весьма медленно изменяются также значения активной клеточной, скелетно-мышечной массы и минеральной части костной ткани.

Напротив, изменения жидкостных секторов, особенно снижение объёма внеклеточной жидкости, могут демонстрировать высокие скорости как в ходе заболеваний (холеры, диареи других этиологий), так и в контролируемых лечебных воздействиях (лаваж, применение диуретических средств в кардиологической практике и при отеке лёгких, забор плазмы в гемодиализе). Восполнение объёмов жидкостных секторов тоже происходит относительно быстро. Здесь можно наблюдать скорости порядка единиц литров в час [3].

Ещё более высокие скорости имеют перераспределения венозной крови между участками венозного русла в ходе физических нагрузок и изменений позы (ортостатических, постуральных). При весьма небольших объёмах, составляющих десятки миллилитров, эти изменения могут происходить за секунды [4, 23]. Часто численные оценки таких процессов выполняют на основе данных относительного изменения значений активного сопротивления или модуля импеданса соответствующего региона или группы мышц.

Динамические исследования локального кровенаполнения

В процессе жизнедеятельности человек за сутки многократно изменяет положение своего тела в пространстве (ортостатические воздействия), изменяет положение частей тела (постуральные воздействия), сжимает ткани тела о внешние предметы под действием силы тяжести, инерции и напряжения собственных мышц (прессорное воздействие), пережимает венозное русло без пережатия артериального (окклюзионное воздействие). Все перемещения в пространстве могут рассматриваться

как последовательность динамических и статических физических нагрузок. При всех упомянутых воздействиях, а также при различных воздействиях другой природы кровь частично перемещается из одних участков венозного русла в другие и возвращается в них. Эти процессы сопровождаются изменениями электрического сопротивления участков, задействованных в перераспределении венозной крови, поскольку происходят изменения площади поперечного сечения сосудистого русла. Следовательно, по изменениям сопротивления можно судить об объёмах перераспределений крови.

Измерить изменения электрического сопротивления участков тканей организма можно следующими способами: сразу в нескольких регионах — путём использования стандартных полисегментных схем наложения электродов; в одном регионе — при помощи интегрального режима анализатора. Для этого устанавливают две пары токовых и потенциальных электродов в непосредственной близости от изучаемого участка. Можно, установив между парами токовых и потенциальных электродов одиночные потенциальные электроды, разбить продольно измеряемый объект на несколько составляющих. Примером применения этого приёма может служить исследование изменений кровенаполнения сосудистых бассейнов головы и торакальной части туловища с одной стороны и ног во время вращения испытуемых на центрифуге короткого радиуса [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отечественных публикациях, опирающихся на результаты биоимпедансных исследований, последние 30 лет наблюдается многообразие синонимично используемых терминов, некоторые из которых являются некорректными. Наиболее вероятными причинами этого явления можно считать разрозненность авторов и исследовательских групп, а также широкое распространение ошибочного употребления терминов в среде пациентов, врачей и их интернет-сообществах, некорректные переводы англоязычных терминов.

Настоятельно рекомендуется не использовать термины «биоимпедансометрия» в значении «биоимпедансный анализ состава тела» и «композитный (композиционный) состав тела» вместо «состав тела».

В настоящее время биоимпедансный анализ состава тела — динамически развивающаяся область

медицинских технологий, и новые применения возникают неожиданно в разных областях медицины. Отслеживание вновь появляющихся, развивающихся и переоткрываемых областей применения биоимпедансного анализа является самостоятельной и достаточно важной научной задачей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Д.В. Николаев — разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; С.П. Щелькалина — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, подготовка иллюстраций. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность рецензентам и редакционной коллегии журнала «Клиническое питание и метаболизм» за ценные комментарии и методическую помощь, которые позволили значительно улучшить качество научной статьи, а также Романовой Вере Сергеевне, научному сотруднику НТЦ «МЕДАСС» за помощь в поиске источников.

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

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

Authors' contribution. D.V. Nikolaev — development of the article concept, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; S.P. Shchelykalina — collection and analysis of literary sources, writing and editing the article, preparing illustrations. 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.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to the reviewers and the editorial board of the journal "Clinical nutrition and metabolism" for valuable comments and methodological assistance, which significantly improved the quality of the scientific article, and to Vera Sergeevna Romanova, a researcher at the Scientific Research Center "Medas" for help in finding sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов Г.Г., Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., и др. О терминологии биоимпедансного анализа // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы 8-й научно-практической конференции, 22 марта 2006 г. Москва, 2006. С. 147–150.
2. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Носков В.Б., и др. Биоимпедансный анализ: принципы, терминология, методические вопросы // Хирург. 2007. № 6. С. 18–25.
3. Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. Москва, 2016. 152 с.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва: Наука, 2009. 392 с.
5. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва, 2014. 493 с.

6. Sakamoto K., Kanai H., Sakurai K. Estimation of the fluid distribution change during hemodialysis by the electrical admittance method // Proceedings of the XI international conference on electrical bio-impedance. Oslo, Norway, 2001. P. 377–380.
7. Moskovets O.N., Nikolaev D.V., Smirnov A.V. Evaluation of the periodontal tissue hydration level via bioimpedance spectrometry // 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography 2007, ICEBI 2007. Graz, 2007. P. 142–145.
8. Shime N., Ashida H., Chihara E., et al. Bioelectrical impedance analysis for assessment of severity of illness in pediatric patients after heart surgery // *Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 30, N 3. P. 518–520. doi: 10.1097/00003246-200203000-00004
9. Celik G., Kara I., Yilmaz M., Apiliogullari S. The relationship between bioimpedance analysis, haemodynamic parameters of haemodialysis, biochemical parameters and dry weight // *J Int Med Res*. 2011. Vol. 39, N 6. P. 2421–2428. doi: 10.1177/147323001103900643
10. Kim H., Choi G.H., Shim K.E., et al. Changes in bioimpedance analysis components before and after hemodialysis // *Kidney Res Clin Pract*. 2018. Vol. 37, N 4. P. 393–403. doi: 10.23876/j.krcp.18.0035
11. Park J.H., Jo Y.I., Lee J.H. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis // *Korean J Intern Med*. 2018. Vol. 33, N 4. P. 660–669. doi: 10.3904/kjim.2018.197
12. Antlanger M., Josten P., Kammer M., et al. Blood volume-monitored regulation of ultrafiltration to decrease the dry weight in fluid-overloaded hemodialysis patients: a randomized controlled trial // *BMC Nephrol*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 238. doi: 10.1186/s12882-017-0639-x
13. Wang Z., Pi-Sunyer F.X., Kotler D.P., et al. Multicomponent methods: evaluation of new and traditional soft tissue mineral models by in vivo neutron activation analysis // *Am J Clin Nutr*. 2002. Vol. 76, N 5. P. 968–974. doi: 10.1093/ajcn/76.5.968
14. Wang Z., Shen W., Kotler D.P., et al. Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model // *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. 78, N 5. P. 979–984. doi: 10.1093/ajcn/78.5.979
15. Wang Z., St-Onge M.P., Lecumberri B., et al. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004. Vol. 286, N 1. P. E123–128. doi: 10.1152/ajpendo.00227.2003
16. Patil B.R., Patkar D.P., Mandlik S.A., et al. Estimation of bone mineral content from bioelectrical impedance analysis in Indian adults aged 23–81 years: A comparison with dual energy X-ray absorptiometry // *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*. 2012. Vol. 8, N 1. P. 99–114.
17. Lee L.W., Liao Y.S., Lu H.K., et al. Performance of bioelectrical impedance analysis in the estimation of bone mineral content in healthy children aged 6–12 years // *J Clin Densitom*. 2020. Vol. 23, N 3. P. 411–417. doi: 10.1016/j.jocd.2019.03.002
18. Николаев Д.В., Руднев С.Г. Состав тела и биоимпедансный анализ в спорте (обзор) // Спортивная медицина: наука и практика. 2012. № 3. С. 34–41.
19. Динь Т.М., Ткаченко С.А., Попов С.Н., и др. Проявления функциональной мышечной асимметрии у теннисистов и возможности ее оценки // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. № 5. С. 33–35.
20. Ерюкова Т.А., Николаев Д.В., Орквасов М.Ю., и др. Анализ гидратации легких биоимпедансным методом // Материалы Пятого международного научного семинара «Фундаментальные исследования и инновации» и Всероссийского молодежного научного семинара «Наука и инновации-2010»: сборник трудов конференции / под ред. И.И. Попова, В.А. Козлова, В.В. Самарцева и др. 2010. Т. 18. С. 266.
21. Орквасов М.Ю., Иванов Г.Г., Ян-Борисова Е.Ю., и др. Методика и программа мониторингового контроля гидратации легких // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы 13-й научно-практической конференции, 23 марта 2011 г. Москва, 2011. С. 195–201.
22. Орквасов М.Ю. Биоимпедансная спектроскопия в диагностике тяжести нарушений водного баланса и контроль эффективности терапии у больных острой сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 20 с.
23. Takhtobina Y.V., Shchelykalina S.P., Smirnov Y.I., et al. Monitoring of body fluid redistribution using segmental bioimpedance during rotation on a short-radius centrifuge // *Physiological Measurement*. 2020. Vol. 41, N 4. P. 044006. doi: 10.1088/1361-6579/ab840b

REFERENCES

1. Ivanov GG, Martirosov EG, Nikolaev DV, et al. On the terminology of bioimpedance analysis. In: Diagnostics and treatment of disorders of the regulation of the cardiovascular system: materials of the 8th Scientific and Practical Conference, March 22, 2006. Moscow; 2006. P. 147–150. (In Russ).
2. Nikolaev DV, Smirnov AV, Noskov VB, et al. Bioimpedance analysis: principles, terminology, methodological issues. *Khirurg*. 2007;(6):18–25. (In Russ).
3. Nikolaev DV, Shchelykalina SP. Lectures on bioimpedance analysis of human body composition. Moscow; 2016. 152 p. (In Russ).
4. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka; 2009. 392 p. (In Russ).
5. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. Bioimpedance study of the body composition of the Russian population. Moscow; 2014. 493 p. (In Russ).
6. Sakamoto K, Kanai H, Sakurai K. Estimation of the fluid distribution change during hemodialysis by the electrical admittance method. In: Proceedings of the XI international conference on electrical bio-impedance. Oslo, Norway; 2001. P. 377–380.
7. Moskovets ON, Nikolaev DV, Smirnov AV. Evaluation of the periodontal tissue hydration level via bioimpedance spectrometry. In: 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography 2007, ICEBI 2007. Graz; 2007. C. 142–145.
8. Shime N, Ashida H, Chihara E, et al. Bioelectrical impedance analysis for assessment of severity of illness in pediatric patients after heart surgery. *Critical Care Medicine*. 2002;30(3):518–520. doi: 10.1097/00003246-200203000-00004
9. Celik G, Kara I, Yilmaz M, Apiliogullari S. The relationship between bioimpedance analysis, haemodynamic parameters of haemodialysis, biochemical parameters and dry weight. *J Int Med Res*. 2011;39(6):2421–2428. doi: 10.1177/147323001103900643
10. Kim H, Choi GH, Shim KE, et al. Changes in bioimpedance analysis components before and after hemodialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(4):393–403. doi: 10.23876/j.krcp.18.0035

11. Park JH, Jo YI, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):660–669. doi: 10.3904/kjim.2018.197
12. Antlanger M, Josten P, Kammer M, et al. Blood volume-monitored regulation of ultrafiltration to decrease the dry weight in fluid-overloaded hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):238. doi: 10.1186/s12882-017-0639-x
13. Wang Z, Pi-Sunyer FX, Kotler DP, et al. Multicomponent methods: evaluation of new and traditional soft tissue mineral models by in vivo neutron activation analysis. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):968–974. doi: 10.1093/ajcn/76.5.968
14. Wang Z, Shen W, Kotler DP, et al. Total body protein: a new cellular level mass and distribution prediction model. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):979–984. doi: 10.1093/ajcn/78.5.979
15. Wang Z, St-Onge MP, Lecumberri B, et al. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(1):E123–128. doi: 10.1152/ajpendo.00227.2003
16. Patil BR, Patkar DP, Mandlik SA, et al. Estimation of bone mineral content from bioelectrical impedance analysis in Indian adults aged 23–81 years: A comparison with dual energy X-ray absorptiometry. *Int J Biomed Engineering Technol*. 2012;8(1):99–114.
17. Lee LW, Liao YS, Lu HK, et al. Performance of bioelectrical impedance analysis in the estimation of bone mineral content in healthy children aged 6–12 years. *J Clin Densitom*. 2020;23(3):411–417. doi: 10.1016/j.jocd.2019.03.002
18. Nikolaev DV, Rudnev SG. Body composition and bioimpedance analysis in sports (review). *Sports Medicine: Science and Practice*. 2012;(3):34–41. (In Russ).
19. Din TM, Tkachenko SA, Popov SN, et al. Manifestations of functional muscular asymmetry in tennis players and the possibility of its assessment. *Physical Therapy and Sports Medicine*. 2012;(5):33–35. (In Russ).
20. Yeryukova TA, Nikolaev DV, Orkvasov MYu, et al. Analysis of lung hydration by bioimpedance method. In: Materials of the Fifth International Scientific Seminar “Fundamental research and innovation” and the All-Russian Youth Scientific Seminar “Science and Innovation-2010”: proceedings of the conference. Ed. by I.I. Popov, V.A. Kozlov, V.V. Samartseva et al. 2010;18:266. (In Russ).
21. Orkvasov MYu, Ivanov GG, Yan-Borisova EYu, et al. Methodology and program of monitoring control of lung hydration. In: Diagnostics and treatment of disorders of regulation of the cardiovascular system: materials of the 13th Scientific and practical conference, 2011, March 23. Moscow; 2011. P. 195–201. (In Russ).
22. Orkvasov MYu. Bioimpedance spectroscopy in the diagnosis of the severity of water balance disorders and monitoring the effectiveness of therapy in patients with acute heart failure [dissertation abstract]. Moscow; 2013. 20 p. (In Russ).
23. Takhtobina YV, Shchelykalina SP, Smirnov YI, et al. Monitoring of body fluid redistribution using segmental bioimpedance during rotation on a short-radius centrifuge. *Physiological Measurement*. 2020;41(4):044006. doi: 10.1088/1361-6579/ab840b

ОБ АВТОРАХ

* **Щелькалина Светлана Павловна**, к.м.н.;
адрес: Россия, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>;
eLibrary SPIN: 9804-0820; e-mail: svetlanath@gmail.com

Николаев Дмитрий Викторович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1461-5896>;
eLibrary SPIN: 5322-6751; e-mail: dvn@medass.ru

AUTHORS' INFO

* **Svetlana P. Shchelykalina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>;
eLibrary SPIN: 9804-0820; e-mail: svetlanath@gmail.com

Dmitry V. Nikolaev;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1461-5896>;
eLibrary SPIN: 5322-6751; e-mail: dvn@medass.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81572>

Роль высокобелковых специализированных пищевых продуктов в повышении адаптационного потенциала спортсменов

И.В. Кобелькова^{1, 2}, М.М. Коростелева^{1, 3}, М.С. Кобелькова⁴

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁴ Поликлиника № 2 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сбалансированный рацион питания и приём высокобелковых специализированных пищевых продуктов играет ключевую роль в расширении адаптационного потенциала спортсменов и влияет на эффективность тренировочного процесса. Однако не всегда рацион питания, составленный из традиционных пищевых продуктов, может обеспечить адекватное высоким физиологическим потребностям спортсменов поступление белка, в связи с чем в ряде случаев целесообразно введение высокобелковых специализированных пищевых продуктов.

Специализированные продукты для спортсменов подразделяются в зависимости от компонентного состава и индивидуальных физиологических потребностей спортсмена с учётом спортивной специализации и фазы спортивного цикла на высокобелковые, белково-углеводные, углеводно-белковые, высокоуглеводные; напитки углеводно-минеральные, изотонические, гипотонические, а также биологически активные добавки к пище.

В статье представлены основные принципы применения специализированных пищевых продуктов в питании спортсменов. Приводится краткая характеристика белковых компонентов, наиболее часто используемых в составе данной группы продукции. Показано, что приём высокобелковых специализированных пищевых продуктов, сочетающих различные виды белков, обеспечивает не только максимальную скорость восстановительных процессов, но и стимулирует анаболические реакции, направленные на увеличение мышечной массы тела, влияя тем самым на повышение спортивной результативности.

Медико-биологическое обоснование при разработке рецептур инновационных специализированных пищевых продуктов, основным компонентом которых является белок, должно быть ведущим фактором в использовании сырьевой и технической базы для эффективного применения в системе подготовки спортсменов.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты; белок; питание; спортсмены; выносливость; скоростно-силовые показатели; состав тела.

Как цитировать

Кобелькова И.В., Коростелева М.М., Кобелькова М.С. Роль высокобелковых специализированных пищевых продуктов в повышении адаптационного потенциала спортсменов // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81572>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81572>

The role of high-protein specialized food in increasing the adaptive athletes' potencial

Irina V. Kobelkova^{1, 2}, Margarita M. Korosteleva^{1, 3}, Maria S. Kobelkova⁴

¹ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Polyclinic № 2 of department of presidential affairs of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

A balanced diet and intake of high-protein specialized foods plays a key role in expanding the adaptive potential of athletes and affects the effectiveness of the training process. However, a diet composed of traditional food products may not always provide protein intake adequate to the high physiological needs of athletes, and therefore in some cases it is advisable to introduce high-protein specialized foods products.

Specialized products for athletes are subdivided, depending on the component composition and individual physiological needs of the athlete, taking into account sports specialization and the phase of the sports cycle, into high-protein, protein-carbohydrate, carbohydrate-protein, high-carbohydrate; carbohydrate-mineral drinks, isotonic, hypotonic, as well as biologically active food additives.

The article presents the basic principles of the use of specialized food products in the nutrition of athletes. A brief description of the protein components most commonly used in this product group is given. It has been shown that the intake of high-protein specialized food products that combine various types of proteins provides not only the maximum speed of recovery processes, but also stimulates anabolic reactions aimed at increasing muscle body mass, thereby affecting an increase in sports performance.

Biomedical rationale in the development of formulations of innovative specialized food products, the main component of which is protein, should be a leading factor in the use of raw materials and technical base for effective use in the training system of athletes.

Keywords: specialized food products for the nutrition of athletes; endurance; speed-strength indicators; body composition; milk protein.

To cite this article

Kobelkova IV, Korosteleva MM, Kobelkova MS. The role of high-protein specialized food in increasing the adaptive athletes' potencial. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):92–99. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81572>

Received: 01.10.2021

Accepted: 06.12.2021

Published: 10.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Сбалансированный рацион питания и приём высокобелковых специализированных пищевых продуктов (СПП) играет ключевую роль в расширении адаптационного потенциала спортсменов, влияя на эффективность тренировочного процесса. Для обеспечения азотистого баланса и удовлетворения метаболических потребностей при низкой и средней физической активности достаточным считают потребление белка в пределах 1,03–1,34 г/кг в сутки для мужчин и 1,02–1,27 г/кг в сутки для женщин [1, 2]. Международное общество питания спортсменов (The International Society of Sports Nutrition, ISSN) рекомендует спортсменам большинства видов спорта ежедневное потребление белка на уровне 1,4–2,0 г/кг в сутки, при более высоких энергозатратах во время интенсивных силовых нагрузок на определённый период может потребоваться относительно высокое потребление белка — до 2,5 г/кг в сутки. Однако не всегда рацион питания, составленный из традиционных пищевых продуктов, может обеспечить поступление белка, адекватное высоким физиологическим потребностям спортсменов, в связи с чем в ряде случаев целесообразно введение высокобелковых СПП [3].

Изменение состава тела за счёт снижения доли жирового и увеличения безжирового компонента массы тела часто связывают с улучшением физической работоспособности. Известно, что потребление дополнительного количества белка к рациону, обеспечивающему азотистое равновесие, приводит к значительному приросту мышечной массы тела по сравнению с плацебо. Так, по результатам обследования 22 здоровых мужчин после 14-недельной программы силовых тренировок с включением в рационы СПП, содержащих по 25 г белка или углеводов, показано, что значительное увеличение безжировой массы тела и площади поперечного сечения мышц за счёт роста объёма мышечных волокон как I, так и II типов наблюдалось в группе, получавшей белок. Сообщалось также, что в группах лиц, получавших высокобелковые СПП в период силовых тренировок, произошло увеличение безжировой массы тела в среднем на 0,69 кг по сравнению с плацебо [1]. В других работах подтверждается, что дополнительный приём белка в количестве 15–25 г в 4–14-недельный период тренировок с отягощением способствует росту мышечной массы.

Выдвинута гипотеза, что для значительных изменений доли безжировой массы тела потребление белка должно превышать базовый уровень на 59%. У юниоров приём 20–30 г белка высокой биологической ценности до или после упражнений силовой направленности оказывался достаточным для максимальной стимуляции синтеза мышечного белка. L.S. Macnaughton и соавт. [2] установили, что дополнительный приём 40 г белка в составе концентрата молочной сыворотки значительно увеличивает синтез мышечного белка.

Различные пищевые источники белка, такие как соевый, говяжий, яичный и белки молочной сыворотки, а также эссенциальные аминокислоты и гидролизаты животных и растительных белков способны активировать синтез мышечного белка. Максимальная стимуляция мышечного анаболизма зависит не только от общего содержания эссенциальных аминокислот, но и от частоты и длительности постприандиальной аминокислотемии.

В большинстве исследований оценивали эффективность приёма только одного источника белка. В то же время растёт число исследований, подтверждающих, что приём различных белков из нескольких источников пищевых продуктов может иметь преимущество перед единственным источником. Например, 10-недельное исследование, проведённое С.М. Kerkick и соавт. [4], продемонстрировало, что комбинация 40 г молочной сыворотки и 8 г казеина в период силовых тренировок даёт наибольшее увеличение безжировой массы, определяемое с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, по сравнению с комбинацией 40 г сыворотки, 5 г глютамина и 3 г разветвлённых аминокислот или плацебо (48 г мальтодекстрина). Установлено также, что смесь сывороточного и соевого белков по сравнению только с сывороточным белком в большей степени увеличивала синтез мышечной ткани [3, 4].

Распределение времени приёма высокобелковых СПП в течение суток также может повлиять на адаптацию к физическим нагрузкам. Установлено, что во время постприандиальной фазы повышается синтез мышечных белков, что приводит к положительному азотистому обмену. Исследования показывают, что синтез мышечных белков быстро повышается до пиковых уровней в течение 30 мин после приёма белка и поддерживается на таком уровне в течение трёх часов, и далее быстро начинает снижаться до базовых значений. В частности, после приёма концентрата молочной сыворотки, эквивалентной 48 г белка, скорость синтеза миофибриллярного белка увеличивалась в 3 раза в течение 45–90 мин, а затем медленно снижалась до базового уровня [4, 5].

Таким образом, сбалансированный рацион питания и приём СПП, сочетающих различные виды белков, обеспечивает не только максимально быстрое течение восстановительных процессов, но и стимулирует анаболические реакции, направленные на увеличение мышечной массы тела, влияя тем самым на повышение спортивной результативности.

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩАЯ ОБОРОТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Согласно ГОСТ 34006-2016¹, СПП для питания спортсменов подразделяются в зависимости от индивидуальных

¹ ГОСТ 34006-2016. Межгосударственный стандарт. Продукция пищевая специализированная. Продукция пищевая для питания спортсменов. Термины и определения. Дата введения: 2018-07-01. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200145605>. Дата обращения: 06.02.2021.

физиологических потребностей спортсмена с учётом спортивной специализации и фазы спортивного цикла. Исходя из компонентного состава выделяют следующие виды СПП:

- 1) высокобелковые продукты для питания спортсменов: продукты, состоящие из белковых компонентов животного и/или растительного происхождения, с содержанием белка не менее 20% от энергетической ценности продукта, предназначенные для питания спортсменов с целью контроля мышечной и жировой массы тела, а также повышения скоростно-силовых показателей;
- 2) белково-углеводные продукты для питания спортсменов: продукты, содержащие в своём составе белковые и углеводные компоненты с преобладанием белковых, применение которых способствует увеличению абсолютных и относительных показателей мышечной массы тела спортсмена и восстановлению энергетических ресурсов организма;
- 3) углеводно-белковые продукты для питания спортсменов: продукты, содержащие в своём составе углеводные и белковые компоненты с преобладанием углеводных, применение которых способствует быстрому восстановлению энергетических ресурсов организма и увеличению абсолютных и относительных показателей мышечной массы тела;
- 4) высокоуглеводные продукты для питания спортсменов: продукты, содержащие в своём составе смесь углеводов (до 95%) с высоким и/или низким гликемическим индексом, обладающие лёгкой перевариваемостью, низкой осмоляльностью, применяемые спортсменами с целью пополнения энергетических ресурсов организма;
- 5) углеводно-минеральные напитки для питания спортсменов: напитки и сухие смеси для их получения, содержащие в своём составе углеводные компоненты и минеральные вещества — электролиты (растворимые в воде соли органических и неорганических кислот: хлорид кальция, фосфат кальция, цитрат натрия, хлорид калия, фосфат магния), способствующие поддержанию водно-электролитного баланса организма;
- 6) изотонические напитки для питания спортсменов: напитки (водные растворы) с осмоляльностью 270–330 мОсм/кг, содержащие в своём составе минеральные вещества (электролиты) и/или углеводные компоненты, допускающие наличие биологически активных веществ, употребление которых направлено на поддержание баланса жидкости и минеральных веществ в организме;
- 7) гипотонические напитки для питания спортсменов: напитки (водные растворы) с осмоляльностью менее 270 мОсм/кг, содержащие в своём составе

минеральные вещества (электролиты) и/или углеводные компоненты, допускающие наличие биологически активных веществ, употребление которых направлено на быстрое возмещение потерь жидкости и минеральных веществ в организме;

- 8) биологически активные добавки к пище для питания спортсменов: природные и/или идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав СПП, действие которых направлено на активацию метаболических процессов, повышение адаптационного потенциала и/или повышение функциональной активности отдельных органов и систем организма спортсмена.

В то же время в консенсусном заявлении Международного олимпийского комитета (2018 г.) выделены следующие группы продуктов, неудачно именуемые при переводе на русский язык «пищевыми добавками» [6]:

- функциональные продукты; продукты, обогащённые дополнительными пищевыми веществами или компонентами, отличающимися от их типичного пищевого состава (например, обогащённые минеральными веществами и витаминами, а также продукты, обогащённые пищевыми веществами);
- готовые пищевые продукты и СПП для питания спортсменов, обеспечивающие в более удобной форме усвоение пищевых веществ (энергии) по сравнению с обычными продуктами (например, жидкие заменители пищи) или для использования во время тренировок (например, спортивные напитки, гели, батончики);
- отдельные нутриенты и другие компоненты пищевых продуктов или растительного сырья, представленные в изолированной или концентрированной форме;
- многокомпонентные продукты, содержащие различные комбинации нутриентов, описанных выше, которые нацелены на определённые результаты.

При оценке биологической ценности СПП следует ориентироваться на адекватный и верхний допустимый уровень потребления их компонентов, изложенный в Приложении 5 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)².

Адекватный уровень потребления — уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, установленный на основании расчётных или экспериментально определённых величин или оценок потребления пищевых и биологически активных веществ группой/группами практически здоровых людей, для которых данное потребление считается адекватным.

² Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299. Режим доступа: <https://eec.eaeunion.org/comission/departament/depsanmer/sanmeri/p2299.php>. Дата обращения: 06.02.2021.

Верхний допустимый уровень потребления — наибольший уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически всех представителей популяции. По мере увеличения потребления сверх этих величин потенциальный риск неблагоприятных воздействий возрастает.

Информация, выносимая на этикетку, должна соответствовать требованиям Технического регламента Таможенного союза 022/2011³ и содержать рекомендации о количестве принимаемого ежедневно СПП, с тем чтобы потребление активных ингредиентов не превышало верхнего допустимого уровня.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНГРЕДИЕНТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

На мировом рынке для производства СПП широко представлены компоненты на основе молочных продуктов, характеризующиеся сбалансированным аминокислотным составом и рядом благоприятных функциональных и технологических свойств [7]. Эффективность потребления молочных белков в отношении показателей выносливости и скоростно-силовых характеристик спортсменов хорошо известна. Доказано, что приём молока ускоряет посттренировочное восстановление, увеличивает скорость заполнения депо гликогена, улучшает водно-солевой баланс [7, 8].

Продукты на основе α -лактальбумина обладают высокой биологической ценностью, благоприятным органолептическим профилем, высокой растворимостью и термостойкостью, что позволяет использовать α -лактальбумин в различных видах СПП [8].

Другое биологически активное соединение молока — лактоферрин — модулирует видовое разнообразие микробиома кишечника, снижает риск развития жировой дистрофии печени [9, 10]. Установлено, что приём лактоферрина в течение 8 нед. лицами с избыточной массой тела снижает уровень висцерального ожирения, что связывают с увеличением концентраций циркулирующих гормонов насыщения — глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY [8–11]. Обогащение рационов питания лабораторных животных α -лактальбумином вызывало увеличение концентрации глутатиона, числа лейкоцитов (CD4+) и лимфоцитов. О клинической эффективности сывороточного белка свидетельствует его способность увеличивать концентрацию инсулиноподобного фактора

роста 1, оказывающего положительное влияние на анаболизм и гипертрофию миоцитов. Кроме того, установлено, что комплекс коровьего α -лактальбумина и олеиновой кислоты, известный как BAMLET (Bovine Alpha-Lactalbumin Made Lethal to Tumor), обладает цитотоксическим действием в отношении раковых клеток [12, 13].

Анализ результатов лабораторных исследований, посвящённых изучению гуморального иммунного ответа на введение инфекционных агентов, установил, что сывороточные белки в большей степени усиливают выработку антител по сравнению с другими пищевыми белками [14–16].

Изоляты сывороточного белка являются одним из основных источников лейцина, играющего ведущую роль в стимуляции синтеза мышечного белка через анаболический сигнальный каскад комплекса рапамицина 1 [17–20].

В результате энзиматического гидролиза сывороточных белков образуется спектр биоактивных пептидов [21–23]. Применение гидролизатов в качестве функциональных ингредиентов в специализированных продуктах для спортсменов может ускорять их переваривание и всасывание, и быстрее оказывать положительное влияние не только на синтез мышечного белка, но и на показатели иммунного статуса, ферментативную активность, адаптационный потенциал в целом. Это необходимо для повышения выносливости во время физических нагрузок, а также особенно важно на дистанции ультрамарафона и во время посттренировочного восстановления [21, 22].

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЫНКА ВЫСОКОБЕЛКОВЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

В течение нескольких десятилетий в агропромышленном комплексе отмечается падение производства сырого молока [24], в связи с чем переработка вторичных ресурсов (молочной сыворотки) вызывает значительный интерес как в рамках создания конкурентноспособных функциональных продуктов, так и для уменьшения негативного влияния на экологическую обстановку в результате слива сыворотки в окружающую среду. Установлено, что в Российской Федерации более половины объёма сыворотки не используется, при этом отказ от её последующей переработки равноценен потере 1,5 млн тонн молока. В рыночном сегменте сывороточных концентратов с высоким содержанием белка отмечается выраженный темп прироста производства в течение 5 лет. Прогнозируется увеличение производства ряда перспективных

³ Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011 Пищевая продукция в части ее маркировки. Утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. N 881. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320347>. Дата обращения: 06.02.2021.

функциональных сывороточных ингредиентов (деминерализованная сыворотка; изоляты сывороточных белков; концентрат сывороточного белка, КСБ 80; сухой пермеат) для производства специализированной продукции [24, 25]. Хотя объём КСБ 80 и изолятов сывороточного белка не превышает 7% всего масштаба производства, тем не менее их реализация приносит треть мировой рыночной стоимости СПП для питания спортсменов. В странах Европейского союза вырабатывается большая часть сухой молочной сыворотки, в то же время отмечается тенденция роста её производства в Восточной Европе, Средней Азии, Африке и Латинской Америке. Аналогичная ситуация наблюдается в сфере производства сухой деминерализованной сыворотки: прирост в среднем на 10% в год с тенденцией к дальнейшему увеличению объёмов в мировом масштабе. Лидерами по производству КСБ являются Северная Америка и страны Евросоюза, однако уровни производства рассматриваемых ингредиентов за последние 5 лет остаются стабильными и не показывают значительного роста [24–26].

Задачи, стоящие перед производственным комплексом Российской Федерации в плане импортозамещения, обуславливают существенное увеличение объёмов переработки отечественной молочной сыворотки. Молочная промышленность в нашей стране ежегодно производит 5 тыс. тонн нативной сыворотки, из них переработке подвергается лишь 1/4. Россия — основной импортёр сухих сывороточных ингредиентов в Восточной Европе. Учитывая высокий сырьевой потенциал нашей страны, тенденции к модернизации, внедрение нового оборудования и технологий на отечественных предприятиях, в ближайшем будущем можно ожидать рост объёма производства КСБ и лактозы [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, научно обоснованный подход, в том числе медико-биологическое обоснование при разработке рецептур инновационных СПП, обогащённых дополнительными источниками белка, должны являться ведущим фактором для эффективного использования

сырьевой и технической базы в процессе импортозамещения на рынке СПП.

При сравнении отечественной и иностранной классификации СПП установлено, что в ГОСТе содержатся более конкретные определения специализированных продуктов для питания спортсменов исходя из компонентного состава и количественного содержания этих компонентов, что позволяет упростить алгоритм их введения при известном дефиците в базовом рационе.

Ежедневное поступление полноценного сбалансированного по содержанию эссенциальных аминокислот белка является базой для обеспечения эффективности посттренировочного восстановления и поддержания анаболических процессов в мышечной ткани, обеспечивающих максимальную эффективность тренировочных режимов и высокую результативность спортсменов на соревнованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. М.М. Коростелева, М.С. Кобелькова — подбор литературы, написание статьи; И.В. Кобелькова — редактирование, написание финальной версии статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

Authors' contribution. M.M. Korosteleva, M.S. Kobelkova — selection of literature, writing an article; I.V. Kobelkova — editing the article, writing the final version. 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. Коростелева М.М., Кобелькова И.В., Ханферьян Р.А. Нутритивная поддержка в спорте: Часть I. Роль макронутриентов в повышении выносливости спортсменов (обзор зарубежной литературы) // Спортивная медицина: наука и практика. 2020. Т. 10, № 3. С. 18–26. doi: 10.47529/2223-2524.2020.3.18
2. Macnaughton L.S., Wardle S.L., Witard O.C., et al. The response of muscle protein synthesis following whole-body resistance exercise is greater following 40 g than 20 g of ingested whey protein // *Physiol Rep*. 2016. Vol. 4, N 15. P. e12893. doi: 10.14814/phy2.12893
3. Tiller N.B., Roberts J.D., Beasley L., et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: nutritional considerations for single-

stage ultra-marathon training and racing // *J Int Soc Sports Nutr*. 2019. Vol. 16, N 1. P. 50. doi: 10.1186/s12970-019-0312-9

4. Kerkick C.M., Arent S., Schoenfeld B.J., et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing // *J Int Soc Sports Nutr*. 2017. Vol. 14. P. 33. doi: 10.1186/s12970-017-0189-4

5. Кобелькова М.С., Коростелева М.М., Кобелькова И.В. Влияние белка в рационе питания спортсменов для оптимизации показателей выносливости // Актуальные проблемы физической культуры и спорта. Развитие и перспективы: материалы II Международной научно-практической конференции, Донецк, 17 июня 2021 г. В 2 ч. Ч. II. Донецк, 2021. С. 52–56.

6. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete // *Br J Sports Med.* 2018. Vol. 52, N 7. P. 439–455. doi: 10.1136/bjsports-2018-099027
7. Коростелева М.М., Агаркова Е.Ю. Принципы обогащения пищевых продуктов функциональными ингредиентами // *Молочная промышленность.* 2020. № 11. С. 6–8. doi: 10.31515/1019-8946-2020-11-6-8
8. Кобелькова И.В., Коростелева М.М. Особенности обогащения пробиотиками специализированных пищевых продуктов для питания спортсменов // *Актуальные направления научных исследований: технологии, качество и безопасность. Сборник материалов II Национальной (Всероссийской) конференции ученых / под общ. ред. А.Ю. Просекова. Кемерово, 2021. С. 108–110.*
9. Mathai J.K., Liu Y., Stein H.H. Values for digestible indispensable amino acid scores (DIAAS) for some dairy and plant proteins may better describe protein quality than values calculated using the concept for protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS) // *Br J Nutr.* 2017. Vol. 117, N 4. P. 490–499. doi: 10.1017/S0007114517000125
10. Layman D.K., Lönnerdal B., Fernstrom J.D. Applications for α -lactalbumin in human nutrition // *Nutr Rev.* 2018. Vol. 76, N 6. P. 444–460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004
11. Oikawa S.Y., Macinnis M.J., Tripp T.R., et al. Lactalbumin, not collagen, augments muscle protein synthesis with aerobic exercise // *Med Sci Sports Exerc.* 2020. Vol. 52, N 6. P. 1394–1403. doi: 10.1249/MSS.0000000000002253
12. Qin L., Sun F.H., Huang Y., et al. Effect of pre-exercise ingestion of α -lactalbumin on subsequent endurance exercise performance and mood states // *Br J Nutr.* 2019. Vol. 121, N 1. P. 22–29. doi: 10.1017/S000711451800274X
13. Sumi K., Ashida K., Nakazato K. Resistance exercise with anti-inflammatory foods attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic inflammation // *J Appl Physiol* (1985). 2020. Vol. 128, N 1. P. 197–211. doi: 10.1152/jappphysiol.00585.2019
14. Delgado Y., Morales-Cruz M., Figueroa C.M., et al. The cytotoxicity of BAMLET complexes is due to oleic acid and independent of the α -lactalbumin component // *FEBS Open Bio.* 2015. Vol. 5. P. 397–404. doi: 10.1016/j.fob.2015.04.010
15. Rammer P., Groth-Pedersen L., Kirkegaard T., et al. BAMLET activates a lysosomal cell death program in cancer cells // *Mol Cancer Ther.* 2010. Vol. 9, N 1. P. 24–32. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0559
16. Gade J., Beck A.M., Bitz C., et al. Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial // *BMJ Open.* 2018. Vol. 8. P. e019210. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019210
17. Naclerio F., Larumbe-Zabala E. Effects of whey protein alone or as part of a multi-ingredient formulation on strength, fat-free mass, or lean body mass in resistance-trained individuals: a meta-analysis // *Sports Med.* 2016. Vol. 46, N 1. P. 125–137. doi: 10.1007/s40279-015-0403-y
18. West D.W., Abou Sawan S., Mazzulla M., et al. Whey protein supplementation enhances whole body protein metabolism and performance recovery after resistance exercise: a double-blind crossover study // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, N 7. P. 735. doi: 10.3390/nu9070735
19. Morton R.W., Murphy K.T., McKellar S.R., et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults // *Br J Sports Med.* 2018. Vol. 52, N 6. P. 376–384. doi: 10.1136/bjsports-2017-097608
20. Jakubczyk A., Karaś M., Rybczyńska-Tkaczyk K., et al. Current trends of bioactive peptides-new sources and therapeutic effect // *Foods.* 2020. Vol. 9, N 7. P. 846. doi: 10.3390/foods9070846
21. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions // *Bioorg Med Chem.* 2018. Vol. 26, N 10. P. 2700–2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052
22. Chamata Y., Watson K.A., Jauregi P. Whey-derived peptides interactions with ACE by molecular docking as a potential predictive tool of natural ACE inhibitors // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 3. P. 864. doi: 10.3390/ijms21030864
23. Abd El-Salam M.H., El-Shibiny S. Preparation, properties, and uses of enzymatic milk protein hydrolysates // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017. Vol. 57, N 6. P. 1119–1132. doi: 10.1080/10408398.2014.899200
24. Ребезов М.Б., Зинина О.В., Нурымхан Г.Н., и др. Вторичное сырье молочной отрасли: современное состояние и перспективы использования // *АПК России.* 2016. Т. 75, № 1. С. 150–155.
25. Рязанцева К.А., Коростелева М.М. Рынок функциональных продуктов, обогащенных сывороточными ингредиентами // *Молочная промышленность.* 2021. № 1. С. 30–33. doi: 10.31515/1019-8946-2021-01-30-32
26. Володин Д.Н., Золоторева М.С., Топалов В.К. Сывороточные ингредиенты: анализ рынка и перспективы производства // *Молочная промышленность.* 2015. № 3. С. 60–62.

REFERENCES

1. Korosteleva MM, Kobelkova IV, Khanferyan RA. Nutritional support in sports: Part I. The role of macronutrients in improving the endurance of athletes (review of foreign literature). *Sports Medicine: Science and Practice.* 2020;10(3):18–26. (In Russ). doi: 10.47529/2223-2524.2020.3.18
2. Macnaughton LS, Wardle SL, Witard OC, et al. The response of muscle protein synthesis following whole-body resistance exercise is greater following 40 g than 20 g of ingested whey protein. *Physiol Rep.* 2016;4(15):e12893. doi: 10.14814/phy2.12893
3. Tiller NB, Roberts JD, Beasley L, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: nutritional considerations for single-stage ultra-marathon training and racing. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019;16(1):50. doi: 10.1186/s12970-019-0312-9
4. Kerksick CM, Arent S, Schoenfeld BJ, et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:33. doi: 10.1186/s12970-017-0189-4
5. Kobelkova MS, Korosteleva MM, Kobelkova IV. The influence of protein in the diet of athletes to optimize endurance performance. In: Actual problems of physical culture and sports. Development and prospects: Materials of the II International Scientific and Practical Conference, Donetsk, June 17, 2021. Part II. Donetsk; 2021. P. 52–56. (In Russ).

6. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med.* 2018;52(7):439–455. doi: 10.1136/bjsports-2018-099027
7. Korosteleva MM, Agarkova E.Yu. Principles of food fortification with functional ingredients. *Molochnaya promyshlennost'*. 2020;(11):6–8. (In Russ). doi: 10.31515/1019-8946-2020-11-6-8
8. Kobelkova IV, Korosteleva MM. Features of the enrichment of specialized food products with probiotics for the nutrition of athletes. In: Actual directions of scientific research: technology, quality and safety: collection of materials of the II National (All-Russian) conference of scientists. Ed. by A.Y. Prosekov. Kemerovo; 2021. P. 108–110. (In Russ).
9. Mathai JK, Liu Y, Stein HH. Values for digestible indispensable amino acid scores (DIAAS) for some dairy and plant proteins may better describe protein quality than values calculated using the concept for protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS). *Br J Nutr.* 2017;117(4):490–499. doi: 10.1017/S0007114517000125
10. Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutr Rev.* 2018;76(6):444–460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004
11. Oikawa SY, Macinnis MJ, Tripp TR, et al. Lactalbumin, not collagen, augments muscle protein synthesis with aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(6):1394–1403. doi: 10.1249/MSS.0000000000002253
12. Qin L, Sun FH, Huang Y, et al. Effect of pre-exercise ingestion of α -lactalbumin on subsequent endurance exercise performance and mood states. *Br J Nutr.* 2019;121(1):22–29. doi: 10.1017/S000711451800274X
13. Sumi K, Ashida K, Nakazato K. Resistance exercise with anti-inflammatory foods attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic inflammation. *J Appl Physiol (1985).* 2020;128(1):197–211. doi: 10.1152/jappphysiol.00585.2019
14. Delgado Y, Morales-Cruz M, Figueroa CM, et al. The cytotoxicity of BAMLET complexes is due to oleic acid and independent of the α -lactalbumin component. *FEBS Open Bio.* 2015;5:397–404. doi: 10.1016/j.fob.2015.04.010
15. Rammer P, Groth-Pedersen L, Kirkegaard T, et al. BAMLET activates a lysosomal cell death program in cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(1):24–32. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0559
16. Gade J, Beck AM, Bitz C, et al. Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial. *BMJ Open.* 2018;8:e019210. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019210
17. Naclerio F, Larumbe-Zabala E. Effects of whey protein alone or as part of a multi-ingredient formulation on strength, fat-free mass, or lean body mass in resistance-trained individuals: a meta-analysis. *Sports Med.* 2016;46(1):125–137. doi: 10.1007/s40279-015-0403-y
18. West DW, Abou Sawan S, Mazzulla M, et al. Whey protein supplementation enhances whole body protein metabolism and performance recovery after resistance exercise: a double-blind crossover study. *Nutrients.* 2017;9(7):735. doi: 10.3390/nu9070735
19. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med.* 2018;52(6):376–384. doi: 10.1136/bjsports-2017-097608
20. Jakubczyk A, Karaś M, Rybczyńska-Tkaczyk K, et al. Current trends of bioactive peptides-new sources and therapeutic effect. *Foods.* 2020;9(7):846. doi: 10.3390/foods9070846
21. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052
22. Chamata Y, Watson KA, Jauregi P. Whey-derived peptides interactions with ACE by molecular docking as a potential predictive tool of natural ACE inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):864. doi: 10.3390/ijms21030864
23. Abd El-Salam MH, El-Shibiny S. Preparation, properties, and uses of enzymatic milk protein hydrolysates. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(6):1119–1132. doi: 10.1080/10408398.2014.899200
24. Rebezov MB, Zinina OV, Nurymkhan GN, et al. Secondary raw materials of the dairy industry: current state and prospects of use. *APK Rossii.* 2016;75(1):150–155. (In Russ).
25. Ryazantseva KA, Korosteleva MM. The market for functional products enriched with whey ingredients. *Molochnaya promyshlennost'*. 2021;(1):30–33. (In Russ). doi: 10.31515/1019-8946-2021-01-30-32
26. Volodin DN, Zolotoreva MS, Topalov VK. Whey ingredients: market analysis and production prospects. *Molochnaya promyshlennost'*. 2015;(3):60–62. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Кобелькова Ирина Витальевна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 109240, Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-5147>;

e-Library SPIN: 1190-1096; e-mail: irinaivit66@mail.ru

Коростелева Маргарита Михайловна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X>;

e-Library SPIN: 5276-9459; e-mail: korostel@bk.ru

Кобелькова Мария Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-8528>;

e-Library SPIN: 7552-2534; e-mail: kobelkovams@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Irina V. Kobelkova**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-5147>;

e-Library SPIN: 1190-1096; e-mail: irinaivit66@mail.ru

Margarita M. Korosteleva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-648X>;

e-Library SPIN: 5276-9459; e-mail: korostel@bk.ru

Maria S. Kobelkova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-8528>;

e-Library SPIN: 7552-2534; e-mail: kobelkovams@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81626>

Периоперационная инфузионная терапия

Е.И. Скобелев, И.Н. Пасечник

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Периоперационное инфузионное сопровождение хирургических пациентов является основным и безальтернативным элементом лечения, при этом тактика инфузионной терапии продолжает оставаться предметом изучения.

Точки зрения об оптимальном количественном и качественном составе переливаемой пациентам жидкости подвергаются пересмотру по мере эволюции представлений о патогенезе критических состояний. Основу патогенетического анализа компенсаторных возможностей гемодинамики как точки приложения инфузионного лечения ранее составляли преимущественно методики инвазивного мониторингирования, сменяемые в последние годы контролем рутинных параметров с доказанным высоким корреляционным соответствием. В актуальных исследованиях, посвящённых проблемам инфузионной коррекции гемодинамических отклонений, наиболее обсуждают вопросы применимости изотонических и сбалансированных полиионных кристаллоидов, реже коллоидных растворов в различных клинических ситуациях, причём результаты таких исследований не всегда позволяют однозначно определиться с выбором инфузионных сред, а иногда просто малосравнимы. Часть исследователей ратует за применение изотонических кристаллоидов, другие доказывают лучшую эффективность сбалансированных солевых растворов. При объёмах лечения, соответствующих периоперационному периоду, в большинстве работ различий в эффективности основных композиционных групп кристаллоидов вообще не отмечают. Причину этого мы видим в особенностях способов рандомизации, когда статистические ограничения не позволяют избежать дискретного анализа данных: их сравнительная группировка происходит по принципу выбора целевого параметра, а все остальные относят к вспомогательным или второстепенным. Сгладить противоречивость результатов таких исследований, как нам кажется, могло бы привлечение массивов данных, полученных в реальной клинической практике в результате сочетания локальных теоретических и эмпирических представлений о корректирующих схемах лечения, соотнесённых с их эффективностью, тем более что в распоряжении клиницистов есть проба с волеической нагрузкой, позволяющая предугадывать гемодинамическую реакцию организма пациента на инфузию и набор рутинных параметров для более тонкой индивидуальной настройки терапии.

В анестезиолого-реанимационной практике существует мнение популярного в настоящее время эмпирически-доказательного плана, что сбалансированные солевые растворы предпочтительнее изотонических при более высокой степени тяжести больных, но это мнение не является априорным и требует дополнительных исследований с целью верификации выбора.

Ключевые слова: гемодинамика; волеия; кристаллоиды.

Как цитировать

Скобелев Е.И., Пасечник И.Н. Периоперационная инфузионная терапия // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 2. С. 100–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81626>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81626>

Perioperative infusion therapy

Evgeny I. Skobelev, Igor N. Pasechnik

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Perioperative infusion support of surgical patients is the main and non-alternative element of treatment.

At the same time, the tactics of infusion therapy continues to be the subject of study. Ideas about the optimal quantitative and qualitative composition of the fluid transfused to patients are being revised as ideas about the pathogenesis of critical conditions evolve. The basis of pathogenetic analysis of compensatory hemodynamic capabilities, as a point of application of infusion treatment, previously consisted mainly of invasive monitoring techniques, replaced in recent years by the control of routine parameters with proven high correlation with invasive ones. In current studies devoted to the problems of infusion correction of hemodynamic abnormalities, the most discussed issues are the applicability of isotonic and balanced polyionic crystalloids, less often colloidal solutions in various clinical situations, and the results of such studies do not always allow to unambiguously determine the choice of infusion media, and sometimes simply incomparable. Some researchers advocate the use of isotonic crystalloids, some works prove the best effectiveness of balanced salt solutions. With the volumes of treatment corresponding to the perioperative period, in most studies there are no differences in the effectiveness of the main composite groups of crystalloids at all. We see the reason for this in the peculiarities of randomization methods, when statistical limitations do not allow us to avoid discrete data analysis: their comparative grouping occurs according to the principle of selecting a target parameter, and all the others are classified as auxiliary or secondary. It seems to us that the involvement of arrays of data obtained in real clinical practice as a result of a combination of local theoretical and empirical ideas about corrective treatment regimens correlated with their effectiveness could smooth out the inconsistency of the results of such studies, especially since clinicians have a sample with a volemic load at their disposal, allowing them to predict the hemodynamic reaction of the patient's body to infusion and a set of routine parameters for more fine-tuning of therapy.

In anesthesiological and resuscitation practice, there is an opinion of the currently popular empirical-evidence plan that balanced salt solutions are preferable to isotonic solutions with a higher degree of severity of patients, but this opinion is not a priori and requires additional research to verify the choice.

Keywords: hemodynamics; volemia; crystalloids.

To cite this article

Skobelev EI, Pasechnik IN. Perioperative infusion therapy. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(2):100–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr81626>

Received: 03.10.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 19.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Накопленный в анестезиологии и реаниматологии опыт со всей очевидностью свидетельствует о том, что инфузионная терапия была и остаётся основой лечения больных в критических состояниях и базисом периоперационного сопровождения в хирургии. История осмысленного применения жидкости при лечении пациентов с критической патологией берёт начало ещё во время эпидемии холеры в Англии в 1830-х годах [1], а дискуссии на тему выбора оптимального качественного и количественного состава переливаемой композиции продолжаются без малого уже два столетия. Множество исследований, посвящённых поиску «композиционной панацеи» в разные годы, имело своим результатом достаточно противоречивые клинические рекомендации, которые основывались на меняющихся актуальных представлениях о патофизиологии гиповолемии, различающихся способах сбора и статистической оценки полученных результатов.

В этой статье мы попытались актуализировать методики и средства современного инфузионного лечения в проекции авторского и коллективного опыта, к чему нас подтолкнуло именно отсутствие единомыслия в этом вопросе. В поиске устойчивого компромисса по методическому регламенту инфузионной терапии мы решили обсудить некоторые, как нам кажется, ключевые этапы эволюции «инфузионных» представлений, способных приблизить нас к таковому компромиссу посредством гносеологического анализа.

ЭМПИРИЧЕСКИЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ ЭТАПЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ: СМЕНА ПАРАДИГМЫ

В соответствии с законами познания, комплекс патофизиологических и патогенетических представлений о природе критического состояния определяет цели корректирующих мероприятий и контроля их эффективности. Это естественным образом приводит к усложнению экспертных схем клинического сопровождения пациентов. В начале истории лечебного использования жидкости существовала в основном эмпирическая методология определения тактики лечения, обусловленная в то время способами оценки уровня потерь жидкости и рутинной оценкой эффекта от её введения в организм. Таким образом, очень условно хронологию развития идеологии инфузионной терапии можно разделить на эмпирический и инструментальный этапы, имеющие достаточно стёртые границы, причём последний мы бы разделили на инвазивный и малоинвазивный подэтапы.

Волемическая «достаточность» и инфузионная терапия

В течение по крайней мере полувека заинтересованный наблюдатель мог видеть, как менялись критерии

планирования и адекватности инфузии от сложнейших и наукоёмких инвазивных методов мониторингирования до диагностической опоры на рутинные параметры, ещё недавно считавшиеся чисто ориентировочными. Смена предпочтительных способов определения лечебной тактики, скорее всего, имела случайное происхождение, обусловленное обретением опыта мониторинга в реальных клинических условиях, без рафинированного аппаратного оснащения и искушённых специалистов, способных пользоваться такой аппаратурой. При этом результаты лечения, с точки зрения доказательности, были вполне сравнимы как при усложнённой, так и рутинной методиках выбора опорных параметров инфузионной терапии. Если бы это было не так, то следовало признать, что неиспользование, например, инвазивного мониторинга состояния системы транспорта кислорода делает маловероятным оказание квалифицированной медицинской помощи. Стоит ли говорить о том, что именно таких категоричных публикаций, заявленных даже в разгар «инвазивного бума 80-х», нами найдено не было. С одной стороны, такого рода сравнительные оценки, по нашему мнению, были бы прямым нарушением вертикальных и горизонтальных деонтологических принципов взаимодействия с коллегами, работающими на клинических базах с рутинным оснащением и с пациентами, которым в силу обстоятельств приходится там лечиться. С другой стороны, сам принцип системного инвазивного мониторинга предусматривает сравнение полученных данных с рутинными параметрами, что сплошь и рядом выявляло достаточно высокую корреляцию массивов этих результатов. Таким образом, накопленные клинические данные, будучи проанализированы в соответствии с принципами доказательной медицины, позволили реабилитировать рутинные неинвазивные методики гемодинамического и волемического мониторингирования в качестве корректных способов контроля современных схем инфузионного замещения.

В результате оценочного пересмотра корректности рутинного мониторингирования сложилась гносеологическая коллизия, приведшая к превалированию утилитарной модели планирования инфузионного лечения, основанной прежде всего на количественной достаточности переливания жидкости, в том числе в периоперационном периоде лечения хирургических пациентов.

Что же касается самого принципа волемической «достаточности» инфузии, то в последние десятилетия отношение к нему менялось. Так, в 70-х и 80-х годах прошлого века вполне нормальной считали умеренную гиперволемию, которую мы бы назвали «номограммной», так как рассчитывали её исходя из соотношения идеализированного объёма циркулирующей крови и столь же умозрительных оценок потерь того самого объёма в результате прямых интраоперационных потерь крови, метаболических и транскапиллярных пассажей жидкости и прочих факторов, значение которых либо не доказано, либо не до конца изучено. Неудивительно, что сейчас

при острой необходимости дискретной количественной оценки потери жидкости всё чаще прибегают к анализу интегральных параметров, являющихся результатом суммарного воздействия ряда факторов, в частности гравиметрическому анализу. Отметим лишь, что по понятным причинам гравиметрия имеет лишь ретроспективную ценность и не может быть применена для оценки компенсаторных резервов организма и планирования объёма лечения в периоперационном периоде. При этом в ряде публикаций, посвящённых проблемам коррекции критических состояний в хирургии, отмечают достоверную связь толерантности к волемической нагрузке различного качественного состава и прогноза заболевания. Неудивительно, что гиперволемическая гемодилюция, ранее считавшаяся целевым стандартом лечения хирургических больных в критических состояниях, таковой уже не признаётся, а в периоперационном периоде в плановой хирургии и вовсе может быть подменена схемой поддержания «нулевого баланса», возможно, с кардиовасотропной поддержкой, что находит своё отражение даже в актуальных методических рекомендациях и не является чем-то революционно новым в клинической практике.

Более консервативный или ограничительный подход к инфузионному сопровождению хирургических больных

происходит из анализа многолетних массивов данных, что позволяет с достаточной достоверностью разделить патогенетические особенности протекания хирургической патологии и ятрогенные эффекты переливания корригирующих растворов. До тех пор, пока не существует альтернативы инфузионной терапии, необходимо минимизировать уже доказанные последствия её объёмной и качественной составляющей.

Известно, что смертность при септическом и геморрагическом шоке достоверно снижается при раннем начале заместительной терапии [2–4], хотя остаётся недостаточно изученным вопрос о влиянии скорости инфузии на этот важнейший показатель. Логично предположить, что высокий темп переливания может способствовать дальнейшему снижению смертности, однако это не совсем так ввиду риска перегрузки сердца с последующим снижением его производительности. Кроме того, существует риск проявления микрососудистых девиаций в виде транскпиллярного просачивания жидкости, послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии, острого повреждения почек и подобных последствий [1].

Профилактика постинфузионных осложнений во многом определяет цели и тактику возмещения периоперационного дефицита объёма циркулирующей крови. В соответствии с классическими представлениями первоочередной задачей инфузионной терапии является увеличение производительности сердца с последующим ростом уровня доставки кислорода к тканям и его потребления. Гемодинамическая реакция на инфузию описана уравнением Франка–Старлинга и иллюстрируется кривой линии зависимости производительности сердца и преднагрузки миокарда (рисунок).

Кривая состоит из 2 участков: вначале переливание жидкости приводит к соразмерному росту сердечного выброса, что продолжается вплоть до этапа, когда имеющийся уровень волемии не начинает превышать сократительную способность миокарда, и продолжение переливания жидкости вызывает рост преднагрузки без дозозависимого роста насосной функции сердца. Таким образом, развивается гемодинамическая перегрузка, носящая тем более отсроченный и менее выраженный характер, чем выше резервные возможности сердца, варьирующие в графическом представлении от высоких (кривая 1 на нашем рисунке) до нормальных (кривая 2) и сниженных (кривая 3). Другими словами, до определённого предела прирост сердечного выброса, ударного объёма или соответствующих удельных показателей при различных компенсаторных возможностях гемодинамики прямо пропорционален конечному диастолическому давлению в левом желудочке, определяемому по уровню центрального венозного давления или лёгочного давления заклинивания. Предел прироста производительности регламентируется рядом факторов.

Во-первых, это исходный уровень волемии. В периоперационных ситуациях это может быть как сопутствующая

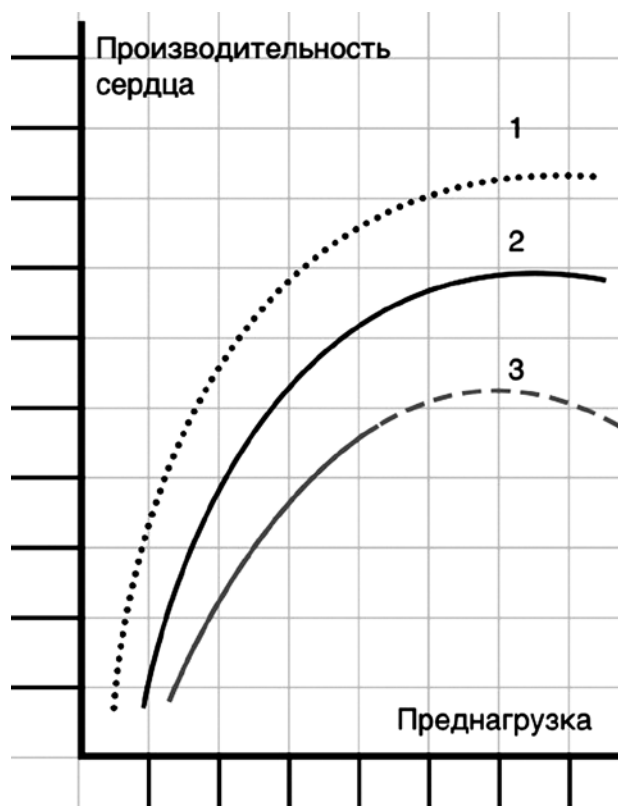


Рис. Варианты кривых функции левого желудочка при высоких (1), нормальных (2) и сниженных (3) резервах гемодинамической компенсации.

Fig. Variants of left ventricular function curves with high (1), normal (2) and reduced (3) hemodynamic compensation reserves.

экстренным операциям и вмешательствам по срочным показаниям гиповолемия, так и нормоволемия в плановой хирургии, причём в последнем случае проводят целый ряд мероприятий по профилактике гиповолемии, включающий даже пероральный приём «прозрачных» жидкостей незадолго до операции [5, 6]. Во-вторых, это индивидуальный резерв гемодинамического звена транспорта кислорода, многофакторная величина, формируемая в том числе за счёт привычных для данного пациента волемически-насосных отношений: например, по мере старения в организме снижается как производительность сердца, так и объём циркулирующей крови, изменяется податливость кровеносных сосудов. В-третьих, это количество, качество и скорость переливаемой жидкости, причём значение этого фактора тем выше, чем ниже гемодинамический резерв у конкретного больного.

Во взаимодействие с указанными тремя факторами может вступать любой из патофизиологических механизмов манифестации основной патологии, что, в конечном счёте, определяет степень индивидуальной толерантности к волемической нагрузке как функциональной модели сердечной недостаточности, оценить которую необходимо на этапе планирования инфузионного сопровождения во избежание критического роста преднагрузки во время лечения вплоть до отёка лёгких и превращения инфузионной терапии из лечебного фактора в патогенетический. Кроме того, в ходе эволюции критического состояния компенсаторные резервы миокарда у одного и того же пациента могут изменяться; соответственно, будет меняться толерантность к жидкостной нагрузке, что позволяет даже говорить об относительной или абсолютной гиповолемии в пределах конкретного клинического наблюдения.

Принимая во внимание то, что инфузионную толерантность определяет совокупность ряда факторов, дискретное изучение которых может с трудом поддаваться перспективному анализу, в начале 70-х годов прошлого века М.Н. Weil и R.J. Henning [7] предложили изящный и при этом объективный способ оценки текущего резервного состояния гемодинамики. Это была проба с волемической нагрузкой, когда в систему верхней полой вены производили болюсную инфузию жидкости и регистрировали динамику показателей преднагрузки и производительности сердца. Такой принцип мониторингирования отлично зарекомендовал себя и продолжает применяться на протяжении длительного времени [8], что для медицины критических состояний — явление нечастое.

Показания к проведению и трактовка результатов волемической пробы вполне соответствуют утилитарности методики. Многократно доказано, что если у больного изначально снижено центральное венозное или лёгочное давление заклинивания и, следовательно, минимален риск перегрузки объёмом, нет необходимости ужесточения требований к жидкостному протоколу, а инфузию следует производить по принятым для конкретного

препарата фармакологическим правилам. Центральное венозное давление ниже 5 мм рт.ст. позволяет предположить достоверно положительный ответ на инфузию у 80% больных и только у 40–50% — если этот показатель 6 мм рт.ст. или выше [9]. Либерализация же инфузионной тактики недопустима у больных с исходно завышенными показателями преднагрузки и гиподинамическим состоянием гемодинамики, а также при скомпрометированности дыхательной системы, например при респираторном дистресс-синдроме, а также в ожидании значительной интраоперационной кровопотери и пропорционального её замещения.

Важно отметить, что само по себе значение выбранного параметра преднагрузки или постнагрузки миокарда, да ещё и находящееся в пределах субнормальных девиаций, не свидетельствует о состоятельности резерва гемодинамики. Необходимо соотносить оба показателя в исходной точке и через 1 мин после завершения инфузии болюса [10]. Должны существовать и существуют некие граничные условия проведения волемической пробы. Для пациентов обсуждаемой категории норма введения тестового кристаллоидного раствора в течение 5–10 мин составляет около 4 мл/кг [11]. Изменение времени и объёма пробы достоверно снижает её информативность [8, 12]. Исключением является мини-нагрузочная проба в 100 мл за 1 мин, которую проводят для ускорения предоперационной подготовки [13]. Параметры преднагрузки определяют инвазивно, поэтому в качестве ориентира можно использовать данные, полученные в абсолютных цифрах. Производительность сердца чаще определяют с помощью косвенных неинвазивных методик. Полученные при этом цифры могут различаться в зависимости от программных особенностей обсчёта конечного результата на разных типах аппаратуры, поэтому гемодинамическую реакцию на волемическую пробу проще оценивать в процентном соотношении к исходному состоянию через 1 мин по её завершении: считают, что прирост производительности сердца в описанных стандартных условиях должен быть 10% и более [10, 14].

Состав инфузионной терапии

Если проба с волемической нагрузкой позволяет определиться с объёмом инфузионного сопровождения периоперационного периода, то поиски чётких критериев выбора качественной составляющей лечения ещё продолжаются [1]. Определённое единодушие исследователей и клиницистов существует лишь при определении лечебной тактики в вопросе приоритета кристаллоидных растворов, в частности коллоидных. Несмотря на то, что включение последних в схему лечения, по существующему мнению, может улучшать прогноз септических состояний [15], большинство исследований преимуществ коллоидных растворов над кристаллоидными не подтверждает [16]. В то же время статистическую строгость при сравнении различных авторских результатов

анализа применения кристаллоидов нарушают особенности рандомизации по нозологическим признакам и фармакологическим характеристикам используемых препаратов. Последнее обстоятельство может быть объяснено тем, что препараты со сходным физико-химическим составом близки и по фармакологическим качествам. Квалифицированный персонал вполне способен достичь условно сходных лечебных целей инфузии различными препаратами и их сочетанием, а так называемое в свободном переводе «правило большого пальца», т.е. умозрительное и субэмоциональное заключение об эффективности замещения, почти обрело статус стандарта в повседневной клинической практике. Особо следует отметить, что это «правило» лишено черт схоластики: оно, скорее, основывается на утилитарной доказательности и вполне может служить основой для вынесения тривиальных суждений о ходе проводимых лечебных мероприятий.

Различие физико-химических свойств кристаллоидных растворов, вероятно, можно использовать для более тонкой рационализации инфузионной терапии, как, впрочем, и изучение взаимосвязи ионной композиции растворов, допустимой скорости их введения и наиболее распространённых осложнений. Так, применительно к периоперационному периоду, чаще всего сравнивают фармакодинамические особенности кристаллоидных растворов, которые можно отнести к изотоническим: физиологический раствор и сбалансированные солевые, Плазма-Лит 148 (ПЛ148), Плазма-Лит А (ПЛА), Рингера лактат (Рл) и подобные композиции [17]. Объединённые в подгруппу сбалансированные кристаллоиды отличаются по составу, и отличие это в условиях критического состояния может приобретать повышенное лечебно-прогностическое значение, хотя во многих современных работах их эффективность сравнивают напрямую, без учёта синтетических особенностей. Чтобы понять, как могут различаться инфузионные эффекты сбалансированных кристаллоидных сред, достаточно отметить вариацию показателя pH у ПЛ148, Рл и ПЛА, составляющего 5,5; 6,5 и 7,4 соответственно. Кто-то из учёных видит в различии химического состава сравниваемых препаратов препятствие для корректного сравнения клинических наблюдений [1], а кто-то, напротив, открывает в таком различии дополнительную и парадоксальную, на первый взгляд, возможность рандомизации за счёт демпфирования характеристик метаболического профиля в группах наблюдений с различными нозологиями [18–21].

В ряде проспективных, статистически выдержанных исследований определено небольшое, но значимое снижение риска почечного повреждения в ходе корректирующей терапии изотоническими растворами в сравнении со сбалансированными солевыми у хирургических больных [22–24], что может быть связано с большей способностью изотонических кристаллоидов улучшать функции почек, нормализовывать вазомоторные реакции и тонус

гладкой мускулатуры, особенно на фоне органной воспалительной реакции, подразумевающей значимые объёмы восполнения.

При малообъёмной периоперационной инфузионной терапии различия между изотоническими и сбалансированными типами кристаллоидных растворов могут быть не столь значимы. Так, на клиническом материале, включающем наблюдение за 2278 (!) пациентами, частота нарушений функции почек была одинакова при обоих типах базовых инфузий [18]. В другом исследовании, основанном на анализе уже 15 802 клинических наблюдений, отмечено, что при использовании сбалансированных солевых растворов разнопричинная смертность была ниже, и показания к почечной заместительной терапии отмечали реже [19].

В некоторых работах, результаты которых могут быть применены к периоперационной инфузионной терапии, были исследованы вариации скорости введения кристаллоидов на материале более чем 10 000 наблюдений, основным требованием к нозологическому включению в которые была потребность в умеренном (около 1,2 л) инфузионном замещении. Коррекцию гиповолемии проводили как ПЛ148, так и физиологическим раствором со скоростью 333 и 999 мл/ч, при этом изучали 90-дневную выживаемость, количество случаев острого почечного повреждения и ренальной заместительной терапии в обеих скоростных популяциях, а также при различных кристаллоидных композициях [20, 21]. Так, 90-дневная выживаемость статистически достоверно не отличалась во всех группах сравнения и при статистическом ранжировании разных нозологических форм, за исключением 500 больных с нейротравмой головного мозга: в этой популяции в подгруппе наблюдений с использованием сбалансированных солевых растворов выживаемость была достоверно ниже [20].

Практическая значимость обсуждаемых результатов высока уже потому, что получены они в течение короткого времени в 75 (!) разных отделениях анестезиологии-реаниматологии Северной и Южной Америки с привлечением большого и рандомизированного статистического массива. Авторам удалось статистически абстрагироваться от объёмов инфузионного лечения, продолжающегося за пределами периоперационного периода, выделив в качестве референсной точки 1-е сутки после операции, что объясняет столь небольшой, в среднем 1,2 л, исследовательский объём инфузии. Так или иначе, различий в осуждаемых группах сравнения фактически не было, а способы статистической обработки и рандомизации не вызывают ни сомнений, ни дискуссий.

Результаты о сравнимой, если не идентичной, эффективности кристаллоидных растворов с различным ионным составом в периоперационном сопровождении хирургических больных со средней и умеренной тяжестью исходного состояния вряд ли можно распространить на нозологии с более тяжёлым течением, при которых объём

корректирующей терапии может быть значительно выше. При необходимости изначально кратного возмещения дефицита объёма циркулирующей крови или персистирующем его нарастании результаты сравнения инфузионных сред могут быть иными, что, впрочем, выходит за пределы настоящего обсуждения, по результатам которого можно сделать некоторые выводы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция инфузионного восполнения вообще и периперационной корректирующей терапии в частности за последние годы прошла идеологическую эволюцию от стремления к гиперволемической гемодилюции до ограничения объёма переливания жидкости рамками разумной достаточности. Достигается это путём индивидуализации объёмных характеристик лечения на основании современных и испытанных временем критериев, таких как нагрузочная проба.

За два десятилетия сравнения изотонических и сбалансированных кристаллоидных растворов целостной картины клинических рисков применения тех и других не сложилось. Последние исследования, основанные на анализе умеренных разнотемпных инфузий кристаллоидов разного ионного состава, показали, что риски почечного повреждения и иных распространённых осложнений при переливании всех типов препаратов в широком нозологическом спектре незначительны и сравнимы, за исключением пациентов с оперируемой нейротравмой, которым лучше вводить изотонические растворы.

В анестезиолого-реанимационной практике существует мнение популярного в настоящее время эмпирически-доказательного плана, что сбалансированные солевые растворы предпочтительнее изотонических при более высокой степени тяжести больных, но это мнение не является априорным и требует дополнительных исследований с целью верификации выбора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Е.И. Скобелев — аналитическая работа, написание статьи; И.Н. Пасечник — написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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. E.I. Skobelev — analytical work, writing an article; I.N. Pasechnik — writing an article. 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. Connor J.M., Coopersmith C.M. Does crystalloid composition or rate of fluid administration make a difference when resuscitating patients in the ICU? // JAMA. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.11119
2. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N Engl J Med. 2001. Vol. 345, N 19. P. 1368–1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307
3. Yealy D.M., Kellum J.A., Huang D.T., et al.; ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock // N Engl J Med. 2014. Vol. 370, N 18. P. 1683–1693. doi: 10.1056/NEJMoa1401602
4. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition // Crit Care. 2016. Vol. 20. P. 100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x
5. Пасечник И.Н., Смешной И.А., Тимашков Д.А., и др. Плановое хирургическое вмешательство и пероральная нагрузка углеводами // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2020. № 6. С. 82–89. doi: 10.17116/hirurgia202006182
6. Смешной И.А., Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., и др. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии // Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 5. С. 4–15. doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-4-15
7. Weil M.H., Henning R.J. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. In: 13th annual becton, dickinson and company oscar schwidetsky memorial lecture // Anesth Analg. 1979. Vol. 58, N 2. P. 124–132.
8. Vincent J.L., Weil M.H. Fluid challenge revisited // Crit Care Med. 2006. Vol. 34, N 5. P. 1333–1337. doi: 10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5
9. Heenen S., De Backer D., Vincent J.L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? // Crit Care. 2006. Vol. 10, N 4. P. R102. doi: 10.1186/cc4970
10. Aya H.D., Ster I.C., Fletcher N., et al. Pharmacodynamic analysis of a fluid challenge // Crit Care Med. 2016. Vol. 44, N 5. P. 880–891. doi: 10.1097/CCM.0000000000001517
11. Aya H.D., Rhodes A., Chis S.I., et al. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study // Crit Care Med. 2017. Vol. 45, N 2. P. e161–168. doi: 10.1097/CCM.0000000000002067
12. Toscani L., Aya H.D., Antonakaki D., et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis // Crit Care. 2017. Vol. 21, N 1. P. 207. doi: 10.1186/s13054-017-1796-9

13. Biais M., De C.H., Lanchon R., et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room // *Anesthesiology*. 2017. Vol. 127, N 3. P. 450–456. doi: 10.1097/ALN.0000000000001753
14. Jozwiak M., Mercado P., Teboul J.L., et al. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? // *Crit Care*. 2019. Vol. 23, N 1. P. 116. doi: 10.1186/s13054-019-2413-x
15. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 3. P. 486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
16. Finfer S., Bellomo R., Boyce N., et al.; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350, N 22. P. 2247–2256. doi: 10.1056/NEJMoa040232
17. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers // *Ann Surg*. 2012. Vol. 256, N 1. P. 18–24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72
18. Young P., Bailey M., Beasley R., et al.; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial // *JAMA*. 2015. Vol. 314, N 16. P. 1701–1710. doi: 10.1001/jama.2015.12334
19. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 9. P. 829–839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584
20. Zampieri F.G., Machado F.R., Biondi R.S., et al.; BaSICS investigators and BRICNet members. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial // *JAMA*. 2021. Vol. 326, N 9. P. 1–12. doi: 10.1001/jama.2021.11684
21. Zampieri F.G., Machado F.R., Biondi R.S., et al.; BaSICS investigators and BRICNet members. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial // *JAMA*. 2021. Vol. 326, N 9. P. 830–838. doi: 10.1001/jama.2021.11444
22. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte // *Ann Surg*. 2012. Vol. 255, N 5. P. 821–829. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5
23. Yunus N.M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults // *JAMA*. 2012. Vol. 308, N 15. P. 1566–1572. doi: 10.1001/jama.2012.13356
24. Krajewski M.L., Raghunathan K., Paluszkievicz S.M., et al. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation // *Br J Surg*. 2015. Vol. 102, N 1. P. 24–36. doi: 10.1002/bjs.9651

REFERENCES

1. Connor JM, Coopersmith CM. Does crystalloid composition or rate of fluid administration make a difference when resuscitating patients in the ICU? *JAMA*. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.11119
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307
3. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al.; ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–1693. doi: 10.1056/NEJMoa1401602
4. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x
5. Pasechnik IN, Funny IA, Timashkov DA, et al. Planned surgical intervention and oral loading with carbohydrates. *Surgery Magazine Named After N.I. Pirogov*. 2020;(6):82–89. (In Russ). doi: 10.17116/hirurgia202006182
6. Funny IA, Pasechnik IN, Skobelev EI, et al. Optimization of infusion therapy in planned abdominal surgery. *General Resuscitation*. 2018;14(5):4–15. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-4-15
7. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. In: 13th annual becton, dickinson and company oscar schwidetsky memorial lecture. *Anesth Analg*. 1979;58(2):124–132.
8. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1333–1337. doi: 10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5
9. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care*. 2006;10(4):R102. doi: 10.1186/cc4970
10. Aya HD, Ster IC, Fletcher N, et al. Pharmacodynamic analysis of a fluid challenge. *Crit Care Med*. 2016;44(5):880–891. doi: 10.1097/CCM.0000000000001517
11. Aya HD, Rhodes A, Chis SI, et al. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e161–168. doi: 10.1097/CCM.0000000000002067
12. Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):207. doi: 10.1186/s13054-017-1796-9
13. Biais M, De CH, Lanchon R, et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology*. 2017;127(3):450–456. doi: 10.1097/ALN.0000000000001753
14. Jozwiak M, Mercado P, Teboul JL, et al. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? *Crit Care*. 2019;23(1):116. doi: 10.1186/s13054-019-2413-x
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al.; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–2256. doi: 10.1056/NEJMoa040232
17. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity

and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256(1):18–24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72

18. Young P, Bailey M, Beasley R, et al.; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701–1710. doi: 10.1001/jama.2015.12334

19. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829–839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584

20. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al.; BaSICS investigators and BRICNet members. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(9):1–12. doi: 10.1001/jama.2021.11684

21. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al.; BaSICS investigators and BRICNet members. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(9):830–838. doi: 10.1001/jama.2021.11444

22. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg.* 2012;255(5):821–829. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5

23. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566–1572. doi: 10.1001/jama.2012.13356

24. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkievicz SM, et al. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015;102(1):24–36. doi: 10.1002/bjs.9651

ОБ АВТОРАХ

* **Скобелев Евгений Иванович**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко д. 19-1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-5277>;
eLibrary SPIN: 8951-9550; e-mail: 89037778864@mail.ru

Пасечник Игорь Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>;
eLibrary SPIN: 4433-1418; e-mail: pasigor@ya.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeny I. Skobelev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 19 Marshala Timoshenko str.,
Bldg. 1A, 121359 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-5277>;
eLibrary SPIN: 8951-9550; e-mail: 89037778864@mail.ru

Igor N. Pasechnik, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>;
eLibrary SPIN: 4433-1418; e-mail: pasigor@ya.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author