



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 3

Clinical nutrition and metabolism

Volume 2 · Issue 3

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*

Сдано в набор 13.04.2022.

Подписано в печать 11.04.2022.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Клиническое питание и метаболизм

Том 2 | Выпуск 3 | 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, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3318-796X

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

ORCID: 0000-0002-4164-8992

Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (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

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

ORCID: 0000-0001-5996-825X

Невзорова Д.В., к.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-8821-2195

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 3 | 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.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3318-796X

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

Dmitriy B. Nikityuk, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (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

D.V. Nevzorova, MD, Cand. Sci. (Med), Assistant professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-8821-2195

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

ОБЗОРЫ

Ю.А. Каминарская

Целиакия, аллергия к пшенице, нецелиакийная чувствительность к глютену: актуальные вопросы патогенеза и диагностики глютенассоциированных заболеваний. 113

Д.С. Цветков

Недостаточность питания в онкологии: этиология, патогенез и современные принципы коррекции 125

В.Г. Кочергин, С.В. Свиридов, В.В. Субботин, М.С. Ветшева

Изучение микроэлементов и металлоферментов у больных острым панкреатитом. 141

D.E. Bear, L. Wandrag, J.L. Merriweather, B. Connolly, N. Hart, M.P.W. Grocott

Роль нутритивной поддержки при физической и функциональной реабилитации пациентов в критическом состоянии 157

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

К.Ю. Крылов, С.В. Свиридов, И.А. Савин

Нутриционная поддержка пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического и неврологического профиля: нужны ли нам специальные рекомендации? 173

CONTENTS

REVIEWS

Yuliya A. Kaminarskaya

Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac sensitivity to gluten: topical issues of the pathogenesis and diagnosis of gluten-associated diseases 113

Denis S. Tsvetkov

Malnutrition in oncology: etiology, pathogenesis, and principles of correction 125

Vladimir G. Kochergin, Sergey V. Sviridov, Valerii V. Subbotin, Maria S. Vetsheva

Trace elements and metalloenzymes in patients with acute pancreatitis 141

Danielle E. Bear, Liesl Wandrag, Judith L. Merriweather, Bronwen Connolly, Nicholas Hart, Michael P. W. Grocott

The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review 157

EDITORIALS

Kirill Iu. Krylov, Sergey V. Sviridov, Ivan A. Savin

Nutritional support for patients in the neurosurgical and neurological intensive care unit: are special guidelines necessary? 173

Поздравляем с юбилеем академика РАН Виктора Александровича Тутельяна



Виктор Александрович Тутельян является крупным учёным и талантливым организатором науки. Им создана научная школа, ученики которой развивают различные направления науки о питании в нашей стране и за рубежом. Важнейшее практическое значение имеют его приоритетные работы в области оценки безопасности пищевых продуктов, в том числе содержащих генно-модифицированные организмы. Под его руководством и непосредственном участии впервые в России создана самая строгая в мире система оценки безопасности нанотехнологий и наноматериалов. Эти исследования обеспечили дальнейшее развитие законодательной и нормативно-методической системы оценки качества и безопасности пищевой продукции не только в РФ, но и на территории стран Таможенного союза. Нормативно-методические разработки внедрены в практику Роспотребнадзора, Ростехрегулирования и всего агропромышленного комплекса нашей страны. Во исполнение Поручения Президента РФ от 26 июня 2015 г. № 1259 под руководством В.А. Тутельяна разработано научное обоснование для «Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года».

Виктор Александрович Тутельян является автором более 700 научных работ; за последние 5 лет им выпущено более 135 статей, 6 монографий, 25 учебников и учебно-методических пособий, оформлено 50 патентов.

Большое внимание Виктор Александрович Тутельян уделяет интеграции науки и образования, подготовке медицинских и научных кадров. Им подготовлено более 1000 специалистов, разработаны и внедрены новые Программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Диетология» для врачей и диетсестёр, а также Программа подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Гигиена питания». Под его руководством выполнены 19 докторских и 48 кандидатских диссертаций, утверждённых ВАК РФ.

Деятельность Виктора Александровича Тутельяна отмечена многочисленными наградами. Он лауреат премий имени Ф.Ф. Эрисмана, имени А.А. Покровского, имени Т.И. Ерошевского; награждён орденом Александра Невского, орденом Почёта, медалями «За доблестный труд», «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», золотой медалью «За вклад в развитие агропромышленного комплекса России», почётными грамотами Президиума РАМН и Федерального агентства научных организаций, благодарностью Правительства Российской Федерации. Виктор Александрович является Почётным работником науки и техники Российской Федерации и Отличником здравоохранения.

Научный авторитет Виктора Александровича признан в нашей стране и за рубежом. Он неоднократно представлял нашу страну на крупных международных научных форумах, в том числе являлся экспертом от Российской Федерации при подготовке Римской декларации по питанию, принятой 2-й Международной конференцией ФАО/ВОЗ по питанию в 2014 году, руководителем Национальной контактной точки Комиссии «Кодекс Алиментариус» ФАО/ВОЗ в РФ.

Под руководством Виктора Александровича координируются все научные исследования в стране по медицинским проблемам питания в рамках работы Проблемной комиссии по гигиене питания Учёного совета Роспотребнадзора, Научного совета РАН по медицинским проблемам питания, Профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.

Являясь членом Президиума РАН, заместителем академика-секретаря отделения медицинских наук и руководителем секции профилактической медицины, Виктор Александрович Тутельян планирует и координирует работу

по определению приоритетных направлений медицинской науки, а также редакционно-издательского отдела, работу по подготовке научных кадров. Он является главным редактором журналов «Вопросы питания» и членом редколлегий журналов «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» «Токсикологический вестник», «Пищевая промышленность» и ряда других. Как главный специалист-диетолог Минздрава России, он ведёт активную работу по развитию и совершенствованию диетологической помощи населению, благодаря его усилиям координируется деятельность диетологической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации, обеспечивая разработку нормативных правовых актов, в том числе программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, квалификационных требований к медицинским работникам; подготовку предложений по совершенствованию методов профилактики, ранней диагностики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний, медицинской реабилитации; методическую помощь в области диетологии главным внештатным специалистам субъектов Российской Федерации и федеральных округов, медицинским организациям.

Важнейший и редкий дар Виктора Александровича Тутельяна — его уникальное умение связывать достижения фундаментальной науки о питании с конкретными задачами практического здравоохранения и народного хозяйства.

Виктора Александровича Тутельяна отличает широкая эрудиция, исключительное трудолюбие, высокое чувство ответственности, государственный подход к решению стоящих перед ним задач. Это человек яркого таланта, элегантного жизненного вкуса, интеллигентности. Его трудолюбие, широкий диапазон интересов, высокая ответственность, компетентность и профессионализм, коммуникабельность и огромные организационные способности, эрудиция и творческое отношение к делу, мудрость, личное обаяние и неиссякаемая энергия вызывают глубокое уважение коллег.

Уважаемый Виктор Александрович, сердечно поздравляем Вас с юбилеем!

Пусть мудрые решения укрепляют Вашу деловую репутацию, а тепло домашнего очага даёт силы для достижения успехов во всех задуманных делах.

Крепкого Вам здоровья и долгих лет жизни!

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

Целиакия, аллергия к пшенице, нецелиакийная чувствительность к глютену: актуальные вопросы патогенеза и диагностики глютенассоциированных заболеваний

Ю.А. Каминарская

ООО «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Традиционно потребление пшеницы и других глютеносодержащих круп является важной частью диеты большинства людей во всём мире. Однако широкое распространение глютеносодержащих продуктов привело к увеличению случаев побочных реакций, связанных с их потреблением, — целиакии, аллергии на пшеницу, а также распространённой в последние годы нецелиакийной чувствительности к глютену.

Глютенассоциированные заболевания обладают во многом схожими клиническими проявлениями (боль в животе, вздутие, диарея, тошнота, рвота), при этом патогенетические механизмы, лежащие в основе целиакии и аллергии на пшеницу, достаточно хорошо изучены (в обоих случаях возникает иммунный ответ при употреблении белков пшеницы), и разработаны эффективные методы их лечения. В то же время нецелиакийная чувствительность к глютену является предметом дискуссий, нет полного понимания процессов, лежащих в основе этого заболевания, и, соответственно, единого подхода к диагностике и лечению. На сегодняшний день нецелиакийная чувствительность к глютену является диагнозом исключения, который устанавливается при отсутствии маркеров целиакии или аллергии на пшеницу и улучшении самочувствия на фоне безглютеновой диеты.

Безглютеновая диета является наиболее эффективным методом лечения глютенассоциированных заболеваний, но, как и любые строгие ограничения в питании, полный отказ от потребления глютена может приводить к снижению поступления таких важных питательных веществ, как пищевые волокна, белок, микронутриенты. В последние годы многие люди, не консультируясь с врачом, сами устанавливают себе диагноз нецелиакийной чувствительности к глютену и отказываются от его потребления по собственному желанию, что связано с распространённым, но не обоснованным научно предположением о токсичности глютена для человека.

Согласно существующим рекомендациям, только подтверждённый диагноз целиакии и аллергии на пшеницу является основанием для соблюдения строгой безглютеновой диеты.

Обзор посвящён современной концепции иммунологических реакций, лежащих в основе глютенассоциированных заболеваний, и предполагаемых перспектив в развитии методов лечения.

Ключевые слова: аллергия; целиакия; глютен; глютеносенситивность; пшеница.

Как цитировать

Каминарская Ю.А. Целиакия, аллергия к пшенице, нецелиакийная чувствительность к глютену: актуальные вопросы патогенеза и диагностики глютенассоциированных заболеваний // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac sensitivity to gluten: topical issues of the pathogenesis and diagnosis of gluten-associated diseases

Yuliya A. Kaminarskaya

Chaika Healht, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Historically, wheat and other gluten-containing grains have been an essential part of the diet of many people worldwide. However, the widespread use of gluten-containing products has led to an increased incidence of adverse reactions associated with their consumption, such as celiac disease and wheat allergy, as well as nonceliac gluten sensitivity, which has become common in recent years.

Gluten-associated diseases have similar clinical manifestations (abdominal pain, bloating, diarrhea, nausea, and vomiting). The pathogenetic mechanisms underlying celiac disease and wheat allergy are quite well understood; in both cases, an immune response occurs when wheat proteins are consumed, both with effective treatment. Nonceliac gluten sensitivity is the subject of discussion; however, the processes underlying this disease are not fully understood; thus, its diagnosis and treatment have no unified approach. To date, nonceliac gluten sensitivity is a diagnosis of exclusion, which is established in the absence of markers of celiac disease or wheat allergy and improved following a gluten-free diet.

A gluten-free diet is the most effective treatment for gluten-related diseases. However, like any other strict dietary restriction, gluten avoidance can result in reduced intakes of important nutrients, such as dietary fiber, protein, and micronutrients. In recent years, an increasing trend is found in the general population without confirmed gluten-related disorders that gluten-free product consumption or gluten-free diet adherence since gluten avoidance can improve well-being or gluten can be toxic for all human beings

According to current guidelines, only patients diagnosed with celiac disease or wheat allergy are advised to follow a strict gluten-free diet.

Herein, the modern conception of the immunopathology of gluten-related diseases and an overview of new potential therapies are presented.

Keywords: allergy; celiac disease; gluten; gluten-free; gluten sensitivity; wheat.

To cite this article

Kaminarskaya YuA. Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac sensitivity to gluten: topical issues of the pathogenesis and diagnosis of gluten-associated diseases. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

Received: 21.12.2021

Accepted: 29.12.2021

Published: 03.02.2022

BACKGROUND

Over the past 10,000 years, gluten-containing grains have become an essential part of most people's diets globally. Gluten and gluten-like peptides are the main storage proteins of wheat, including cereals, such as rye and barley, in malt, triticale, and Oriental wheat. Additionally, the high consumption of gluten-containing cereals is associated with the grain's adsorption capacity by providing a stable elastic structure during the preparation of various products, combined with the exceptional organoleptic properties.

However, recently, the widespread use of gluten-containing products has increased the adverse reactions associated with their consumption, such as celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity [1]. These are generally referred to as gluten-associated diseases.

The most effective treatment for gluten-associated diseases is a gluten-free diet. Like other severe dietary restrictions, total abstinence of gluten results in a reduced intake of essential nutrients such as dietary fiber, protein, and micronutrients [2]. However, a gluten-free diet is becoming more common in the general population since this type of nutrition is a healthy choice that enhances weight loss [3]. Many people do not consume gluten and, without consulting a doctor, self-diagnose non-celiac gluten sensitivity since not all doctors recognize the disease's existence with no knowledge of what can be offered to patients [4, 5]. Although there is a clear understanding of the pathogenesis of diseases, such as celiac disease and wheat allergy, the research on non-celiac gluten sensitivity has only just begun.

Therefore, identifying the mechanisms of gluten-associated disease development will provide a fundamental understanding of the adverse reactions of gluten in different groups of patients and allow the development of more precise recommendations for treatment selection and new drug development.

CELIAC DISEASE

Celiac disease is an autoimmune disease characterized by the development of atrophy of the small intestinal mucosa when patients with a genetic predisposition consume gluten. The disease prevalence is approximately 0.5%–1% in the general population [4, 6].

RISK FACTORS

The disease's most studied genetic risk factor is the expression of major histocompatibility complex (MHC) class II proteins, HLA-DQ2 and HLA-DQ8. The HLA-DQ2 haplotype is detected in most patients with celiac disease, whereas DR-4-DQ8 is detected in other cases [7]. These specific changes in MHC proteins are the most critical risk factors and are significant in developing the autoimmune process in celiac disease. Additionally, polymorphisms of the IL-2 and IL-21 genes, namely, cytokines, have been identified to contribute to the inflammatory process in celiac disease, including the

disease predisposition [8]. Additional risk factors are low microbiota diversity and viral infections [9, 10]. Research suggests that viruses that cause intestinal infections, such as reoviruses and other species, disrupt the intestine's immune homeostasis and provoke autoimmune reactions [10].

Furthermore, the consumption of gluten and gluten-like proteins is the main environmental factor influencing the development of celiac disease [7]. Gluten is partially hydrolyzed in the digestive system after consumption, forming native peptides, which do not undergo further proteolysis, consequently penetrating the small intestine submucosa. These peptides include α -, ω -, γ -gliadins, gluten derivatives from various wheat cultivars, and gluteins from other cereals, such as hordein found in barley and secaline from rye that both undergo deamination by transglutaminase 2 (also called tissue transglutaminase, TG2) [11, 12]. Notably, deaminated peptides have a high affinity for the DQ2 and DQ8 molecules of the antigen-presenting cells [13]. According to research results, the severity of this process is higher for modern wheat varieties than for those previously used [14].

IMMUNOLOGICAL REACTIONS BASED ON CELIAC DISEASE

The interaction of deaminated peptides with HLA DQ2 and DQ8 receptors of antigen-presenting cells activates the T-lymphocytes. The process releases pro-inflammatory factors such as interferon-gamma, tumor necrosis factor (TNF- α), and interleukin-2 (IL-2). Also, this inflammatory process occurs in the intestine, causing atrophy of the small intestine villi and deep tissue damage [15]. The intestinal intraepithelial lymphocytes also contribute to the development of this condition. The emergence of the gluten-specific generation of CD4+ T-lymphocytes forms a stable local immune response. The CD4+ T-lymphocytes produce a large amount of TNF- γ , IL-2, and IL-21 upon contact with gluten, contributing to the inflammatory process [16]. Furthermore, a critical link in the celiac disease pathogenesis is also an impairment of the limitation of inflammation. Although the count of regulatory T cells does not change in celiac disease, *in vitro* studies showed reduced functional activity [17]. Figure 1 illustrates celiac disease pathogenesis.

The contribution of TG2 (transglutaminase-2) in celiac disease development is not limited to the deamination of gluten-like peptides but to the role of the enzyme as a target for antibody production [18]. Typically, antibodies against TG2 are not produced; however, there are specific B-lymphocytes against TG2. The production of antibodies is encouraged by the gliadin-specific CD4+ T-lymphocytes, especially when the gliadin and TG2 are bound to the small intestinal mucosa [19]. IgA and, to a lesser extent, IgM and IgG mainly represent antibodies against TG2. The level of antibodies does not reduce the enzyme activity despite their high affinity to TG2 [20]. Additionally, there is evidence that

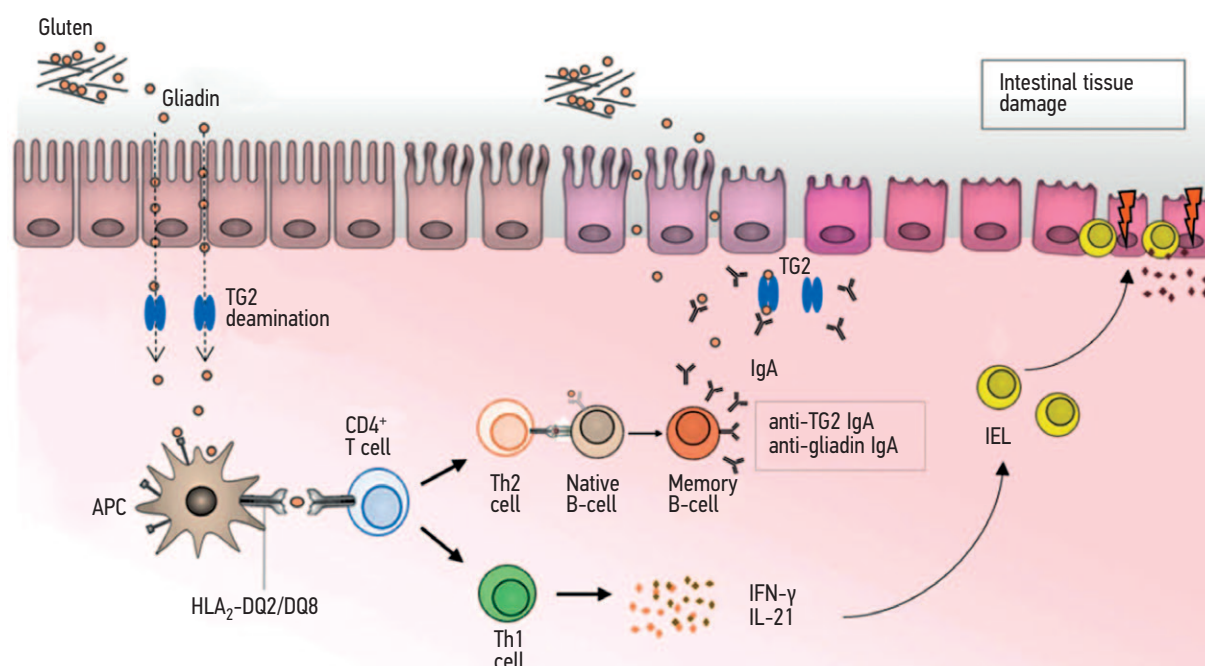


Fig. 1. Pathogenesis of celiac disease. After deamination of gluten peptides process of antigen-presentation begins. HLA₂-DQ2/DQ8 in antigen presenting cells (APC) present this peptides to CD4⁺ T-cells which are key in the initiation of the inflammatory response. On one hand, they promote a Th1 response in which large amounts of IFN- γ and IL-21 are produced contributing to the activation of Intestinal intraepithelial lymphocytes (IELs). CD4⁺ T-cells also induce a Th2 response and promote the clonal expansion of B-cells and production of IgA antibodies against TG2 and gliadin.

antibodies encourage the mobilization of Ca²⁺, which induces intracellular activation of TG2 [21]. Although the final role of antibodies to TG2 in celiac disease development is unclear, a direct relationship has been established between the level of autoantibodies and the severity of the inflammatory process in the intestine [22]. Moreover, anti-TG2 IgA represents a specific and sensitive marker of celiac disease usually detected in almost all patients [23].

CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE

Celiac disease occurs in people of any age, with the most common symptoms of either transient or permanent abdominal pain and diarrhea. Also, nausea, bloating, and weight loss are recorded [7, 24]. Common extraintestinal manifestations include fatigue, iron deficiency, and dermatitis herpetiformis [24–26]. Furthermore, low bone mineral density due to malabsorption syndrome is detected in children during celiac disease diagnosis and, in severe cases, causes fractures and osteoporosis in adults [27]. The frequent characteristic neurological complications of celiac disease are interconnected with the level of autoantibodies against TG2 [28, 29]. Additionally, more frequent development of other autoimmune diseases (Type 1 diabetes mellitus, Addison's disease, etc.) characterize patients with celiac disease [30, 31].

Serological tests and biopsy of the duodenum's post-bulbar region diagnose celiac disease. Blood screening for IgA to TG2, which is considered the high specificity and sensitivity

of the analysis, is recognized as the method of choice [24, 31]. However, in IgA-deficient patients, such an analysis is uninformative; therefore, it requires alternative options such as the determination of IgG to TG2, IgG to EMA, and IgG to deamidated gliadin peptides. It is recommended to confirm the diagnosis with biopsy when a positive serological test result is obtained in adults. Conversely, determining the HLA genotype is not required when detailed histological results are obtained. Additionally, a duodenal biopsy is not mandatory in pediatric patients with a typical clinical presentation of the disease with a high titer of IgA to TG2 (above 10 times higher than normal), the presence of antibodies against the endomysium and the HLA genotype predisposing patients to the development of celiac disease [31].

The general treatment for celiac disease is a strict gluten-free diet over a lifetime. However, alternative therapies are being developed, given the new data on the pathogenetic mechanisms of celiac disease. For example, during a phase III study, the drug larazotide acetate, which prevents the translocation of gluten through the mucosal barrier, was efficient in decreasing the severity of gastrointestinal symptoms in celiac disease compared with placebo [32]. A new drug, latiglutenase, a non-immunogenic protease that breaks down gluten into small peptides, is also being studied [33]. Additionally, creating vaccines that will allow modeling the work of gluten-specific T-lymphocytes [34] and monoclonal antibodies to block pro-inflammatory cytokines involved in intestinal damage in celiac disease is being considered [35].

WHEAT ALLERGY

IMMUNOLOGICAL REACTIONS BASED ON ALLERGIC REACTIONS TO WHEAT

Celiac disease and wheat allergy (WA) similarly involve an immune response after consuming wheat proteins. However, WA is based on an IgE-mediated reaction, which does not occur in similar proteins of cereals like barley or rye [36]. The initial stage of WA formation is the interaction of wheat proteins as an antigen with antigen-presenting cells. After that, the Th2 cells are formed, releasing pro-inflammatory factors IL-3 and IL-13, consequently activating the proliferation and differentiation of B-lymphocytes and stimulating IgE production. During the repeated interaction with the allergen, the IgE binds to its FcεRI receptor located on basophils and plasma cells, followed by the activation of the inflammatory and vasoactive mediators and the development of inflammation, whose generalization is limited both by a local reaction, leading to a severe systemic response. Figure 2 illustrates the mechanism of WA development.

CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT OF ALLERGIC REACTION TO WHEAT

In most patients, WA is most often diagnosed in children since its allergic reaction resolves at school age [37, 38]. According to different authors, the prevalence of WA varies from 0.33–1.17% [4, 5]. Also, various clinical presentations dependent on the age group characterize WA. The most

common manifestations include vomiting, abdominal pain, urticaria, angioedema, anaphylaxis, skin rashes, and respiratory symptoms (baker's asthma). Despite the low prevalence of WA in adults, the most common anaphylaxis occurs during physical activity (sometimes the intake of aspirin) or after eating wheat (exercise-induced wheat anaphylaxis). The mechanism of wheat anaphylaxis induced by exercise is attributed to the increased permeability and absorption of allergens in the intestine during intense exercise [39].

Furthermore, baker's asthma is a common occupational disease caused by the inhalation of raw wheat flour [40]. This allergy manifests itself as rhinitis, patients who have asthma symptoms, sometimes conjunctivitis, and skin rashes. However, the consumption of cooked food does not cause symptoms [41, 42].

WA diagnostics is based on detailed case history taking, assessment of clinical manifestations, and laboratory confirmation. A blood test for specific IgE to wheat and skin scratch tests are used as an initial examination. In cases of suspected WA associated with wheat consumption, the gold standard for confirming allergy is a double-blind, placebo-controlled oral challenge test. This test is considered safe; however, it is performed with the involvement of medical personnel due to the possibility of anaphylactic reactions [43].

Diagnostics of exercise-induced wheat anaphylaxis are more complex and involve taking a detailed history and testing for wheat IgE and, in some cases, a challenging exercise test after wheat consumption [44, 45]. Simultaneously, the

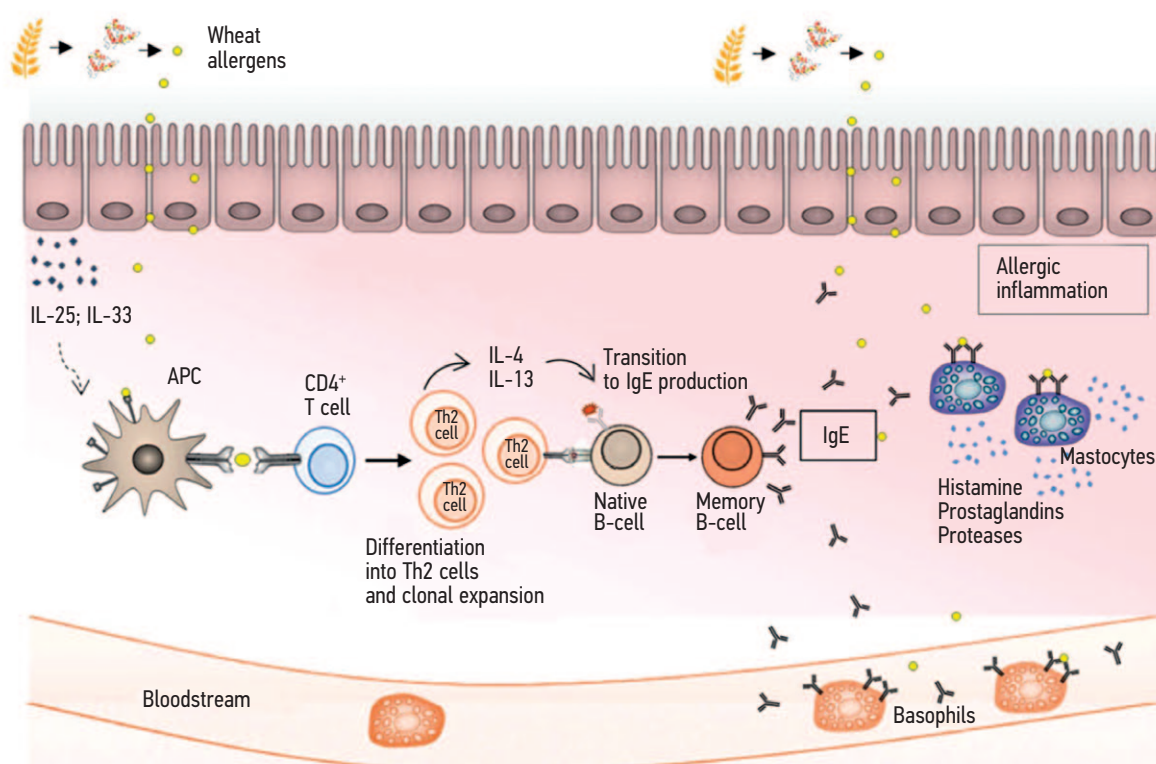


Fig. 2. Pathogenesis of wheat allergy. Wheat allergy can be triggered by several wheat proteins, named as allergens. Th2 cells play an essential role in the induction of IgE by B-cells in the initial phase of the allergic response. After a new consumption of allergen, IgE antibodies bound to their receptors on mast cells and basophils, recognize specific, which leads to consequent cell activation and release of inflammatory and vasoactive mediators. As a result, allergic inflammation is elicited.

baker's asthma diagnosis, recognized as the gold standard, is based on the disease history, presence of specific IgE and/or positive results of scratch tests, and a positive bronchochallenge test [45]. Therefore, in most cases, the treatment of WA involves avoiding the intake of the allergen and refusing the physical load within 6 hours after consuming wheat-containing products during exercise-induced wheat anaphylaxis [45].

Another possible method is using several options for immunotherapy, where oral immunotherapy is the most studied. Therefore, following a study conducted in Japan that involved 18 pediatric patients with wheat anaphylaxis, a considerable decrease in the severity of clinical manifestations was achieved after two years of oral immunotherapy. Additionally, some children could consume more wheat without developing symptoms, the level of specific IgE decreased, and allergen tolerance was achieved in 60% of the participants [46]. The oral immunotherapy efficiency established in this study aligns with the results of the work of other studies; however, this method is not generally recognized due to the limitations in terms of sample size and the absence of a control group in the studies conducted [47, 48].

NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

The definition of non-celiac gluten sensitivity (NGS) is a subject of dispute in the scientific community due to the lack of understanding of the syndrome pathogenesis. Moreover, the role of other components of wheat, in addition to gluten, in the disease development is not excluded [49–51]. For example, the role of amylase and trypsin inhibitors, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) are considered factors that contribute to the appearance of these clinical symptoms [52, 53] or trigger NGS in many patients [49, 54].

Additionally, NGS is usually combined with irritable bowel syndrome, resulting in difficulty in its diagnosis. Therefore, it is difficult to determine the exact prevalence of the disease, which varies from 0.16%–13% [4, 5]. Typically, NGS is known as a syndrome that comprises various intestinal and extraintestinal symptoms (Table 1) after the consumption of gluten-containing products in individuals without celiac disease or WA [55].

Despite the similar clinical presentation of WA and celiac disease, when examining individuals with NGS, neither specific IgE nor IgA to TG2 nor morphological changes in the characteristics of the small intestine due to celiac disease are detected [50].

Although no specific markers of NGS have been identified, the diagnostic criteria are the exclusion of celiac disease and WA, an objective improvement in well-being after refusal, or decreased gluten consumption. During an international meeting of experts on NGS in Salerno in 2014, it was proposed to use a double-blind, placebo-controlled cross-matching test with gluten as the gold standard for diagnostics when the patient receives two identical products where one contains gluten [55]. However, nowadays, method standardization is a challenge since it is necessary to achieve a complete identity of the taste of both products, which may be achieved in the coming years [56, 57].

POSSIBLE PATHOGENESIS OF NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY

The immune system involvement in the development of NGS was initially questioned; however, numerous studies have indicated the predominant role of innate immunity without denying the role of acquired immunity. Therefore, during the study of intestinal biopsy samples, it was revealed that in NGS patients, the expression of Toll-like receptors (TLRs), which are involved in the reactions of innate immunity of types 1 and 2, is more pronounced than in healthy participants in the study. Contrary to celiac disease, in NGS, there is only a slight increase in the intraepithelial lymphocytes and a lower expression of cytokines characteristic of acquired immunity reactions [50]. Additionally, the HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes characteristic of celiac disease are slightly more common in NGS than in the general population [50]. Given these data, an assumption arose about the predominant influence of innate immunity on NGS development. Figure 3 presents the proposed mechanism for NGS development.

Also, with gluten, as mentioned above, the influence of other components of cereals involved in the immune response activation is considered. Therefore, it has been shown that the amylase and trypsin inhibitors in wheat can activate dendritic cells by interacting with type 4 TLR and macrophages and monocytes [52, 58], potentially leading to the stimulation of innate immunity responses [52, 58]. Additionally, a gliadin derivative, a 33mer peptide, also interacts with TLR types 2 and 4, stimulating the production of pro-inflammatory cytokines and the development of the inflammatory process [59]. However, the inflammation severity and possible tissue damage are much lower than those in celiac disease and WA, resulting in a less pronounced clinical presentation [60].

Table 1. Symptoms of non-celiac gluten sensitivity

Groups of manifestations	Symptoms
Intestinal symptoms	Abdominal pain/discomfort, flatulence, diarrhea, alternating constipation, and diarrhea
Extraintestinal symptoms	Asthenia, headache, muscle and joint pain, skin rashes, depression, disturbances during sleep, etc.

Treatment for NGS involves reducing or avoiding gluten-containing foods. There is evidence that this disease may be transient [49, 51, 55]. Therefore, after a period of gluten consumption restriction, an attempt to return these products gradually to the diet is possible [61]. Some NGS patients reported improved well-being following a FODMAP-restricted diet [53, 62]. Older wheat varieties were less immunogenic in gluten-associated diseases [63]. Patients with celiac disease must not consume even these variants of wheat; however, this may be an alternative to avoiding gluten in NGS [64].

Gluten-free diet adherence leads to the restricted intake of many essential macro- and micronutrients, which is not a healthy dietary option; therefore, it is recommended only after careful examination and detection of a gluten-associated disease [3, 49, 65, 66]. The denial of the existence of an NGS problem leads to uncontrolled self-medication and unreasonable adherence to a gluten-free diet. Furthermore, the ability to make an accurate diagnosis by a doctor and the correct selection of diet therapy will solve this problem.

CONCLUSION

Gluten-associated diseases have similar clinical manifestations, which develop in all cases after consuming gluten-containing products. Although the pathogenetic mechanisms underlying celiac disease and WA and practical treatment methods have been developed and well-studied, NGS remains a subject of discussion with no broad understanding of the processes underlying this disease, including a unified approach to its diagnosis and treatment. Despite the emerging assumption about the role of innate immunity in the pathogenesis of NGS, specific biomarkers have not yet been elucidated. Therefore, NGS is a diagnosis of exclusion, established in the absence of celiac disease or WA markers and improvement in well-being while following a gluten-free diet. NGS should also be confirmed with a double-blind, placebo-controlled cross-matching test with gluten, recognized as the gold standard for diagnostics. In the case of NGS, the role of gluten itself and other components of cereals, such as amylase and trypsin inhibitors, FODMAP, is not excluded.

REFERENCES

1. Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
2. Rai S, Kaur A, Chopra CS. Gluten-Free products for celiac susceptible people. *Front Nutr*. 2018;5:116. doi: 10.3389/fnut.2018.00116
3. Reilly NR. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad. *J Pediatr*. 2016;175:206–10. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
4. Cabrera-Chávez F, Dezar GV, Islas-Zamorano AP, et al. Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in argentinian adult population. *Nutrients*. 2017;9(1):81. doi: 10.3390/nu9010081

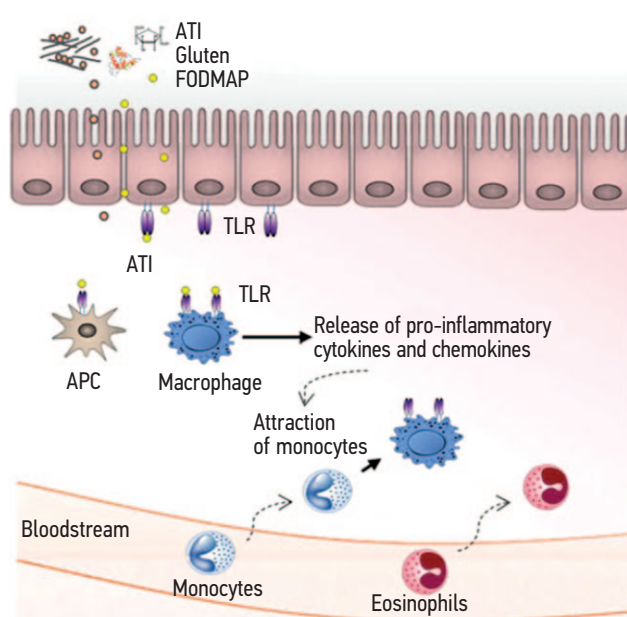


Fig. 3. Possible mechanism of nonceliac gluten sensitivity. The pathogenesis is expected to be based on innate immune responses due to the activation of TLR receptors of immune cells. In addition to the influence of gluten, amylase and trypsin inhibitors (ATIs), fermentable oligo-, mono-, disaccharides, polyols (FODMAPs) can also activate dendritic cells and macrophages through TLR4 and play a potential role in the development of non-celiac gluten sensitivity. This interaction results in the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines, infiltration of tissues by eosinophils, but does not lead to damage to the intestinal mucosa. APC — antigen presenting cells.

Therefore, further studies of the pathogenesis of NGS are required, including identifying specific markers of the disease for a more accurate diagnostic establishment and the correct treatment selection.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declare no competing interests.

Author's contribution. The author 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.

5. Ontiveros N, Rodríguez-Bellegarrigue CI, Galicia-Rodríguez G, et al. Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in salvadoran adult population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):786. doi: 10.3390/ijerph15040786
6. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–595. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
7. Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with celiac disease. Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).

8. Guo CC, Huang WH, Zhang N, et al. Association between IL2/IL21 and SH2B3 polymorphisms and risk of celiac disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):13221–13235. doi: 10.4238/2015.October.26.19
9. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):934–941. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9
10. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181
11. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(41):41ra51. doi: 10.1126/scitranslmed.3001012
12. Camarca A, Anderson RP, Mamone G, et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease. *J Immunol*. 2009;182(7):4158–4166. doi: 10.4049/jimmunol.0803181
13. Hausch F, Shan L, Santiago NA, et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(4):G996–1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002
14. Ribeiro M, Rodriguez-Quijano M, Nunes FM, et al. New insights into wheat toxicity: Breeding did not seem to contribute to a prevalence of potential celiac disease's immunostimulatory epitopes. *Food Chem*. 2016;213:8–18. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.043
15. Risnes LF, Christophersen A, Dahal-Koirala S, et al. Disease-driving CD4+ T cell clonotypes persist for decades in celiac disease. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2642–2650. doi: 10.1172/JCI98819
16. Kooy-Winkelaar YM, Bouwer D, Janssen GM, et al. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(6):E980–989. doi: 10.1073/pnas.1620036114
17. Cook L, Munier CM, Seddiki N, et al. Circulating gluten-specific FOXP3(+)CD39(+) regulatory T cells have impaired suppressive function in patients with celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1592–1603.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.015
18. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):746–753. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007
19. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut*. 1997;41(6):851–852. doi: 10.1136/gut.41.6.851
20. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*. 2012;18(3):441–445. doi: 10.1038/nm.2656
21. Caputo I, Lepretti M, Secondo A, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies activate intracellular tissue transglutaminase by modulating cytosolic Ca²⁺ homeostasis. *Amino Acids*. 2013;44(1):251–260. doi: 10.1007/s00726-011-1120-y
22. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):44–49. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
23. Verma AK, Gatti S, Lionetti E, et al. Comparison of diagnostic performance of the IgA anti-tTG test vs IgA anti-native gliadin antibodies test in detection of celiac disease in the general population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1997–1998. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.028
24. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272–278. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858
25. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234
26. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23–31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450
27. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14:43–48. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5
28. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s11126-011-9186-y
29. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2678–2686.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.014
30. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–1040. doi: 10.2337/dc16-2508
31. Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, et al. All-Russian consensus on diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Ter Arkh*. 2017;89(3):94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
32. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311–1319.e6. doi: 10.53/j.gastro.2015.02.008
33. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031
34. Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):479–493. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30110-3
35. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(1):3–11. doi: 10.1093/gastro/gou065
36. Pourpak Z, Mesdaghi M, Mansouri M, et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):262–266. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00263.x
37. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410–415. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3
38. Nilsson N, Nilsson C, Ekoff H, et al. Grass-Allergic children frequently show asymptomatic low-level ige co-sensitization and cross-reactivity to wheat. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(2):135–144. doi: 10.1159/000489610
39. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):114–121. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.018
40. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(6):348–356. doi: 10.4168/aa.2013.5.6.348
41. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(2):152–155. doi: 10.1097/ACI.0b013e31828042ba77
42. Armentia A, Díaz-Perales A, Castrodeza J, et al. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):203–204. doi: 10.1016/j.aller.2009.05.001

43. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
44. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):10–20. doi: 10.1111/cea.12640
45. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550
46. Sato S, Utsunomiya T, Imai T, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1131–1133.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.019
47. Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):240–248.
48. Khayatadeh A, Gharaghozlou M, Ebisawa M, et al. A safe and effective method for wheat oral immunotherapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(6):525–535.
49. Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int*. 2018;27(5):147–151. doi: 10.1007/s40629-018-0070-2
50. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
51. Talley NJ, Walker MM. Celiac disease and nonceliac gluten or wheat sensitivity: the risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:615–616. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0695
52. Zavallos VF, Raker V, Tenzer S, et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1100–1113.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.006
53. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320–323. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
54. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:92. doi: 10.1186/s12937-015-0080-6
55. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966–4977. doi: 10.3390/nu7064966
56. Francisco CC, Gerardo SF, Noé O. the indistinguishable gluten vehicle and placebo in the diagnosis of NCGS. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1559–1560. doi: 10.1038/s41395-018-0127-3
57. Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N, Cabrera-Chavez F. Gluten vehicle and placebo for non-celiac gluten sensitivity assessment. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):117. doi: 10.3390/medicina55050117
58. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395–2408. doi: 10.1084/jem.20102660
59. Herrera MG, Pizzuto M, Loney C, et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages. *Nanomedicine*. 2018;14(4):1417–1427. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.014
60. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647–656. doi: 10.1001/jama.2017.9730
61. Roncoroni L, Bascuñán KA, Vecchi M, et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS): an exploratory study. *Nutrients*. 2019;11(1):136. doi: 10.3390/nu11010136
62. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr*. 2019;38(2):697–707. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.017
63. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(2):393–401. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.003
64. Zanini B, Villanacci V, De Leo L, Lanzini A. Triticum monococcum in patients with celiac disease: a phase II open study on safety of prolonged daily administration. *Eur J Nutr*. 2015;54(6):1027–1029. doi: 10.1007/s00394-015-0892-3
65. Niland B, Cash BD. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018;14(2):82–91.
66. Wu JH, Neal B, Trevena H, et al. Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia. *Br J Nutr*. 2015;114(3):448–454. doi: 10.1017/S0007114515002056

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lebowhl B., Sanders D.S., Green P.H. Coeliac disease // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10115. P. 70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
2. Rai S., Kaur A., Chopra C.S. Gluten-Free products for celiac susceptible people // *Front Nutr*. 2018. Vol. 5. P. 116. doi: 10.3389/fnut.2018.00116
3. Reilly N.R. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad // *J Pediatr*. 2016. Vol. 175. P. 206–210. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
4. Cabrera-Chávez F., Dezar G.V., Islas-Zamorano A.P., et al. Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in argentinian adult population // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 1. P. 81. doi: 10.3390/nu9010081
5. Ontiveros N., Rodríguez-Bellegarrigue C.I., Galicia-Rodríguez G., et al. Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in salvadoran adult population // *Int J Environ Res Public Health*. 2018. Vol. 15, N 4. P. 786. doi: 10.3390/ijerph15040786
6. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann Med*. 2010. Vol. 42, N 8. P. 587–595. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
7. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. Москва, 2015. 22 с.
8. Guo C.C., Huang W.H., Zhang N., et al. Association between IL2/IL21 and SH2B3 polymorphisms and risk of celiac disease: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N 4. P. 13221–13235. doi: 10.4238/2015

9. Wacklin P., Kaukinen K., Tuovinen E., et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease // *Inflamm Bowel Dis.* 2013. Vol. 19, N 5. P. 934–941. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9
10. Brown J.J., Jabri B., Dermody T.S. A viral trigger for celiac disease // *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14, N 9. P. e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181
11. Tye-Din J.A., Stewart J.A., Dromey J.A., et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease // *Sci Transl Med.* 2010. Vol. 2, N 41. P. 41ra51. doi: 10.1126/scitranslmed.3001012
12. Camarca A., Anderson R.P., Mamone G., et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease // *J Immunol.* 2009. Vol. 182, N 7. P. 4158–4166. doi: 10.4049/jimmunol.0803181
13. Hausch F., Shan L., Santiago N.A., et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002. Vol. 283, N 4. P. G996–1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002
14. Ribeiro M., Rodriguez-Quijano M., Nunes F.M., et al. New insights into wheat toxicity: Breeding did not seem to contribute to a prevalence of potential celiac disease's immunostimulatory epitopes // *Food Chem.* 2016. Vol. 213. P. 8–18. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.043
15. Risnes L.F., Christophersen A., Dahal-Koirala S., et al. Disease-driving CD4+ T cell clonotypes persist for decades in celiac disease // *J Clin Invest.* 2018. Vol. 128, N 6. P. 2642–2650. doi: 10.1172/JCI98819
16. Kooy-Winkelaar Y.M., Bouwer D., Janssen G.M., et al. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017. Vol. 114, N 6. P. E980–989. doi: 10.1073/pnas.1620036114
17. Cook L., Munier C.M., Seddiki N., et al. Circulating gluten-specific FOXP3(+)CD39(+) regulatory T cells have impaired suppressive function in patients with celiac disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 6. P. 1592–1603.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.015
18. Di Sabatino A., Vanoli A., Giuffrida P., et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease // *Autoimmun Rev.* 2012. Vol. 11, N 10. P. 746–753. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007
19. Sollid L.M., Molberg O., McAdam S., Lundin K.E. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? // *Gut.* 1997. Vol. 41, N 6. P. 851–852. doi: 10.1136/gut.41.6.851
20. Di Niro R., Mesin L., Zheng N.Y., et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions // *Nat Med.* 2012. Vol. 18, N 3. P. 441–445. doi: 10.1038/nm.2656
21. Caputo I., Lepretti M., Secondo A., et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies activate intracellular tissue transglutaminase by modulating cytosolic Ca²⁺ homeostasis // *Amino Acids.* 2013. Vol. 44, N 1. P. 251–260. doi: 10.1007/s00726-011-1120-y
22. Alessio M.G., Tonutti E., Brusca I., et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. Vol. 55, N 1. P. 44–49. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
23. Verma A.K., Gatti S., Lionetti E., et al. Comparison of diagnostic performance of the IgA anti-tTG test vs IgA anti-native gliadin antibodies test in detection of celiac disease in the general population // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 16, N 12. P. 1997–1998. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.028
24. Guandalini S., Assiri A. Celiac disease: a review // *JAMA Pediatr.* 2014. Vol. 168, N 3. P. 272–278. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858
25. Repo M., Lindfors K., Mäki M., et al. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017. Vol. 64, N 1. P. 56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234
26. Collin P., Salmi T.T., Hervonen K., et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease // *Ann Med.* 2017. Vol. 49, N 1. P. 23–31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450
27. Zanchetta M.B., Longobardi V., Bai J.C. Bone and celiac disease // *Curr Osteoporos Rep.* 2016. Vol. 14. P. 43–48. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5
28. Jackson J.R., Eaton W.W., Cascella N.G., et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity // *Psychiatr Q.* 2012. Vol. 83, N 1. P. 91–102. doi: 10.1007/s1126-011-9186-y
29. Hadjivassiliou M., Croall I.D., Zis P., et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6 // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 17, N 13. P. 2678–2686.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.014
30. Craig M.E., Prinz N., Boyle C.T., et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 8. P. 1034–1040. doi: 10.2337/dc16-2508
31. Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., et al. All-Russian consensus on diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults // *Ter Arkh.* 2017. Vol. 89, N 3. P. 94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
32. Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H., et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148, N 7. P. 1311–1319.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008
33. Lähdeaho M.L., Kaukinen K., Laurila K., et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146, N 7. P. 1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031
34. Goel G., King T., Daveson A.J., et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 2, N 7. P. 479–493. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30110-3
35. Castillo N.E., Theethira T.G., Leffler D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease // *Gastroenterol Rep.* 2015. Vol. 3, N 1. P. 3–11. doi: 10.1093/gastro/gou065
36. Pourpak Z., Mesdaghi M., Mansouri M., et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? // *Pediatr Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16, N 3. P. 262–266. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00263.x
37. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009. Vol. 102, N 5. P. 410–415. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3
38. Nilsson N., Nilsson C., Ekoff H., et al. Grass-Allergic children frequently show asymptomatic low-level ige co-sensitization and cross-reactivity to wheat // *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. Vol. 177, N 2. P. 135–144. doi: 10.1159/000489610
39. Christensen M.J., Eller E., Mortz C.G., et al. Wheat-Dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 114–121. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.018

40. Quirce S., Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013. Vol. 5, N 6. P. 348–356. doi: 10.4168/aa.2013.5.6.348
41. Brant A. Baker's asthma // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 7, N 2. P. 152–155. doi: 10.1097/ACI.0b013e328042ba77
42. Armentia A., Díaz-Perales A., Castrodeza J., et al. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? // *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009. Vol. 37, N 4. P. 203–204. doi: 10.1016/j.aller.2009.05.001
43. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 1. P. 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
44. Scherf K.A., Brockow K., Biedermann T., et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Clin Exp Allergy.* 2016. Vol. 46, N 1. P. 10–20. doi: 10.1111/cea.12640
45. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management // *J Asthma Allergy.* 2016. Vol. 9. P. 13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550
46. Sato S., Utsunomiya T., Imai T., et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 136, N 4. P. 1131–1133.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.019
47. Rodríguez del Río P., Díaz-Perales A., Sanchez-García S., et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014. Vol. 24, N 4. P. 240–248.
48. Khayatizadeh A., Gharagholou M., Ebisawa M., et al. A safe and effective method for wheat oral immunotherapy // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 15, N 6. P. 525–535.
49. Reese I., Schäfer C., Kleine-Tebbe J., et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) // *Allergo J Int.* 2018. Vol. 27, N 5. P. 147–451. doi: 10.1007/s40629-018-0070-2
50. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // *BMC Med.* 2012. Vol. 10. P. 13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
51. Talley N., Walker M. Celiac disease and nonceliac gluten or wheat sensitivity: the risks and benefits of diagnosis // *JAMA Intern Med.* 2017. Vol. 177, N 5. P. 615–616. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0695
52. Zavallos V.F., Raker V., Tenzer S., et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152, N 5. P. 1100–1113.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.006
53. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 145, N 2. P. 320–323. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
54. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gilja O.H., Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome // *Nutr J.* 2015. Vol. 14. P. 92. doi: 10.1186/s12937-015-0080-6
55. Catassi C., Elli L., Bonaz B., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria // *Nutrients.* 2015. Vol. 7, N 6. P. 4966–4977. doi: 10.3390/nu7064966
56. Francisco C.C., Gerardo S.F., Noé O. The indistinguishable gluten vehicle and placebo in the diagnosis of NCGS // *Am J Gastroenterol.* 2018. Vol. 113, N 10. P. 1559–1560. doi: 10.1038/s41395-018-0127-3
57. Figueroa-Salcido O.G., Ontiveros N., Cabrera-Chavez F. Gluten vehicle and placebo for non-celiac gluten sensitivity assessment // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, N 5. P. 117. doi: 10.3390/medicina55050117
58. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4 // *J Exp Med.* 2012. Vol. 209, N 13. P. 2395–2408. doi: 10.1084/jem.20102660
59. Herrera M.G., Pizzuto M., Loney C., et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages // *Nanomedicine.* 2018. Vol. 14, N 4. P. 1417–1427. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.014
60. Leonard M.M., Sapone A., Catassi C., Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review // *JAMA.* 2017. Vol. 318, N 7. P. 647–656. doi: 10.1001/jama.2017.9730
61. Roncoroni L., Bascuñán K.A., Vecchi M., et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): an exploratory study // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 1. P. 136. doi: 10.3390/nu11010136
62. Dieterich W., Schuppan D., Schink M., et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity // *Clin Nutr.* 2019. Vol. 38, N 2. P. 697–707. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.017
63. Molberg O., Uhlen A.K., Jensen T., et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128, N 2. P. 393–401. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.003
64. Zanini B., Villanacci V., De Leo L., Lanzini A. Triticum monococcum in patients with celiac disease: a phase II open study on safety of prolonged daily administration // *Eur J Nutr.* 2015. Vol. 54, N 6. P. 1027–1029. doi: 10.1007/s00394-015-0892-3
65. Niland B., Cash B.D. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients // *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018. Vol. 14, N 2. P. 82–91.
66. Wu J.H., Neal B., Trevena H., et al. Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia // *Br J Nutr.* 2015. Vol. 114, N 3. P. 448–454. doi: 10.1017/S0007114515002056

AUTHOR'S INFO

Yuliya A. Kaminarskaya, MD;
 address: 49-2 Bolshaya Akademicheskaya street,
 125008, Moscow; Russia;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9893-3292>;
 eLibrary SPIN: 1333-6058; e-mail: osipovaulia@gmail.com

ОБ АВТОРЕ

Каминарская Юлия Андреевна;
 адрес: Россия, 125008, Москва,
 ул. Большая Академическая, д. 49, к. 2;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9893-3292>;
 eLibrary SPIN: 1333-6058; e-mail: osipovaulia@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101663>

Недостаточность питания в онкологии: этиология, патогенез и современные принципы коррекции

Д.С. Цветков

Одинцовская областная больница, Одинцово, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Онкологические заболевания в настоящее время являются одной из основных причин смертности. Летальность в этой группе пациентов обусловлена как течением основного заболевания, так и осложнениями проводимой терапии. Развитие кахексии — один из важнейших факторов, способный оказывать влияние на качество жизни онкологического больного и на эффективность лечения. В настоящий момент имеются достаточно чёткие представления о патогенезе развития недостаточности питания у онкологического больного и методах её диагностики. Однако для конкретного пациента крайне важно понимать, какие процессы являются ведущими в развитии синдрома анорексии-кахексии. Такие понятия, как анорексия, кахексия, саркопения, отражают различные возможные варианты течения или стадии развития нарушения метаболических процессов. Их своевременное выявление позволяет определить длительность, интенсивность процесса, оценить прогноз течения заболевания, а также разработать пациент-ориентированную программу нутритивной поддержки. Понимание патогенеза развития кахексии позволяет проводить коррекцию возникающих нарушений на протяжении всего периода лечения пациента.

Нутритивная терапия является ключевым методом, способным оказывать влияние на выраженность кахексии. Не вызывает сомнения, что прогрессирование недостаточности питания обусловлено действием опухоли на метаболизм пациента и способно существенно повлиять на эффективность противоопухолевой терапии. На основании этого сформулированы основные принципы диагностики и лечения, включающие раннюю диагностику, индивидуальный расчёт потребностей в нутриентах (белки, энергия) и использование фармаконутриентов, способных оказывать влияние на выраженность катаболических процессов.

Согласно концепции пациент-ориентированности, формированием программы нутритивной терапии должен заниматься врач-онколог, что позволяет одновременно подбирать наиболее оптимальную схему специализированного питания исходя из состояния пациента, вида и стадии новообразования, ограничений по введению нутриентов, вкусовых предпочтений и своевременно корректировать качественный и количественный состав нутриентов на фоне меняющегося состояния и потребностей пациента.

Максимальная эффективность нутритивной поддержки у онкологических пациентов может быть достигнута только при мультимодальном подходе коррекции всех патологических процессов, которые приводят к возникновению и прогрессированию недостаточности питания.

Ключевые слова: питание; кахексия; рак.

Как цитировать

Цветков Д.С. Недостаточность питания в онкологии: этиология, патогенез и современные принципы коррекции // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 125–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101663>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101663>

Malnutrition in oncology: etiology, pathogenesis, and principles of correction

Denis S. Tsvetkov

Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russian Federation

ABSTRACT

Cancer is currently one of the leading causes of death. Mortality in this group of patients is due to both underlying disease course and therapy complications. The development of cachexia is one of the most important factors that affect both the quality of life of a patient with cancer and the treatment effectiveness. Presently, ideas about the pathogenesis of malnutrition in patients with cancer and its diagnostic methods are fairly clear. However, a particular patient needs to understand which processes are leading to the development of anorexia-cachexia syndrome. Concepts, such as anorexia, cachexia, and sarcopenia, reflect various possible variants of the course or stage of developing metabolic disorders. Their timely detection determines the duration and process intensity and assesses the prognosis of the disease course, as well as develops a patient-oriented nutritional support program. Understanding the pathogenesis of its development allows for the correction of emerging disorders throughout the patient treatment period.

Nutritional therapy is a key method that can influence the severity of cachexia. Undoubtedly, the progression of malnutrition is due to the multimodal effect of the tumor on the patient's metabolism and can significantly affect the effectiveness of antitumor therapy. Therefore, basic principles of diagnosis and treatment are formulated, including early diagnosis, individual nutritional need calculation (proteins, energy), and the use of pharmaconutrients that can influence the severity of catabolic processes.

According to the patient-orientation concept, an oncologist should be involved in the formation of a nutritional therapy program, which allows a simultaneous selection of the most optimal scheme of specialized nutrition based on the patient's condition, type and stage of neoplasm, nutrient introduction restrictions, taste preferences, and timely qualitative and quantitative nutrient composition adjustment against the background of the changing patient condition and needs.

The maximum effectiveness of nutritional support in patients with cancer can be achieved only with a multimodal approach of correcting all pathological processes that lead to malnutrition occurrence and progression.

Keywords: nutrition; cachexia; cancer.

To cite this article

Tsvetkov DS. Malnutrition in oncology: etiology, pathogenesis, and principles of correction. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):125–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr101663>

Received: 25.02.2022

Accepted: 21.03.2022

Published: 28.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения, что любой пациент, страдающий злокачественным новообразованием, имеет высокие риски развития недостаточности питания. Это обусловлено неблагоприятным влиянием на метаболические процессы как самого заболевания, так и проводимой терапии. В ряде работ показано, что в 10–20% случаев летальные исходы у больных со злокачественными новообразованиями обусловлены не прогрессированием основного заболевания, а именно возникновением терминальной стадии кахексии [1–3]. Не следует забывать, что выраженные нарушения нутритивного статуса также могут быть лимитирующим фактором проведения противоопухолевого лечения. Это, безусловно, также влияет на прогноз и течение онкологического заболевания.

Согласно представленным данным эпидемиологических исследований [4, 5], только в 30–60% случаев пациенты с признаками синдрома анорексии-кахексии получали определённый вид нутритивной поддержки. К сожалению, крайне важным фактором, сдерживающим эффективное применение дополнительного питания, достаточно часто является непонимание пациента и членов его семьи важности этого метода как компонента сопроводительной терапии [6]. И в этой ситуации крайне важна роль лечащего врача, задача которого доступно объяснить пациенту необходимость специализированного питания и его возможные варианты на всех этапах комплексной терапии (хирургическое лечение, химио- или лучевая терапия). Такая тактика способна существенно увеличить комплаентность больного к предлагаемой методике.

ПИТАНИЕ И РАК: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

В настоящий момент имеются достаточно чёткие представления о патогенезе развития недостаточности питания у онкологического больного и методах её диагностики. Однако для конкретного пациента крайне важно понимать, какие процессы являются ведущими в развитии синдрома анорексии-кахексии. Такие понятия, как анорексия, кахексия, саркопения, отражают различные возможные варианты течения или стадии развития нарушения метаболических процессов. Их своевременное выявление позволяет определить длительность, интенсивность процесса, оценить прогноз течения заболевания, а также разработать пациент-ориентированную программу нутритивной поддержки. Этим и обусловлена важность чёткого определения данных понятий, в которых необходимо отразить суть патологического процесса.

Недостаточность питания, обусловленная течением заболевания — состояние, обусловленное

развитием синдрома системной воспалительной реакции на фоне длительно протекающего заболевания, которое характеризуется последовательным появлением анорексии, прогрессированием катаболизма (протеолиз), снижением массы тела, патологическими изменениями состава тела и нарушением функций органов и тканей [7].

Кахексия — синдром, который характеризуется потерей скелетной мускулатуры с/без потери жировой ткани. Данный синдром невозможно корригировать без использования специализированных методов нутритивной терапии, и его прогрессирование может сопровождаться возникновением дисфункции органов и тканей [8, 9].

Прекахексия — состояние, включающее ранние признаки кахексии, проявления которых обусловлены видом новообразования, стадией процесса, степенью выраженности синдрома системной воспалительной реакции и ответом на проводимую специфическую терапию [2, 8].

Саркопения — критическое уменьшение массы скелетной мускулатуры, которое сопровождается ухудшением качественных характеристик мышечной ткани (выносливости, силы). Следствием этого является снижение функциональной активности, мобильности и, соответственно, качества жизни пациента [2, 7].

Саркопения у пациентов с избыточной массой тела — критическое снижение мышечной массы и её замещение жировой тканью или внеклеточной жидкостью [10].

Данные патологические изменения являются неблагоприятными предикторами возникновения осложнений у пациентов, которым требуется хирургическое лечение [11].

Взаимосвязь вышеперечисленных понятий и их основные патогенетические признаки представлены на рис. 1.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ: ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РАСХОДЫ

Около 20% пациентов с новообразованиями различной локализации страдают недостаточностью питания различной стадии. Самый высокий процент пациентов имеет поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, поджелудочная железа), головы и шеи, лёгких [12–14]. У пожилых больных выраженность признаков синдрома анорексии-кахексии и темпы его прогрессирования значительно выше, чем у молодых пациентов. В исследовании K. Freijer и соавт. [15] продемонстрировано, что в группе больных младше

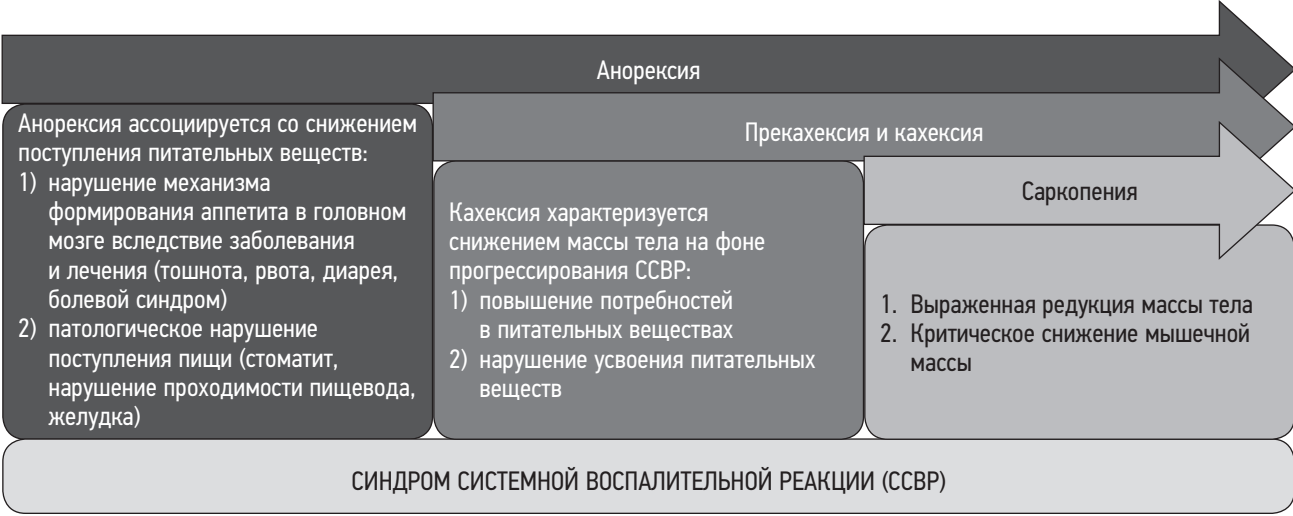


Рис. 1. Недостаточность питания и рак: анорексия, кахексия, саркопения.
Fig. 1. Malnutrition and cancer: anorexia, cachexia, sarcopenia.

Таблица 1. Влияние недостаточности питания на течение и исход онкологических заболеваний
Table 1. Impact of malnutrition on the course and outcome of cancer

Автор	Вид новообразования	Течение и исход
Planas и соавт., 2016 [5]	Гетерогенная группа	Длительность госпитализации ≥ 3 дней; более высокая стоимость лечения (+2000€)
Fukuda и соавт., 2015 [16]	Желудок	Высокий риск инфекционных осложнений (36 и 14%, $p < 0,0001$)
Gellrich и соавт., 2015 [17]	Голова и шея	Снижение качества жизни согласно QoL-опроснику
Maasberg и соавт., 2015 [18]	Нейроэндокринные опухоли	Увеличение длительности госпитализации и летальности
Martin и соавт., 2015 [19]	Гетерогенная группа	Влияние на летальность
Aaldriks и соавт., 2013 [20]	Колоректальный рак	Высокая частота осложнений при проведении химиотерапии
Freijer и соавт., 2013 [15]	Гетерогенная группа	Высокая стоимость лечения
Pressoir и соавт., 2010 [1]	Гетерогенная группа	Длительная антибактериальная терапия (36 и 23%, $p < 0,0001$); 60-дневная летальность увеличилась в 4 раза

60 лет недостаточность питания выявляется у 30% пациентов, находящихся в стационаре, у 11% — в паллиативных центрах и у 23% — в домашних условиях; в группе пациентов от 60 лет и старше эти показатели составляют 39; 20 и 23% соответственно.

В настоящее время представлено большое число работ, где продемонстрировано отрицательное влияние недостаточности питания на течение заболевания и эффективность лечения, качество жизни пациентов и увеличение стоимости специфической и сопроводительной терапии. В табл. 1 представлены данные, посвящённые этой проблематике. Уменьшение массы тела ассоциировалось с нарастанием неблагоприятных исходов лечения или невозможностью его продолжения [19, 21],

изменениями иммунного статуса и увеличением частоты инфекционных осложнений [16, 19], снижением качества жизни [17], повышением риска осложнений химиотерапии [20, 22]. Отдельно следует подчеркнуть, что у пациентов с недостаточностью питания достоверно наблюдается снижение пятилетней выживаемости [18, 19].

Одновременно с социальными негативными эффектами наличие синдрома анорексии-кахексии способствует увеличению стоимости лечения. Так, согласно анализу М. Planas и соавт. [5], стоимость каждого случая лечения пациента с недостаточностью питания в среднем увеличивалась на €2000. Ежегодные дополнительные затраты на лечение этой категории могут составлять примерно €300 млн в развитых странах [15].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ НА НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС

Нарушения метаболизма у онкологических больных обусловлены воздействием различных факторов. Результатом этих изменений является, с одной стороны, повышение потребностей в энергии и белке, подавление анаболических процессов, с другой — уменьшение поступления питательных веществ на фоне снижения аппетита, механических препятствий, дисфагии или нарушения всасывания нутриентов в тонкой и толстой кишке.

Понимание этих механизмов позволяет формировать различные стратегии, направленные на предотвращение развития недостаточности питания.

Иммунные реакции, системное воспаление и клинические проявления

Достаточно часто встречаются такие симптомы, как депрессия, боль, быстрая утомляемость [23, 24]. Эти симптомы ассоциируются с качеством жизни и выживаемостью пациентов. Показано, что на интенсивность этих симптомов существенное влияние оказывают патологические реакции со стороны иммунной системы (рис. 2) [25–27]. Маркерами неблагоприятного исхода следует считать нарастание уровня С-реактивного белка и других белков острой фазы, гипоальбуминемию или комбинацию этих признаков. К факторам, свидетельствующим о прогрессировании недостаточности питания, относят нарастание уровня нейтрофилов, снижение абсолютного числа лимфоцитов и высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам [28–30].

Влияние провоспалительных цитокинов, продуцируемых опухолью

Развитие опухоли сопровождается активной продукцией различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухоли и др. [31–33]. Провоспалительные цитокины оказывают значительное влияние на различные метаболические и регуляторные процессы. Так, наблюдается нарушение аппетита, что приводит к анорексии [34]. На фоне синтеза печенью белков острой фазы одновременно активизируется протеолиз, особенно белков скелетной мускулатуры. Результатом этих изменений является снижение мышечной силы и, как следствие, существенное снижение физической активности пациента [34–36]. Вследствие развития синдрома гиперметаболизма также отмечается незавершенный липолиз, который, с одной стороны, приводит к истощению энергетического субстрата для организма, с другой — не обеспечивает в достаточной мере потребности в энергии [37, 38]. Кроме того, циркулирующие провоспалительные цитокины, стимулируя синтез белков острой фазы, оказывают влияние на скорость выведения лекарственных препаратов печенью, тем самым создавая условия для их накопления и токсического действия на органы и ткани.

Схема влияния провоспалительных цитокинов на организм представлена на рис. 3.

Влияние специфической терапии

Лечение злокачественных новообразований достаточно часто требует комбинированной терапии (лучевая, химиотерапия, оперативное вмешательство). Это может сопровождаться развитием побочных эффектов, таких как появление острых язв в ротовой полости,

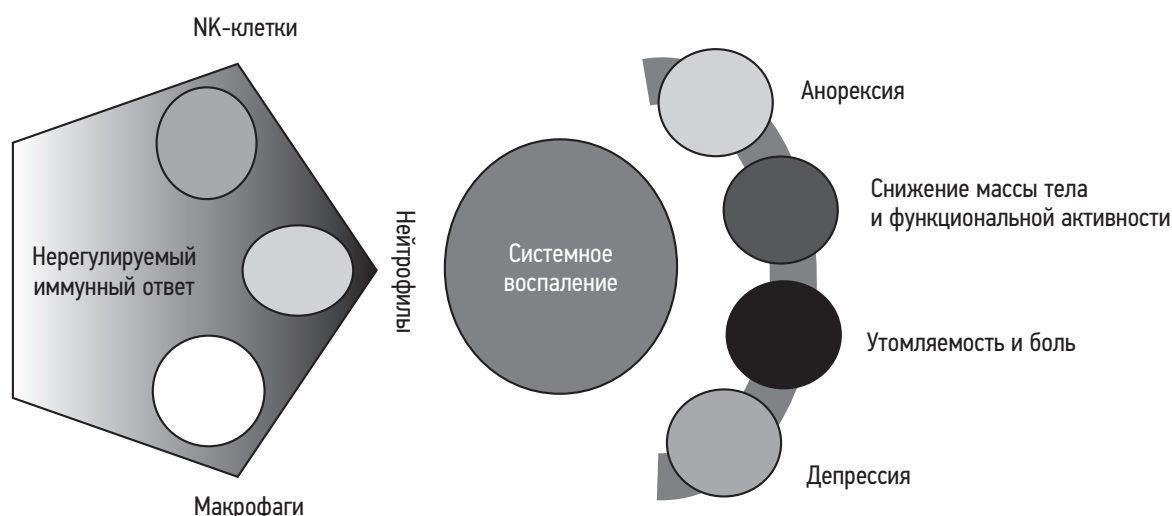


Рис. 2. Взаимосвязь иммунологических, метаболических реакций и клинических симптомов.

Fig. 2. The relationship of immunological, metabolic reactions and clinical symptoms.

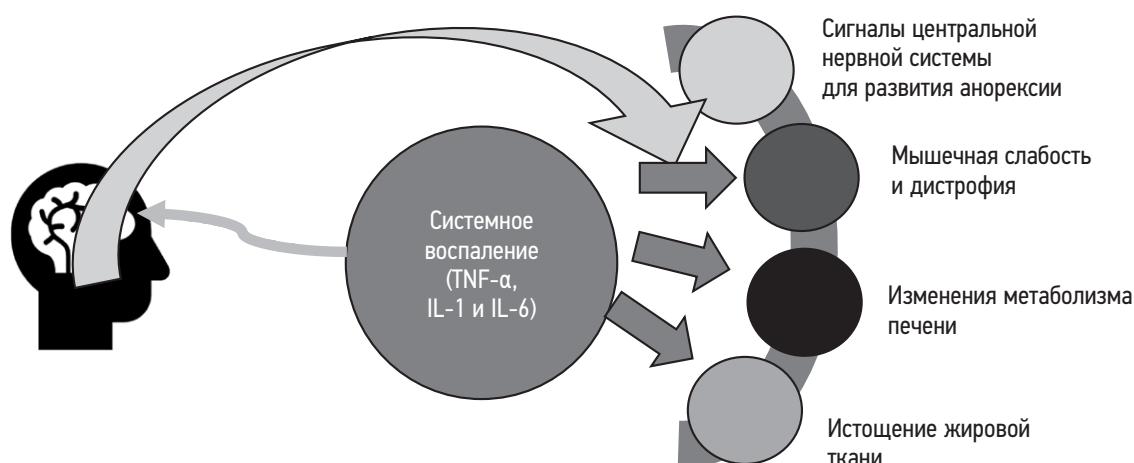


Рис. 3. Влияние провоспалительных цитокинов (цитокины продуцируются иммунокомпетентными клетками, а не опухолью!) на метаболизм.

Fig. 3. Effect of pro-inflammatory cytokines on metabolism.

вызывающих выраженный болевой синдром на фоне процессов жевания и глотания, а также тошноты, рвоты, диареи. Все эти нарушения способны существенно ограничить приём пищи у пациента [39–42]. Не следует забывать о возможных осложнениях хирургических методов лечения, в первую очередь о несостоятельности анастомозов, перитоните и сепсисе (септический шок). Эти осложнения существенно влияют на течение метаболических процессов и эффективность проводимой терапии.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Современная концепция нутритивной терапии онкологических пациентов исходит из того, что недостаточность питания развивается у данных пациентов достаточно часто. Не вызывает сомнения, что её прогрессирование обусловлено мультимодальным действием опухоли на метаболизм пациента и способно существенно повлиять на эффективность противоопухолевой терапии. На основании этого сформулированы основные принципы диагностики и лечения, включающие раннюю диагностику, индивидуальный расчёт потребностей в нутриентах (белки, энергия) и использование фармаконутриентов, способных оказывать влияние на выраженность катаболических процессов:

- оценка нутритивного статуса перед началом лечения и его мониторинг на протяжении всего курса лечения;

- раннее выявление признаков анорексии, кахексии, саркопении;
- использование методов лучевой диагностики (компьютерная томография и другие методы оценки компонентов тела) для оценки мышечной массы с целью ранней диагностики саркопении;
- использование маркеров оценки выраженности синдрома системной воспалительной реакции, таких как С-реактивный белок, белки острой фазы;
- рутинное применение непрямой калориметрии для индивидуальной оценки потребностей в энергии;
- применение фармаконутриентов для влияния на направленность метаболических процессов (катаболизм/анаболизм);
- оценка функционального состояния и разработка программы физической реабилитации пациента.

ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

Долгое время недостаточность питания у онкологического больного диагностировали на основании снижения аппетита и уменьшения массы тела за определённый период времени. К сожалению, данные изменения следует отнести к поздним проявлениям синдрома анорексии-недостаточности питания, когда уже имеются существенные изменения метаболизма и снижение качества жизни. В то же время крайне важно максимально рано выявлять у пациентов признаки анорексии и кахексии. Анорексия относится к одному из облигатных признаков, приводящих к развитию недостаточности питания. К сожалению, нарушение аппетита может на начальных стадиях не сопровождаться снижением

массы тела, что затрудняет её диагностику. Считается, что при отказе от пищи в течение недели или поступлении энергетических субстратов менее 60% от требуемых, можно говорить о неадекватном питании и нарушении нутритивного статуса [43]. Это указывает на выраженную алиментарную недостаточность, требующую обязательного назначения активной нутритивной поддержки. Неадекватное питание — более широкое понятие, обусловленное уменьшением субстратного обеспечения менее 90% от фактической потребности человека; стойкой, индуцированной опухолью дисфункцией деятельности эндогенной трофической цепи организма, а также приводящим к нарушению эндогенных механизмов воздействием опухоли. Таким образом, воздействие новообразования создаёт условия для возникновения недостаточности питания, но не является им и не может быть частью определения «неадекватное питание».

В настоящее время для идентификации нарушений нутритивного статуса (кахексия, саркопения) не только используют хорошо известные признаки (симптомы или синдромы), шкалы, но и оценивают выраженность системного воспаления, состояние и функциональную готовность мышечной массы [44, 45]. В ряде исследований продемонстрировано [46–48], что Glasgow Prognostic Score (GPS), основанная на оценке уровня С-реактивного белка и альбумина (табл. 2), является хорошим маркером выраженности хронической системной воспалительной реакции у больных злокачественными новообразованиями и предиктором осложнений и исхода.

Степень саркопении ассоциируется с частотой развития осложнений во время проведения химиотерапии, прогрессированием заболевания; оказывает значимое влияние на исходы хирургического лечения и уровень летальности [11, 49, 50]. В последние годы появляется всё больше работ, в которых продемонстрирована роль функционального состояния мышечной ткани, качества

жизни и прогноза у онкологических пациентов [51, 52]. Всё это свидетельствует о том, что необходима рутинная оценка состояния мышечной ткани. Одним из доступных неинвазивных методов, который позволяет проводить качественную (оценка жировой инфильтрации) и количественную (объём мышечной массы) оценку мышечной ткани, является компьютерная томография [39, 53, 54]. Полученные результаты дают возможность разработать пациент-ориентированные программы физической реабилитации онкологических больных и объективно оценить их эффективность в реальном времени. Это возможно благодаря одновременному мониторингу качественного и количественного состава мышечной ткани (объём и уровень жировой инфильтрации) в сочетании с оценочными шкалами мобильности пациента.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Вид нутритивной поддержки онкологического больного зависит от типа и стадии новообразования, наличия анорексии, стадии недостаточности питания и эффективности проводимой специфической терапии. Основные задачи нутритивной поддержки в зависимости от состояния онкологического пациента представлены на рис. 4.

Потребности в нутриентах

Эффективность нутритивной терапии зависит от уровня обеспечения потребностей в пластическом материале (белки) и энергетических субстратах (липиды, глюкоза). При определении в энергетических субстратах оценивают общие энергетические потребности (total energy expenditure, TEE), которые включают в себя физиологические потребности (базовый обмен REE) и дополнительные, возникающие вследствие физической активности. Стандартные расчётные формулы с поправочными коэффициентами достаточно часто не позволяют правильно определить уровень энергетических

Таблица 2. Прогностическая шкала Glasgow

Table 2. Glasgow Prognostic Score

Признак	Баллы
С-реактивный белок ≤ 10 мг/л и альбумин ≥ 35 г/л	0
С-реактивный белок > 10 мг/л	1
Альбумин < 35 г/л	1
С-реактивный белок > 10 мг/л и альбумин < 35 г/л	2
Модифицированная GPS	
С-реактивный белок ≤ 10 мг/л и альбумин ≥ 35 г/л	0
С-реактивный белок > 10 мг/л	1
С-реактивный белок > 10 мг/л и альбумин < 35 г/л	2

ПРЕКАХЕКСИЯ	Снижение массы тела $\leq 5\%$ Снижение аппетита 0–1 балл о шкале mGPS	Оценка объёма питания с возможным добавлением пищевых добавок Специализированное питание <i>per os</i> (включая фармаконутриенты)
КАХЕКСИЯ	Снижение массы тела $> 5\%$ Анорексия, саркопения 2 балла по шкале mGPS	Специализированное питание <i>per os</i> или энтеральное питание с рассчитанными потребностями в белке и энергии (включая фармаконутриенты)
РЕФРАКТЕРНАЯ КАХЕКСИЯ (ПАЛЛИАТИВ)	Отсутствие эффекта от лечения Прекращение специфической терапии	<i>Per os</i> , энтеральное или парентеральное питание, направленное на обеспечение нутриентами и жидкостью

Рис. 4. Объём нутритивной поддержки и уровень недостаточности питания.

Fig. 4. Volume of nutritional support and level malnutrition.

потребностей [55, 56], что обусловлено существенными колебаниями потребностей в энергетических субстратах, на которые влияют тип и стадия новообразования, вид противоопухолевой терапии, состояние скелетной мускулатуры и уровень физической активности.

Золотым стандартом определения энергетических потребностей в настоящее время является непрямая калориметрия, которая позволяет получить истинные потребности с учётом всех возможных изменений метаболизма у онкологического пациента. Если же отсутствует возможность использования непрямой калориметрии, то в большинстве рекомендаций 25–30 ккал/кг в день считаются оптимальным значением, позволяющим обеспечить потребность в энергии [43, 57, 58].

В настоящее время достаточно активно обсуждается вопрос о целевых потребностях в белке пациентов с признаками недостаточности питания и выраженными катаболическими процессами. Большинство исследователей считают, что суточное поступление белка у этой категории пациентов должно составлять не менее 1,3 г/кг в сутки [43, 57–59]. Для оценки максимальной потребности в белке и эффективности проводимой нутритивной терапии следует регулярно оценивать азотистый баланс пациента и определять биохимические маркеры (трансферрин, транстретин), динамика которых позволяет выявить направленность метаболических процессов [60, 61]. Следует обязательно помнить, что пациентам с тяжёлой степенью недостаточности питания необходимо крайне осторожно (в течение нескольких дней) увеличивать введение нутриентов до суточных потребностей под контролем электролитов, фосфатов с целью профилактики возникновения рефидинг-синдрома [62, 63].

Цель и задачи врача при формировании программы нутритивной поддержки

Оптимальное решение, исходя из концепции пациент-ориентированности, заключается в том, что формированием программы нутритивной терапии должен заниматься врач-онколог независимо от этапа лечения (амбулаторный или стационарный). Это, безусловно, предполагает наличие необходимого количества знаний для полноценного ведения больного с недостаточностью питания и нарушениями статуса питания. Такой подход позволяет одновременно подбирать наиболее оптимальную схему специализированного питания, исходя из состояния пациента, вида и стадии новообразования, ограничений по введению нутриентов (тошнота, рвота, клиника дисфагии и т.д.), вкусовых предпочтений пациента, и своевременно корректировать качественный и количественный состав нутриентов на фоне меняющегося состояния и потребностей пациента. Важность того, чтобы именно лечащий врач занимался вопросами нутритивной поддержки, обусловлено также необходимостью в ряде случаев мотивировать пациента на проведение специализированного питания и соблюдение всех рекомендаций. К сожалению, онкологами нашей страны достаточно часто недооценивается влияние полноценного обеспечения пациента нутриентами на эффективность проводимой терапии. Следствием этого является либо отсутствие какого-либо специализированного питания, либо оно носит формальный характер без учёта изменений метаболизма пациента.

При выборе формы нутритивной поддержки следует отдавать предпочтение самостоятельному питанию пациента (*per os*), если это возможно, с необходимой

качественной и количественной коррекцией его состава, добавлением специализированных продуктов различной степени вязкости (с учётом возможной дисфагии) и вкуса (предпочтения пациента). Таким образом, сохраняется максимально комфортная и привычная форма приёма пищи пациентом (отсутствие зонда для энтерального питания; периферического или центрального венозного катетера для парентерального питания) с обеспечением эффективности нутритивной терапии [64, 65].

В то же время надо понимать, что максимальная эффективность нутритивной поддержки у онкологических пациентов может быть достигнута только при мульти-модальном подходе коррекции всех патологических процессов, которые приводят к возникновению и прогрессированию недостаточности питания.

Анаболические и противовоспалительные нутриенты

С конца прошлого века стали появляться исследования (и их количество неуклонно растёт), направленные на изучение влияния различных фармаконутриентов на метаболические процессы у онкологических больных. Продemonстрировано, что добавление разветвлённых аминокислот (лейцин, валин, изолейцин) в высоких дозах к диете пациента оказывает положительное влияние на синтез белка даже на фоне выраженного системного воспаления [66, 67]. В то же время требуются дополнительные исследования изменений метаболизма на фоне приёма смесей, содержащих незаменимые аминокислоты, лейцин, изолейцин.

Ещё одним фармаконутриентом, способным оказывать благоприятные эффекты на метаболические процессы, являются омега-3 жирные кислоты. Активное их использование ассоциируется с улучшением аппетита, повышением объёма принятой пищи, увеличением мышечной массы у пациентов с исходной недостаточностью питания [68, 69]. У пациентов с колоректальным раком на фоне добавления в рацион 2 г омега-3 жирных кислот в течение первых 9 нед при проведении химиотерапии сопровождалось снижением темпов прогрессирования основного заболевания [70]. В двух других работах, в которые были включены пациенты, страдающие раком лёгкого, длительный приём эйкозапентаеновой кислоты способствовал улучшению качества жизни и физической активности [71, 72].

Эффекты аргинина и нуклеотидов изучались как компоненты смесей для энтерального питания, которые получали пациенты на фоне хирургического лечения или лучевой терапии. В частности, у хирургических пациентов было отмечено снижение частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [73–75]. При проведении лучевой терапии у пациентов, получавших иммуномодифицированные смеси, содержащие

аргинин и нуклеотиды, наблюдалось изменение реакций клеток иммунной системы [75]. В настоящее время опубликован ряд метаанализов, в которые были включены рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность иммуномодулированных смесей с изокалорическими и изонитрогенными смесями в раннем послеоперационном периоде, в том числе после удаления злокачественных новообразований. Анализ продемонстрировал снижение частоты инфекционных осложнений и длительности госпитализации [76, 77].

Физические нагрузки и реабилитация

Физические нагрузки являются важным физиологическим стимулом для активизации анаболических процессов. Не вызывает сомнения, что поддержание физической активности способствует профилактике прогрессирования саркопении, оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. В зависимости от степени саркопении необходим дифференцированный объём физической активности, который может находиться в диапазоне от ухода за собой до использования специальных упражнений.

Наличие данных об эффективности комплексной реабилитации больных с применением физических упражнений привело к тому, что физическая реабилитация включена как в российские [58], так и зарубежные рекомендации по ведению онкологических пациентов [43, 57].

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОДГРУППАХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Существует две группы пациентов, в которых нутритивную поддержку следует рассматривать как компонент общей стратегии сопроводительной терапии: это пациенты после хирургических вмешательств и паллиативные пациенты.

Для пациентов, которым требуется хирургическое вмешательство, в настоящий момент разработана программа раннего восстановления — ERAS-протокол, в котором чётко расписаны мероприятия, которые следует проводить в предоперационном, операционном и послеоперационном периодах. Нутритивная поддержка как компонент программы восстановления пациентов с недостаточностью питания представлена в предоперационном и послеоперационном (энтеральное и парентеральное питание) периодах [57, 78]. Важность внедрения ERAS-протокола в клиническую практику определяется его положительным влиянием на выживаемость больных в послеоперационном периоде. В связи с этим стали появляться исследования, в которых было показано

положительное влияние предоперационной нутритивной поддержки у пациентов без признаков нарушения нутритивного статуса [79].

Основная цель нутритивной поддержки у паллиативных пациентов — поддержание качества жизни и физической активности. При разработке индивидуальной программы следует учитывать степень анорексии, наличие дисфагии, вкусовые предпочтения пациента, которые могут меняться на фоне заболевания и проведённого специфического лечения [80]. Кроме того, у этих пациентов достаточно часто наблюдаются апатия, депрессия, что, конечно, снижает комплаентность к проводимой терапии. Именно поэтому необходим постоянный контроль психологического состояния этих пациентов и при необходимости его коррекция. Важным моментом также является купирование возможного болевого синдрома. Наличие некупируемого болевого синдрома — фактор, провоцирующий депрессию у пациентов, снижение аппетита и, безусловно, отрицательно влияющий на качество жизни паллиативного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивная поддержка в настоящий момент — один из основных компонентов сопроводительной терапии, способных оказывать положительное влияние как на эффективность проводимой терапии, так и на качество жизни онкологических больных.

Однако следует понимать, что эффективность нутритивной поддержки зависит от соблюдения ряда условий, в частности своевременного и полноценного скрининга онкологических пациентов для раннего выявления признаков нарушения нутритивного статуса; комплексной оценки недостаточности питания (анорексия, кахексия, саркопения), выраженности воспалительной реакции и потребностей в энергетических и пластических

нутриентах; составления пациент-ориентированного плана нутритивной поддержки с учётом потребностей в макро- и микронутриентах, добавлением фармаконутриентов с целью коррекции гиперкатаболических процессов и провоспалительных реакций; разработки плана физической реабилитации для профилактики развития и прогрессирования саркопении.

Только такой мультимодальный подход, направленный на своевременное выявление и коррекцию нарушений всех звеньев метаболизма, позволит эффективно проводить лечение недостаточности питания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declare that he has no competing interests.

Author's contribution. The author 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. Pressoir M., Desne S., Berchery D., et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer // *Br J Cancer*. 2010. Vol. 102, N 6. P. 966–971. doi: 10.1038/sj.bjc.6605578
2. Ryan A.M., Power D.G., Daly L., et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later // *Proc Nutr Soc*. 2016. Vol. 75, N 2. P. 199–211. doi: 10.1017/S002966511500419X
3. Muscaritoli M., Arends J., Aapro M., et al. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients // *Ther Adv Med Oncol*. 2019. Vol. 11. P. 1–14. doi: 10.1177/175883591880084
4. Hebuterne X., Lemaire E., Michallet M., et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer // *J Parenteral Enteral Nutr*. 2014. Vol. 38, N 2. P. 196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
5. Planas M., Alvarez-Hernandez J., Leon-Sanz M., et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study // *Support Care Cancer*. 2016. Vol. 24, N 1. P. 532–542. doi: 10.1007/s00520-015-2813-7
6. Bail J., Meneses K., Demark-Wahnefried W. Nutritional Status and Diet in Cancer Prevention // *Semin Oncol Nurs*. 2016. Vol. 32, N 3. P. 206–214 doi: 10.1016/j.soncn.2016.05.004
7. Cederholm T., Barazzoni R, Austin P., et al. ESPEN guidelines on definition and terminology of clinical nutrition // *Clin Nutr*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
8. Fearon K.S., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international

- consensus // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12, N 5. P. 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
9. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles S.D., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin Nutr.* 2010. Vol. 29, N 2. P. 154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
10. Prado C.M., Cushen S.J., Orsso C.E., et al. Sarcopenia and cachexia in the era obesity: clinical and nutritional impact // *Proc Nutr Soc.* 2016. Vol. 75, N 2. P. 188–189. doi: 10.1017/S0029665115004279
11. Kawaguchi Y., Hanaoka J., Ohshio Y., et al. Does sarcopenia affect postoperative short-and long-term outcomes in patients with lung cancer? // *J Thorac Dis.* 2021. Vol. 13, N 3. P. 1358–1369. doi: 10.21037/jtd-20-3072
12. Alberda C., Alvdj-Korenica T., Mayan M., et al. Nutrition care in patients with head and neck or esophageal cancer: the patient perspective // *Nutr Clin Pract.* 2017. Vol. 32. P. 664–674.
13. Gartner S., Kruger J., Aghdassi A.A., et al. Nutrition in pancreatic cancer: a review // *Gastrointestinal Tumors.* 2016. Vol. 2. P. 195–202. doi: 10.1159/000442873
14. Jordan T., Mastnak D.M., Palamar N., et al. Nutritional therapy for patients with esophageal cancer // *Nutr Cancer.* 2018. Vol. 70. P. 23–29. doi: 10.1080/01635581.2017.1374417
15. Freijer K., Tan S.S., Koopmanschap M.A., et al. The economic costs of disease related malnutrition // *Clin Nutr.* 2013. Vol. 32, N 1. P. 136–141.
16. Fukuda Y., Yamamoto K., Hirao M., et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections // *Ann Surg Oncol.* 2015. Vol. 22, Suppl 3. P. 778–785. doi: 10.1245/s10434-015-4820-9
17. Gellrich N.C., Handschel J., Holtmann H., et al. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life // *Nutrients* 2015. Vol. 7, N 4. P. 2145–2160. doi: 10.3390/nu7042145
18. Maasberg S., Knappe-Drzikova B., Vonderbeck D., et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasias // *Neuroendocrinology.* 2017. Vol. 104, N 1. P. 11–25. doi: 10.1159/000442983
19. Martin L., Senesse P., Gioulbasanis I., et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, N 1. P. 90–99. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894
20. Aldriks A.A., van der Geest L.G., Giltay E.J., et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy // *J Geriatr Oncol.* 2013. Vol. 4, N 3. P. 218–226. doi: 10.1016/j.jgo.2013.04.001
21. Shen Y., Hao Q., Zhou J., et al. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis // *BMC Geriatr.* 2017. Vol. 17. P. 188. doi: 10.1186/s12877-017-0569-2
22. Bozzeti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy // *Ann Oncol.* 2017. Vol. 28. P. 2107–2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271
23. Cheng X., Wei S., Zwang H. Nurse-led interventions on quality of life for patients with cancer: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, N 34. P. e12037. doi: 10.1097/MD.00000000000012037
24. Firkins J., Hansen L., Driessnack A., et al. Quality of life in «chronic» cancer survivors: a meta-analysis // *J Cancer Surviv.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 504–517. doi: 10.1007/s11764-020-00869-9
25. Laird B.J., Fallon M., Hjermstad M.J., et al. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34, N 23. P. 2769–2775. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7742
26. Murata M. Inflammation and cancer // *Environ Health Prev Med.* 2018. Vol. 23, N 1. P. 50. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1
27. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., et al. Inflammation and cancer // *Ann Afr Med.* 2019. Vol. 18, N 3. P. 121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
28. Marques P., de Vires F., Dekkers O.M., et al. Serum inflammation-based Scores in Endocrine Tumors // *J Clin Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 106, N 10. P. e3796–e3819. doi: 10.1210/clinem/dgab238
29. McMillan D.C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer // *Cancer Treat Rev.* 2013. Vol. 39, N 5. P. 534–540. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003
30. Steenhagen E. Preoperative nutritional optimization of esophageal cancer patients // *J Thorac Dis* 2019. Vol. 11, Suppl 5. P. S645–S653. doi: 10.21037/jtd2018.11.33
31. Li Y., Jin H., Chen Y., et al. Cancer cachexia: molecular mechanism and pharmacological management // *Biochem J.* 2021. Vol. 478, N 9. P. 1663–1668. doi: 10.1042/BCJ20201009
32. Gaafer O.U., Zimmers T.A. Nutrition challenges of cancer cachexia // *JPEN J Parenteral Enteral Nutr.* 2021;45, N 52. P. 16–25. doi: 10.1002/jpen2287
33. Patel H.J., Patel B.M. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications // *Life Sci.* 2017. Vol. 170. P. 56–63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033
34. Schmidt S.F., Rohm M., Herzig S., et al. Cancer cachexia: More than skeletal muscle wasting // *Trends Cancer.* 2018. Vol. 4. P. 849–860. doi: 10.1016/j.trecan.2018.10.001
35. Boyle D.A. Contemporary insight into cancer cachexia for oncology nurses // *Asia Pac J Oncol Nurs* 2021. Vol. 8, N 5. P. 462–470. doi: 10.4103/apjon.apjon-2115
36. Schiessel D.L., Baracos V.E. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy // *Proc Nutr Soc.* 2018. Vol. 77, N 4. P. 394–402. doi: 10.1017/S0029665118000186
37. Cheng C., Geng F., Cheng X., et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer // *Cancer Commun (Lond).* 2018. Vol. 38, N 1. P. 27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
38. Daas S.I., Rizeq B.R., Nasrallah G.K. Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia // *J Cell Physiol.* 2018. Vol. 234, N 1. P. 13–22. doi: 10.1002/cp.26811
39. Cushen S.J., Power D.G., Teo M.Y. Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib // *Am J Clin Oncol.* 2017. Vol. 40, N 1. P. 47–52. doi: 10.1097/COC.0000000000000061
40. Feliu J., Heredia-Soto V., Girones R., et al. Management of the toxicity of chemotherapy and target therapies in elderly cancer patients // *Clin Transl Oncol.* 2020. Vol. 22, N 4. P. 457–467. doi: 10.1007/s12094-019-02167

41. Grabenbauer G.G., Holger G. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016. Vol. 30. P. 655–664. doi: 10.1016/j.bpg.2016.06.001
42. Marx W., Kiss N., McCarhy A.L., et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: a narrative review to inform dietetics practice // *J Acad Nutr Diet.* 2016. Vol. 116, N 5. P. 819–827. doi: 10.1016/j.jand.2015.10.020
43. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin Nutr.* 2017. Vol. 36, N 1. P. 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
44. Martin L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016. Vol. 19, N 3. P. 188–198. doi: 10.1097/MCO.0000000000000272
45. Simon I., Baldwin C., Kalea A.Z. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022. Vol. 13, N 1. P. 23–41. doi: 10.1002/jcsm.12861
46. Chen H., Hu N., Chang P., et al. Modified Glasgow prognostic score might be a prognostic factor for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *Panminerva Med.* 2017. Vol. 59, N 4. P. 302–307. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03236-5
47. Dolan R.D., McMillan D.C. The prevalence of cancer associated systemic inflammation: implications of prognostic studies using the Glasgow Prognostic Score // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020. Vol. 150. P. 102962. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.192962
48. Kubota T., Shoda K., Konishi H., et al. Nutrition update in gastric cancer surgery // *Ann Gastroenterol Surg.* 2020. Vol. 4, N 4. P. 360–368. doi: 10.1002/ags3/12351
49. Deng H.Y., Hou L., Zha P., et al. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: A comprehensive systematic review and meta-analysis // *Eur J Surg Oncol.* 2019. Vol. 45, N 5. P. 728–735. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.026
50. Simonsen C., de Heer P., Bjerre E.D., et al. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis // *Ann Surg.* 2018. Vol. 268, N 1. P. 58–69. doi: 10.1097/SLA.0000000000002679
51. Nipp R.D., Fuchs G., El-Jawahri A., et al. Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer // *Oncologist.* 2018. Vol. 23, N 1. P. 97–104. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0255
52. Wang J.B., Xue Z., Lu J., et al. Effect of sarcopenia on short- and long outcomes in patients with gastric neuroendocrine neoplasms after radical gastrectomy: results from a large, two-institution series // *BMC Cancer.* 2020. Vol. 20. P. 1002. doi: 10.1186/s12885-020-07506-9
53. Kim E.Y., Lee H.Y., Kim K.W., et al. Preoperative computed-tomography-determined sarcopenia and postoperative outcome after surgery for non-small cell lung cancer // *Scand J Surg.* 2018. Vol. 107, N 3. P. 244–251. doi: 10.1177/1457496917748221
54. Su H., Ruan J., Chen T., et al. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcome in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Imaging.* 2019. Vol. 19. P. 82. doi: 10.1186/s40644-019-0270-0
55. Martinez-Outschoorn U.E., Peiris-Pages M., Pestell R.G., et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective // *Nat Rev Clin Oncol.* 2017. Vol. 14, N 1. P. 11–31. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60
56. Purcell S.A., Elliot S.A., Baracos V.E., et al. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice // *Eur J Clin Nutr.* 2016. Vol. 70, N 11. P. 1230–1238. doi: 10.1038/ejcn.2016.96
57. 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
58. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021. Vol. 4. P. 7–20. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20
59. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2018. Vol. 3. P. 59–66.
60. Луфт В.М., Афончиков В.С., Дмитриев А.В., и др. Руководство по клиническому питанию. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2016. 492 с.
61. Николенко А.В., Лейдерман И.Н., Николенко В.В. Скрининг ключевых маркеров обмена белка и микронутриентов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с острой патологией органов брюшной полости // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019. № 4. С. 81–87. doi: 10.21320/1818474X-2019-4-81-87
62. Da Silva J.S., Seres D.S., Sabino K., et al. ASPEN consensus recommendations for Refeeding Syndrome // *Nutr Clin Pract.* 2020. Vol. 35, N 2. P. 178–195. doi: 10.1002/ncp.10474
63. Friedli N., Odermatt J., Reber E., et al. Refeeding-syndrome: update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment // *Curr Opin Gastroenterol.* 2020. Vol. 36, N 2. P. 136–140. doi: 10.1097/MOG.0000000000000605
64. Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia // *Proc Nutr Soc.* 2015. Vol. 74, N 4. P. 397–404. doi: 10.1017/S0029665115002311
65. Lee J.L., Leong L.P., Lim S.L. Nutritional intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review // *Support Care Cancer.* 2016. Vol. 24, N 1. P. 469–480. doi: 10.1007/s00520-015-2958-4
66. Deutz N.E., Safar A., Schutzler S., et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food // *Clin Nutr.* 2011. Vol. 30, N 6. P. 759–768. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.008
67. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G., et al. Whey protein, amino acids and vitamin D, supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly // *Am J Clin Nutr.* 2016. Vol. 103, N 3. P. 830–840. doi: 10.3945/ajcn.115.113357
68. D'Angelo S., Motti M.L., Meccariello R., et al. Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 9. P. 2751 doi: 10.3390/nu12092751

69. Vega O.M., Abkenari S., Tong Z., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and lung cancer: nutrition or pharmacology? // *Nutr Cancer*. 2021. Vol. 73, N 4. P. 541–561 doi: 10.1080/01635581.2020.1761408
70. Camargo C.Q., Mocellin M.C., Pastore Silva J.A., et al. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer // *Nutr Cancer*. 2016. Vol. 68, N 1. P. 70–76. doi: 10.1080/01635581.2016.1115097
71. Sanchez-Lara K., Turcott J.G., Juarez-Hernandez E., et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomized trial // *Clin Nutr*. 2014. Vol. 33, N 6. P. 1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006
72. Van der Meij B.S., Langius J.A., Spreeuwenberg M.D., et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT // *Eur J Clin Nutr*. 2012. Vol. 66, N 3. P. 399–404. doi: 10.1038/ejcn.2011.214
73. Kanekiyo S., Takeda S., Lida M., et al. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy // *Nutrition*. 2019. Vol. 59. P. 96–102. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.006
74. Kubota T., Shoda K., Koishi H., et al. Nutrition update in gastric cancer surgery // *Ann Gastroenterol Surg*. 2020. Vol. 4, N 4. P. 360–368. doi: 10.1002/ags3.12351
75. Talvas J., Garrait G., Goncalves-Mendes N., et al. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head, neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial // *Clin Nutr*. 2015. Vol. 34, N 5. P. 810–817. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.002
76. Marimuthu K., Varadhan K.K., Ljungvist O., et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery // *Ann Surg*. 2012. Vol. 255, N 6. P. 1060–1068. doi: 10.1097/SLA.0b013e318252edf8
77. Osland E., Hossain M.B., Khan S., et al. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcome of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis // *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2014. Vol. 38, N 1. P. 53–69. doi: 10.1177/0148607112474825
78. Ljungqvist O., Scott M., Fearon K.C., et al. Enhanced recovery after surgery: a review // *JAMA Surg*. 2017. Vol. 152, N 3. P. 292–298. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952
79. Kabata P., Jastrzebski T., Kakol M., et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition-prospective randomized controlled trial // *Support Care Cancer*. 2015. Vol. 23, N 2. P. 365–370. doi: 10.1007/s00520-014-2363-4
80. Druml C., Ballmer P.E., Druml W., et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration // *Clin Nutr*. 2016. Vol. 35, N 3. P. 545–556. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.006

REFERENCES

1. Pressoir M, Desne S, Berchery D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(6):966–971. doi: 10.1038/sj.bjc.6605578
2. Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):199–211. doi: 10.1017/S002966511500419X
3. Muscaritoli M, Arends J, Aapro M, et al. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1–14. doi: 10.1177/175883591880084
4. Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenteral Enteral Nutr*. 2014;38(2):196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
5. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):532–542. doi: 10.1007/s00520-015-2813-7
6. Bail J, Meneses K, Demark-Wahnefried W. Nutritional Status and Diet in Cancer Prevention. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):206–214. doi: 10.1016/j.soncn.2016.05.004
7. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definition and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1):49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
8. Fearon KS, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
9. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles SD, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr*. 2010;29(2):154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
10. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, et al. Sarcopenia and cachexia in the era obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):188–189. doi: 10.1017/S0029665115004279
11. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Does sarcopenia affect postoperative short-and long-term outcomes in patients with lung cancer? *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1358–1369. doi: 10.21037/jtd-20-3072
12. Alberda C, Alvdj-Korenica T, Mayan M, et al. Nutrition care in patients with head and neck or esophageal cancer: the patient perspective. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:664–674.
13. Gartner S, Kruger J, Aghdassi AA, et al. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;2:195–202. doi: 10.1159/000442873
14. Jordan T, Mastnak DM, Palamar N, et al. Nutritional therapy for patients with esophageal cancer. *Nutr Cancer*. 2018;70:23–29. doi: 10.1080/01635581.2017.1374417
15. Freijer K, Tan SS, Koopmanschap MA, et al. The economic costs of disease related malnutrition. *Clin Nutr*. 2013;32(1):136–141.

16. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 (Suppl 3):778–785. doi: 10.1245/s10434-015-4820-9
17. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, et al. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients*. 2015; 7(4):2145–2160. doi: 10.3390/nu7042145
18. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasias. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):11–25. doi: 10.1159/000442983
19. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90–99. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894
20. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(3):218–226. doi: 10.1016/j.jgo.2013.04.001
21. Shen Y, Hao Q, Zhou J, et al. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017;17:188. doi: 10.1186/s12877-017-0569-2
22. Bozzeti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28:2107–2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271
23. Cheng X, Wei S, Zwang H. Nurse-led interventions on quality of life for patients with cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e12037. doi: 10.1097/MD.00000000000012037
24. Firkins J, Hansen L, Driessnack, et al. Quality of life in “chronic” cancer survivors: a meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2020;14(4): 504–517. doi: 10.1007/s11764-020-00869-9
25. Laird BJ, Fallon M, Hjermstad MJ, et al. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23):2769–2775. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7742
26. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):50. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1
27. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18(3):121–126. doi: 10/4103/aam.aam_56_18
28. Marques P, de Vires F, Dekkers OM, et al. Serum inflammation-based Scores in Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(10):e3796–e3819. doi: 10/1210/clinem/dgab238
29. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534–540. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003
30. Steenhagen E. Preoperative nutritional optimization of esophageal cancer patients. *J Thorac Dis* 2019; 11(Suppl 5): S645–S653. doi: 10.21037/jtd.2018.11.33.
31. Li Y, Jin H, Chen Y, et al. Cancer cachexia: molecular mechanism and pharmacological management. *Biochem J*. 2021;478(9): 1663–1668. doi: 10.1042/BCJ20201009
32. Gaafer OU, Zimmers TA. Nutrition challenges of cancer cachexia. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr*. 2021;45(52):16–25 doi: 10.1002/jpen2287
33. Patel HJ, Patel BM. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications. *Life Sci*. 2017;170:56–63. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.033
34. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, et al. Cancer cachexia: more than skeletal muscle wasting. *Trends Cancer*. 2018;4:849–860. doi: 10.1016/j.trecan.2018.10.001
35. Boyle DA. Contemporary insight into cancer cachexia for oncology nurses. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2021;8(5):462–470. doi: 10.4103/apjon.apjon-2115
36. Schiessel DL, Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):394–402. doi: 10.1017/S0029665118000186
37. Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
38. Daas SI, Rizeq BR, Nasrallah GK. Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *J Cell Physiol*. 2018;234(1):13–22. doi: 10.1002/cp.26811
39. Cushen SJ, Power DG, Teo MY. Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(1):47–52. doi: 10.1097/COC.0000000000000061
40. Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and target therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(4):457–467. doi: 10.1007/s12094-019-02167
41. Grabenbauer GG, Holger G. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:655–664. doi: 10.1016/j.bpg.2016.06.001
42. Marx W, Kiss N, McCarhy AL, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: a narrative review to inform dietetics practice. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(5):819–827. doi: 10.1016/j.jand.2015.10.020
43. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
44. Martin L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: data versus dogma. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(3):188–198. doi: 10/1097/MCO.0000000000000272
45. Simon I, Baldwin C, Kalea AZ. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):23–41. doi: 10.1002/jcsm12861
46. Chen H, Hu N, Chang P, et al. Modified Glasgow prognostic score might be a prognostic factor for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Panminerva Med*. 2017;59(4):302–307. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03236-5
47. Dolan RD, McMillan DC. The prevalence of cancer associated systemic inflammation: implications of prognostic studies using the Glasgow Prognostic Score. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;150:102962. doi: 10.1016/j.critevonc.2020.192962
48. Kubota T, Shoda K, Konishi H, et al. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(4):360–368. doi: 10/1002/ags3/12351

49. Deng HY, Hou L, Zha P, et al. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(5):728–735. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.026
50. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, et al. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;268(1):58–69. doi: 10.1097/SLA.0000000000002679
51. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al. Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2018;23(1):97–104. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0255
52. Wang JB, Xue Z, Lu J, et al. Effect of sarcopenia on short-and long outcomes in patients with gastric neuroendocrine neoplasms after radical gastrectomy: results from a large, two-institution series. *BMC Cancer*. 2020;20:1002. doi: 10.1186/s12885-020-07506-9
53. Kim EY, Lee HY, Kim KW, et al. Preoperative computed-tomography-determined sarcopenia and postoperative outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Scand J Surg*. 2018; 107(3):244–251. doi: 10.1177/1457496917748221
54. Su H, Ruan J, Chen T, et al. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcome in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2019;19:82. doi: 10.1186/s40644-019-0270-0
55. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(1):11–31. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60
56. Purcell SA, Elliot SA, Baracos VE, et al. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1230–1238. doi: 10.1038/ejcn.2016.96
57. 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
58. Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative nutritional support. Methodological recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. *Bulletin of intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2021;(4):7–20. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20
59. Leiderman IN, Yaroshetsky AI. On the question of the need for protein in patients of intensive care and intensive care units. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2018;(3):59–66. (In Russ).
60. Luft VM, Afonchikov VS, Dmitriev AV, et al. Guidelines for clinical nutrition. Saint Petersburg: Art-Express; 2016. 492 p. (In Russ).
61. Nikolenko AV, Leiderman IN, Nikolenko VV. Screening of key markers of protein and micronutrient metabolism in patients of intensive care units with acute pathology of abdominal organs. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2019;(4):81–87. (In Russ). doi: 10.21320/1818474X-2019-4-81-87
62. Da Silva JS, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(2):178–195. doi:10.1002/ncp.10474
63. Friedli N, Odermatt J, Reber E, et al. Refeeding-syndrome: update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):136–140. doi: 10.1097/MOG.0000000000000605
64. Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):397–404. doi: 10.1017/S0029665115002311
65. Lee JL, Leong LP, Lim SL. Nutritional intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):469–480. doi: 10.1007/s00520-015-2958-4
66. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr*. 2011;30(6):759–768. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.008
67. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. Whey protein, amino acids and vitamin D, supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(3):830–840. doi: 10.3945/ajcn.115.113357
68. D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R, et al. Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer. *Nutrients*. 2020;12(9):2751. doi: 10.3390/nu12092751
69. Vega OM, Abkenari S, Tong Z, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and lung cancer: nutrition or pharmacology? *Nutr Cancer*. 2021;73(4):541–561. doi: 10.1080/01635581.2020.1761408
70. Camargo CQ, Mocellin MC, Pastore Silva JA, et al. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2016;68(1): 70–76. doi: 10.1080/01635581.2016.1115097
71. Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomized trial. *Clin Nutr*. 2014;33(6):1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006
72. Van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(3):399–404. doi: 10.1038/ejcn.2011.214
73. Kanekiyo S, Takeda S, Lida M, et al. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Nutrition*. 2019;59:96–102. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.006
74. Kubota T, Shoda K, Koishi H, et al. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(4):360–368. doi: 10.1002/ags3.12351
75. Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, et al. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head, neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2015;34(5):810–817. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.002
76. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungvist O, et al. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg*. 2012;255(6):1060–1068. doi: 10.1097/SLA.0b013e318252edf8
77. Osland E, Hossain MB, Khan S, et al. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcome of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(1): 53–69. doi: 10.1177/0148607112474825

78. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC, et al. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292–298. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952

79. Kabata P, Jastrzebski T, Kakol M, et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition-

prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2015;23(2):365–370. doi: 10.1007/s00520-014-2363-4

80. Druml C, Ballmer PE, Druml W, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr.* 2016;35(3): 545–556. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.006

ОБ АВТОРЕ

Цветков Денис Сергеевич; к.м.н.;

адрес: Россия, 143003, Московская область,

Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 5;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1905-8627>;

eLibrary SPIN: 6085-6359; e-mail: tsvetkov75@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Denis S. Tsvetkov, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 5 Marshal Biryuzov str., Moscow region,

Odintsovo, 143003, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1905-8627>;

eLibrary SPIN: 6085-6359; e-mail: tsvetkov75@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Изучение микроэлементов и металлоферментов у больных острым панкреатитом

В.Г. Кочергин^{1, 2}, С.В. Свиридов¹, В.В. Субботин², М.С. Ветшева³¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На протяжении многих десятилетий острый панкреатит занимает третье место в структуре неотложных хирургических абдоминальных состояний, уступая только острому калькулёзному холециститу и острому аппендициту. При этом острый панкреатит прочно занимает первое место по летальности среди других острых хирургических состояний. Зачастую острый панкреатит протекает под «маской» проблематики гастроэнтерологического профиля.

В ранние сроки развития панкреатита зачастую формируются сложные электролитные и микроэлементные нарушения. Концепции диагностики, терапевтического и хирургического лечения острого панкреатита чётко сформулированы и отражены в многочисленных отечественных и международных монографиях и рекомендациях, в которых подчёркивается важная роль водно-электролитных нарушений, микробиоты, системного воспалительного ответа и цитокинового шторма как этиологических факторов развития и поддержания воспалительных и деструктивных процессов в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке. Сепсис, септический шок и полиорганная недостаточность являются ведущими причинами летальности больных инфицированным панкреонекротом.

Активно изучаются взаимосвязь и роль отдельных микроэлементов и металлоферментов в качестве этиологических факторов формирования острого панкреатита, прогностических биохимических маркеров тяжести состояния пациентов и прогностических критериев летальности и выздоровления.

Ключевые слова: острый панкреатит; микроэлементы, цинк; медь; селен; глутатионпероксидаза; супероксиддисмутаза.

Как цитировать

Кочергин В.Г., Свиридов С.В., Субботин В.В., Ветшева М.С. Изучение микроэлементов и металлоферментов у больных острым панкреатитом // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 141–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Trace elements and metalloenzymes in patients with acute pancreatitis

Vladimir G. Kochergin^{1, 2}, Sergey V. Sviridov¹, Valerii V. Subbotin², Maria S. Vetsheva³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

For many decades, acute pancreatitis has occupied third place in the structure of emergency surgical abdominal conditions, second to acute calculous cholecystitis and acute appendicitis. Simultaneously, acute pancreatitis ranks first in mortality among other acute surgical conditions. Often acute pancreatitis occurs under the “mask” of gastroenterological problems.

Complex electrolyte and trace element disorders are often formed in the early stages of developing pancreatitis. The concepts of diagnosis and therapeutic and surgical treatment of acute pancreatitis are formulated and reflected in numerous domestic and international monographs and recommendations, which emphasize the important role of water-electrolyte disorders, microbiota, systemic inflammatory response, and cytokine storm as etiological factors in inflammatory development and maintenance and destructive pancreatic and parapancreatic cellular processes. Sepsis, septic shock, and multiple organ failure are the leading causes of mortality in patients with infected pancreatic necrosis.

Problems of the interrelation and role of individual trace elements and metalloenzymes as etiological factors in acute pancreatitis formation, prognostic biochemical markers of the severity of patients' condition, and prognostic criteria of mortality and recovery are actively studied.

Keywords: acute pancreatitis; trace elements; zinc; copper; selenium; glutathione peroxidase; superoxide dismutase.

To cite this article

Kochergin VG, Sviridov SV, Subbotin VV, Vetsheva MS. Trace elements and metalloenzymes in patients with acute pancreatitis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):141–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr99881>

Received: 31.01.2022

Accepted: 21.03.2022

Published: 29.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) является одной из самых распространённых патологий желудочно-кишечного тракта и считается важнейшей и актуальной проблемой современной медицины [1, 2]. В патогенезе ОП и его осложнений лежат многие факторы, роль которых определена, что необходимо учитывать на всех этапах лечения пациентов, начиная от момента госпитализации, непосредственного лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, профильных хирургических отделениях до момента выписки из стационара и последующей реабилитации в домашних условиях или амбулаторно-поликлиническом звене.

Последствия перенесённого ОП могут быть продолжительными по времени и определяться выраженностью системно-воспалительного ответа на момент заболевания. В случае отсутствия постнекротического повреждения поджелудочной железы, что является прогностически благоприятным фактором, возможно полное восстановление её структуры и функций [3].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Оценить степень заболеваемости населения ОП в структуре даже хорошо организованного здравоохранения не всегда просто. К сожалению, не для всех стран мира собраны и опубликованы статистические сведения по данной нозологии, однако во всех публикациях подчёркивается, что число пациентов с ОП продолжает только увеличиваться [4].

Эпидемиология ОП оценена в исследовании 2021 г., в котором объединены данные из 204 стран мира за период с 1990 по 2019 г. [5]. Так, если в 1990 г. было зафиксировано 1 727 789 (95% UI¹ 1 452 132–2 059 695) случаев ОП, то в 2019 г. их насчитывалось уже 2 814 972 (95% UI 2 414 361–3 293 591), т.е. рост заболеваемости составил 62,9%. Отмечено, что мужчины чаще заболевают ОП, чем женщины: 41,0 и 34,5 против 38,8 и 30,6 на 100 000 в 1990 и 2019 гг. соответственно.

На 2019 г. наибольшая распространённость заболеваемости ОП была зафиксирована в Индии (618 862), Китае (493 765) и США (228 699). Высокие показатели стандартизированной по возрасту заболеваемости (более 60 случаев на 100 000 населения) отмечены в России (82,0), Украине (77,0), Республике Молдова (71,3), Беларуси (69,7), Словакии (68,4), Литве (64,8), Эстонии (62,8) и Латвии (61,7).

Аналогично росту заболеваемости отмечается и рост смертности. В мире количество смертей от ОП выросло с 69 817 (95% UI 62 046–82 529) в 1990 г. до 115 053

(95% UI 104 304–128 173) в 2019 г., т.е. рост летальности составил 64,8% (95% UI 55,3–68,1). Однако стандартизированный по возрасту коэффициент смертности снизился с 1,7 на 100 000 (95% UI 1,5–2,0) в 1990 г. до 1,4 (95% UI 1,3–1,6) в 2019 г. Характерно, что у мужчин данный показатель также был выше, чем у женщин (2,2 и 1,3 против 1,9 и 1,0 на 100 000 в 1990 и 2019 гг. соответственно). В России зафиксировано самое высокое значение стандартизированной по возрасту смертности — 5,7 (95% UI 4,8–6,7) на 100 000. Высокие значения данного показателя были также выявлены в Казахстане (5,0) и на Украине (4,7) [5].

Как правило, ОП заболевают люди молодого и среднего возраста (около 70%), поэтому социально-экономическая значимость данного вопроса связана именно с развитием стойкой утраты трудоспособности [6].

Нельзя исключать и экономическую составляющую лечения пациентов с ОП. В качестве примера приведём данные США, где стоимость лечения одного пациента составляет порядка \$10 000, а в год затраты на лечение всех пациентов с ОП достигают почти \$2 млрд [7].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В настоящее время описано около 140 причин, которые могут привести к развитию ОП, из них наиболее частыми являются билиарный и алкогольный фактор. Число случаев ОП, связанных с алкоголизмом, возрастает и, по данным отдельных клиник, достигает до 60%. Следует учитывать также вероятность аутоиммунного генеза ОП и наличие генетически опосредованных факторов риска [8, 9].

Вне зависимости от этиологии, триггерные факторы вызывают нефизиологичную избыточную внутриклеточную стимуляцию, что приводит к активации трипсина в гранулах зимогена. В свою очередь это вызывает гибель ацинарных клеток, приводя к развитию локального и системно-воспалительного ответа [8, 10]. Таким образом, высвобождаемые в ответ на повреждение провоспалительные медиаторы (цитокины, вазоактивные вещества) вызывают активацию эндотелиальных клеток, что обуславливает спазмирование артериол, ишемию, увеличение проницаемости сосудистой стенки и развитие циркуляторного стаза [11]. Выраженное увеличение сосудистой проницаемости и связанная с этим капиллярная утечка приводят к потерям внутрисосудистой жидкости и, как следствие, гипотензии. Прогрессирующее увеличение количества выделяемых провоспалительных медиаторов, сопровождаемое повышением количества лейкоцитов и вовлечением в воспалительный процесс эндотелия, приводит к запуску коагуляционного каскада и развитию гиперкоагуляции. В результате этих процессов в микроваскулярном русле начинается процесс тромбообразования, что усиливает

¹ UI (uncertainty interval) — интервал неопределённости.

гипоксию и способствует развитию синдрома системно-воспалительного ответа [12].

Таким образом, в основе развития ОП лежит процесс «самопереваривания» собственной ткани железы, которое сопровождается увеличением размеров органа, развитием отёка, некроза и диффузного перипанкреатита [13, 14].

Мы целенаправленно акцентировали внимание читателей на роли системно-воспалительного ответа в формировании ОП и его органных и системных осложнениях, т.к. принципиально важную роль в этом играет уровень микроэлементов и металлоферментов, а динамика их изменений может служить не только маркером тяжести состояния, но и иметь прогностическое значение.

ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Согласно статистике, у 75–85% пациентов с ОП верифицируют острый отёчный панкреатит, который при проведении своевременной и адекватной терапии быстро излечим, а летальность не превышает 1%. Клиническая картина у больных может быть различной, а тяжесть состояния трактоваться как средней тяжести. Следует отметить, что уже при отёчном ОП наблюдаются изменения со стороны ряда показателей системно-воспалительного ответа (например, С-реактивного белка), гемодинамики, микроциркуляции, водно-электролитного баланса [15], а также ряда микроэлементов и металлоферментов.

У пациентов с деструктивными изменениями поджелудочной железы степень выраженности нарушений гомеостаза выше, и летальность составляет 15–20% [16].

Персистирующая органная недостаточность развивается практически у половины пациентов с панкреонекрозом и у 2/3 больных с присоединившейся инфекцией [16, 17]. Наибольшую проблему представляют больные с некротическим панкреатитом, который в структуре ОП составляет 15–20%, а летальность у данной категории больных повышается до 20–30% [18].

При распространённых формах инфицированного панкреонекроза и сепсисе летальность достигает критического уровня — 80–90%. Присоединение грибковой инфекции может развиваться вторично по отношению к бактериальной, и будет ассоциироваться с высокой смертностью у первично и вторично инфицированных пациентов с панкреонекрозом [19, 20].

Главной проблемой лечения ОП является своевременная диагностика и определение чёткой лечебной тактики [21]. Необходимо отметить, что значительный процент пациентов с ОП госпитализируется более чем через 24 ч от начала проявления клинической симптоматики, часто на фоне развёрнутой картины системно-воспалительного ответа или цитокинового шторма, когда дисбаланс электролитов и микроэлементов чрезвычайно вероятен и требует коррекции [22, 23].

При тяжёлом течении ОП наряду с дисбалансом микроэлементов выявляют снижение в плазме таких электролитов, как натрий, калий и магний [24–26].

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ ПО ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ШКАЛАМ И БИОХИМИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ

У больных ОП для оценки тяжести состояния и прогноза выживаемости наиболее часто применяются следующие прогностические шкалы [27]: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II — *шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II*); SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — *динамическая оценка органной недостаточности*); qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment — *упрощённая динамическая оценка органной недостаточности*).

Особую значимость играют исследования биохимических маркеров [28] — С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, пресепсина.

Важную диагностическую ценность приобретает исследование ферментов поджелудочной железы — альфа-амилазы; липазы; фосфолипазы-A2; карбоксистеразы; трипсина; химотрипсина; эластазы (панкреопетидаза E); рибонуклеазы; холестеролэластазы.

Вместе с тем поиск маркеров, способных оценить тяжесть и глубину биохимических нарушений гомеостаза при ОП, продолжается. Одним из таких направлений является изучение изменений уровней микроэлементов и металлоферментов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Напомним, что к микроэлементам относятся вещества, потребность в которых у взрослого человека составляет от 1 до 100 мг/сут, а их вес не превышает 0,01% от общей массы тела [29]. Выделяют также ультрамикроэлементы, потребность в которых не более 0,001% от общей массы тела [30].

Микроэлементы не синтезируются в организме человека, а поступают в него только извне — с пищей и водой, и составляют всего 5% рациона человека, но крайне важны для поддержания жизнедеятельности всех без исключения систем и органов человека [31].

Уровень микроэлементов в организме человека не является константой, а постоянно меняется, в том числе при развитии многих заболеваний. Чем более выражены системно-воспалительный ответ и травма тканей, тем с большей вероятностью следует ожидать изменения со стороны микроэлементов. В течение последних лет было выполнено большое число исследований,

в которых изучались физиологическая роль микроэлементов, металлоферментов и последствия отклонения от нормы при критических и urgentных заболеваниях, включая ОП [29].

На основании классификации Всемирной организации здравоохранения, микроэлементы подразделяются на следующие группы [30]:

- эссенциальные (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn);
- условно-эссенциальные (As, B, Br, F, Li, Ni, Si, V);
- потенциально токсичные (Ag, Au, Pt, Zr, Cs и пр.).

Кратко представим общую характеристику наиболее важных микроэлементов.

Медь (Cu). Потребность организма в меди составляет 1,7 мг/сут, максимально до 4,7 мг/сут, и меняется в зависимости от возраста и состояния организма [32]. Медь — кофермент целого ряда металлоэнзимов, включая церулоплазмин, который относится к классу оксидаз (участвует в окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} , и в этом состоянии железо может связываться с трансферрином плазмы крови), и является самым распространённым металлопротеином крови [33].

Медь входит в состав целого ряда металлоферментов, определяя их свойства [34, 35]:

- цитохрома-С-оксидазы (участвует в переносе электронов с цитохрома-С на кислород с образованием воды);
- Cu/Zn-супероксиддисмутазы (участвует в антиоксидантных реакциях);
- дофамин-монооксигеназы (участвует в синтезе нейротрансмиттеров);
- лизилоксидазы (участвует в формировании костной ткани);
- дофамин-бета-гидролазы (участвует в пигментации кожи);
- тирозиназы (участвует в образовании меланина).

На всасывание меди в желудочно-кишечном тракте влияет несколько факторов, которые либо повышают, либо снижают её биодоступность. Повышает эффективность всасывания меди её низкое поступление с пищей [36], а также высокое потребление с пищей белка [37]. После всасывания медь слабо связывается с альбумином плазмы, аминокислотами в крови и транспортируется в печень, где включается в состав медьсодержащего белка церулоплазмина, в составе которого переносится из печени в периферические ткани [33].

Экскреция меди осуществляется преимущественно с желчью, что необходимо учитывать у больных ОП и панкреонекрозом. Нормальный уровень меди в плазме крови — 0,64–1,56 мкг/мл, около 93% сывороточной меди находится в составе церулоплазмина (в норме 0,18–0,40 мкг/мл) [38].

Гипокупемия диагностируется при снижении содержания меди в сыворотке крови ниже 0,8 мкг/мл и встречается:

- при длительной назогастральной аспирации содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки;

- у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда;
- при сахарном диабете;
- состояниях, увеличивающих потребность в меди (у пожилых людей; при сильном и длительном стрессе; во время длительного парентерального питания без добавления микроэлементов; при выраженных физических и умственных нагрузках) [39].

Самая экстремальная форма дефицита меди — болезнь Менке, которая представляет собой генетическое заболевание в результате мутации в транспортном белке, который участвует во всасывании меди из кишечника [40].

Избыток меди в организме наблюдается при болезни Уилсона–Коновалова, когда нарушается включение меди в структуру церулоплазмина [41, 42], а также при отравлении медьсодержащими фунгицидами и др. [43].

Следует учитывать, что цинк конкурирует с медью при всасывании в желудочно-кишечный тракт, а дефицит цинка приводит к повышению концентрации меди в крови [39].

Цинк (Zn). В организме человека около 1,5–3 г цинка, 98% которого содержится в клетках и только 2% в плазме, из которых 90% связано с альбумином [44]. Суточная потребность в цинке составляет 9,5 мг для мужчин и 7 мг для женщин. Клинически значимо снижение концентрации цинка <7,7 ммоль/л.

Цинк входит в состав большого количества ферментов, а также выступает в качестве стабилизатора субклеточных структур клетки и мембран; участвует в процессах синтеза и деградации углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот [30]; играет важную роль в транскрипции и трансляции полинуклеотидных цепей [30, 45]; участвует в процессах клеточной пролиферации, дифференциации и метаболических процессах клеток [46]; необходим для нормального развития беременности, а также в процессе роста и развития ребёнка [47].

Всасывание цинка протекает в тонкой кишке и нарушается в присутствии фитатов и фитиновой кислоты, которые являются антиоксидантами. Помимо фитатов, всасывание нарушает клетчатка. Эти вещества связываются с цинком, а также с железом и кадмием, которые содержатся в пище [48].

Небольшой дефицит цинка встречается достаточно часто и может проявляться задержкой роста и подверженностью частым инфекционным заболеваниям [49]. Крайним случаем тяжёлого дефицита цинка является такое генетическое заболевание, как энтеропатический акродерматит — аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее из-за мутации в гене *SLC39A4* [50]. Данный ген кодирует трансмембранный белок, который является частью семейства ZIP-транспортёров (Zinc and Iron regulated transporter proteins), необходимых для реабсорбции цинка [51]. Этот белок экспрессируется в энтероцитах двенадцатиперстной и тощей кишки [52]. Дефицит цинка часто встречается у пациентов с диареей, травмой,

ожогами, алкоголизмом, инфекционными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, хирургическим стрессом и др. [53]. Напротив, избыточное поступление цинка в организм и острая интоксикация цинка ассоциируются с неспецифическими гастроинтестинальными симптомами, такими как боль в животе, тошнота и рвота [54]. Длительное поступление высоких доз цинка с пищей приводит к тому, что цинк начинает вмешиваться в метаболизм других микроэлементов, например в абсорбцию меди [55].

Селен (Se). Селен является незаменимым микроэлементом для организма человека. Входя в состав глутатионпероксидазы (ГП), селен участвует в регуляции функций иммунной системы, щитовидной железы и репродуктивной системы. В свою очередь ГП служит антиоксидантным ферментом [56]. Адекватное поступление селена, а также нормальная экспрессия селенопротеинов обеспечивают защиту организма от процессов свободнорадикального окисления [57].

В сутки в организм должно поступать 20–70 мкг селена [58]. В плазме крови нормальным считается содержание селена в объёме 130–150 мкг/л. В составе пищи селен присутствует преимущественно в форме селенометионина и селеноцистеина. Из пищи абсорбируется до 80% содержащегося там селена [59]. Селен в форме селеноцистеина встраивается в структуру селенопротеинов [60].

Самым изученным является фермент ГП, который играет важную роль в защите клеточных мембран от их повреждения свободными радикалами [61]. В организме человека селен содержится в печени, почках, поджелудочной и щитовидной железе, скелетных мышцах и миокарде. Его содержание снижается с возрастом, а также в случаях курения, воспалительных процессов и некоторых онкологических заболеваний [62].

Снижение концентрации селена приводит к нарушениям в системах врождённого и приобретённого иммунитета [63], повышенной подверженности вирусным инфекциям, риску развития аутоиммунных реакций [64]. Дефицит селена ассоциируется с развитием системных заболеваний соединительной ткани, таких как склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно и др. [65].

РОЛЬ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Cu/Zn-содержащая супероксиддисмутаза (superoxide dismutase, SOD; Cu/Zn-SOD) нейтрализует активные свободные радикалы, катализируя процесс расщепления супероксид-аниона до молекулярного кислорода и пероксида [66]. Выявлены три варианта супероксиддисмутазы — митохондриальная марганецсодержащая, цитозольная и высокомолекулярная экстраклеточная [67]. Медь и цинк входят в каталитический центр Cu/Zn-SOD,

при этом медь участвует в окислительно-восстановительных реакциях, а цинк играет роль структурного элемента [68]. Антиоксидантные свойства Cu/Zn-SOD крайне важны для организма, так как защищают биологические структуры от неконтролируемого воздействия кислородсодержащих радикалов [69].

Активность Cu/Zn-SOD значительно повышается в сыроворотке крови пациентов с острым и хроническим панкреатитом [70]. Активность Cu/Zn-SOD может влиять на уровень ионов цинка и меди, которые участвуют в поддержании стабильности субъединиц фермента и нейтрализации супероксиданион-радикала. Активность Cu/Zn-SOD зависит также от цинка и меди, в метаболизме которых участвует металлотионеин [71, 72], который при остром и хроническом панкреатите в процессе апоптоза участвует в гибели ацинарных клеток поджелудочной железы [73], а чрезмерная экспрессия SOD подавляет процесс апоптоза *in vitro* и *in vivo* [73].

Металлотионеин (MT) представляет собой богатый цистеином низкомолекулярный белок с молекулярным весом 6–7 кДа, который способен в физиологических условиях связываться с цинком и медью [74]. Многочисленные исследования подтвердили наличие MT в тканях, вовлечённых в процесс воспаления [75]. Внутриклеточный пул данного белка может выполнять целый ряд функций: он служит резервуаром металлов в организме; нейтрализует активные формы кислорода, азота, свободные радикалы; служит антагонистом токсичных металлов и органических молекул; регулирует активность факторов транскрипции [75]. MT синтезируется в ответ на развитие оксидативного стресса, воздействие тяжёлых металлов, глюкокортикоидов и цитокинов (например, интерлейкина-6). Усиление образования активных радикалов кислорода может вызывать двукратное увеличение концентрации MT при ОП [76]. Отмечено, что высокое содержание MT в поджелудочной железе является очень чувствительным показателем содержания цинка в организме [77]. Характерно, что ОП всегда проявляется максимальным повышением MT, что может быть вызвано действием интерлейкина-6, который является основным маркером воспалительного процесса и индуктором синтеза MT [76].

Глутатион (ГЛ) является антиоксидантом, а также кофактором для ГП и глутатион-S-трансферазы, вместе с которыми участвует в снижении количества пероксида водорода и других органических пероксидов, защищая клетки от окисления белковых SH-групп, нуклеиновых кислот и липидов [78]. Cu/Zn-SOD препятствует снижению уровня ГЛ и прогрессированию ОП [78]. Результаты публикаций свидетельствуют о том, что ухудшение течения ОП вызывает снижение уровня ГЛ в организме, что увеличивает летальность пациентов. Следует учитывать, что выраженное уменьшение содержания ГЛ коррелирует с увеличением количества продуктов перекисного окисления липидов [79]. Такое выраженное снижение уровня ГЛ

в начальной фазе развития ОП может быть результатом массивной атаки активных кислородных радикалов и активного участия ГЛ в ферментативной элиминации продуктов оксидативного стресса [80].

При ОП было выявлено также значительное повышение уровня активности ГП, которая участвует преимущественно в глутатионзависимой элиминации пероксида водорода. Вероятнее всего, снижение уровня ГЛ связано с повышением активности ГП, которая использует ГЛ в качестве субстрата. Имеется предположение, что система ГЛ и ГП, а также МТ играют роль в первичной линии защиты от свободных радикалов кислорода, а роль Cu/Zn-SOD, напротив, более выражена при развитии хронического панкреатита и при его обострениях [79, 80].

Селензависимая глутатионпероксидаза (Se-ГП) представляет собой фермент, который относится к ферментативным антиоксидантам. Данный фермент обеспечивает защиту от свободных радикалов кислорода. Различают четыре изоформы Se-ГП. В плазме крови присутствуют два белка, в состав которых входит селен — глутатионпероксидаза и селенопротеин-Р.

Основной функцией Se-ГП является их совместное действие с SOD и каталазой по защите клеточных структур от повреждающего действия активных форм кислорода. В результате этого взаимодействия снижается активность перекисного окисления липидов и уже существующих липидных супероксидов [81,82]. Активность ГП зависит от поступления и концентрации селена в организме: чем выше его содержание в плазме крови, тем выше активность ГП [68].

Отдельный интерес в патогенезе развития ОП отводится роли кишечной микрофлоры и её транслокации. Следует учитывать, что барьер слизистой оболочки кишечника играет важную роль в поддержании функции кишечника и предотвращении перемещения бактерий и токсинов в кровь из полости кишки. Неповреждённая интактная слизистая представляет собой прочный барьер между микробиомом кишечника, содержимым толстой кишки и системным кровотоком [83]. Кишечные бактерии являются основным источником инфекции при сепсисе, который развивается при воспалительных заболеваниях абдоминальных органов. Бактерии могут проникать через повреждённую слизистую оболочку и приводить к бактериальной транслокации [84]. Инфицированный деструктивный панкреатит развивается в результате повышения проницаемости кишечника и последующей бактериальной транслокации из желудочно-кишечного тракта [85–88]. Именно транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта служит основным источником системного инфицирования и может играть важную роль в патогенезе сепсиса у критически больных пациентов, в том числе с инфицированным панкреонекрозом [89]. *Escherichia coli* считается самой распространённой бактерией, которая ассоциируется с инфицированием при ОП [90].

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В предыдущих разделах были определены основные свойства микроэлементов в организме человека в норме и патологических состояниях. Развитие ОП всегда сопровождается дисбалансом микроэлементов, среди которых важную роль отводят изменению соотношений между отдельными микроэлементами. При заболеваниях поджелудочной железы наиболее изучена динамика соотношения медь/цинк (Cu/Zn ratio) [91]. Показано, что воспалительные процессы в поджелудочной железе сопровождаются изменениями в гомеостазе меди и цинка, которые манифестируют уменьшением концентрации цинка и увеличением концентрации меди.

Считается, что медь обладает прооксидантным действием, так как катализирует образование гидроксильных радикалов в реакциях Фентона [92–94]. Показано, что ионы меди связываются с сульфгидрильными группами в клетках и инактивируют действие некоторых ферментов, таких как ГП и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Выявлено также, что клеточное повреждение и апоптоз могут развиваться в ответ на накопление меди в организме [95]. В исследовании С. Fabris и соавт. [96] сообщается, что повышение концентрации меди в сыворотке крови пациентов с ОП приводило к увеличению значения соотношения Cu/Zn [97]. Самое выраженное повышение этого соотношения отмечалось у пациентов с обострением хронического панкреатита, и было менее выражено при хроническом панкреатите без обострения (сравнение проводилось с контрольной группой здоровых людей). Интересно, что концентрации цинка в сыворотке крови пациентов с ОП в данном исследовании были сравнимы с таковыми у участников контрольной группы [76]. При ОП снижение концентрации цинка может возникать из-за нарушений синтеза альбумина (является основным транспортным белком цинка), абсорбции, подвздошно-поджелудочной циркуляции, а также гипергликемии и избыточной экскреции этого элемента с мочой [98]. Ионы цинка и меди участвуют в поддержании стабильности супероксиддисмутазы, оба варианта которой (цитоплазматическая Cu/Zn-SOD и экстраклеточная Cu/Zn-SOD) содержат ионы цинка и меди в активном центре. Cu/Zn-SOD является незаменимым элементом антиоксидантной системы, которая участвует в элиминации активных форм кислорода [99]. В исследовании Н. Milnerowicz и соавт. [69] показано, что усиление активности Cu/Zn-SOD было максимально у пациентов с обострением хронического панкреатита; у пациентов с ОП уровень Cu/Zn-SOD был сравним с контрольной группой, однако у этих пациентов отмечалось выраженное повышение концентрации металлопротеина, что свидетельствует именно о его ключевой антиоксидантной роли [76].

Цинк представляет собой микроэлемент, который участвует в процессе передачи сигнала и в иммунном ответе организма [100]. Он содержится в цитоплазме и хранится в мембраносвязанных везикулах. Хотя время полужизни цинка составляет несколько недель, содержание цинка в плазме крови благодаря высвобождению из клеток может обновиться в течение 30 мин [101]. Цинк обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и поддерживает окислительно-восстановительный баланс в организме путём регулирования цинкзависимых ферментов, таких как SOD и матриксная супероксиддисмутаза [102]. Цинк действует как кофактор ферментов или как структурный компонент белков.

Дефицит цинка может приводить к неэффективному контролю патогенов и дисфункции кишечного барьера [103]. На животных моделях было показано, что введение цинка может снижать тяжесть течения сепсиса [96]. Экспериментально на животных моделях было установлено также, что цинк уменьшает проницаемость кишечника, бактериальную транслокацию, эндотоксемию и тяжесть некротизирующего панкреатита, может изменять микробиоту кишечника, уменьшать экспрессию интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α . Нарушение гомеостаза цинка у пациентов с ОП приводит к прогрессии воспалительного процесса [104]. Показано, что низкий уровень внутриклеточного цинка ассоциируется с процессами повреждения ДНК, окислительным стрессом, процессами антиоксидантной защиты и восстановлением структуры ДНК [105]. На данный момент накоплено достаточное количество доказательств, что цинк является антиоксидантом [106]. В исследованиях на крысах с некротизирующим панкреатитом показано, что цинк уменьшает окислительный стресс, участвует в поддержании слизистого барьера кишечника, уменьшает высвобождение цитокинов и проникновение бактерий в кровоток. Дефицит цинка ассоциируется также с усилением системного воспаления и повышением активности ядерного фактора κ B [107]. Применение цинка приводит к усилению противовоспалительных реакций, уменьшает проницаемость стенки кишечника, увеличивает длину ворсинок и количество ферментов щёточной каёмки кишечника [108]. Всё это приводит к уменьшению воспаления, что может играть роль в поддержании барьера кишечника и уменьшении тяжести течения некротизирующего панкреатита.

Цинк и медь являются незаменимыми минералами для биологических систем. Дефицит цинка и меди, так же как и их избыток, имеют серьёзные последствия для здоровья человека [109].

Что касается селена, то у пациентов с острым и хроническим панкреатитом диагностируются низкие уровни концентрации селена [110, 111]. Его дефицит снижает активность ГП при ОП [112]. Селен оказывает также иммуномодулирующее действие на функционирование иммунной

системы, обладает противовоспалительным и противовирусным действием [113].

Учитывая потенциально ключевую роль селена в регуляции повреждения ацинарных клеток, а также клиническую корреляцию между уменьшением содержания селена и тяжестью заболевания, был проведён ряд клинических исследований, в которых выявлено улучшение исхода заболевания у пациентов с ОП, которые получали терапию селеном [114, 115]. Отмечено, что антиоксидантная терапия у пациентов с ОП улучшает исход пациентов с системно-воспалительным ответом [116]. В экспериментальной модели ОП показано, что использование множественной антиоксидантной терапии модулирует поражение органов-мишеней в случае применения в самом начале развития заболевания, но не в отсроченном периоде [117].

В трёх контролируемых клинических исследованиях [118–120] на фоне применения комбинированной антиоксидантной терапии (селен, бета-каротин, витамин С, витамин Е и метионин) отмечалось снижение сроков госпитализации, уменьшение уровня боли, а также улучшение качества жизни, физического и социального функционирования пациентов. Концентрация антиоксидантов в сыворотке крови увеличивалась, а показатели перекисного окисления липидов, свободной радикальной активности и общей антиоксидантной способности улучшались. Однако нет данных, которые были бы получены в больших, адекватно спланированных клинических рандомизированных исследованиях, в которых оценивалась бы эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с ОП. Именно поэтому антиоксидантная терапия на данный момент не входит в клинические рекомендации. Более того, в отдельном исследовании было выявлено, что внутривенное введение антиоксидантов может негативно влиять на организм пациентов, вызывая органную дисфункцию двух и более органов [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль микроэлементов при развитии ОП чётко не определена, но активно ведутся работы по идентификации взаимосвязи между патологическим процессом в брюшной полости и дисбалансом отдельных микроэлементов и их соотношений, изучаются и оцениваются металлоферменты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли

и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Г. Кочергин — подбор материала, написание текста рукописи; С.В. Свиридов, В.В. Субботин, М.С. Ветшева — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143, N 5. P. 1179–1187.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
2. Heckler M., Hackert T., Hu K., et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment // *Langenbecks Arch Surg*. 2021. Vol. 406, N 3. P. 521–535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6
3. Sinouque P., Laleman W., Wilmer A. Advances in acute pancreatitis // *Curr Opin Crit Care*. 2021. Vol. 27, N 2. P. 193–200. doi: 10.1097/MCC.0000000000000806
4. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 16, N 3. P. 175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
5. Li C.L., Jiang M., Pan C.Q., et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories // *BMC Gastroenterology*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2
6. Агапов К.В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012. 53 p.
7. Fagenholz P.J., del Castillo C.F., Harris N.S., et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States // *Pancreas*. 2007. Vol. 35, N 4. P. 302–307. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180cac24b
8. Gryshchenko O., Gerasimenko J.V., Peng S., et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology // *J Physiol*. 2018. Vol. 596, N 14. P. 2663–2678. doi: 10.1113/JP275395
9. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, N 6. P. 1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
10. Pallagi P., Madácsy T., Varga Á., Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 11. P. 4005. doi: 10.3390/ijms21114005
11. Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Быстрова Н.А., Локтионова А.В. Функционально-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при экспериментальном остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 1. С. 30.
12. Gardner J.D., Calkins B.J., Garrison G.E. ECG diagnosis: The effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram // *Perm J*. 2014. Vol. 18, N 1. P. 119–120. doi: 10.7812/TPP/13-025
13. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Шабрин А.В. Эндоскопическое транспиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы // *Хирургия*. 2017. № 2. P. 32–44. doi: 10.17116/hirurgia2017232-44
14. Otsuki M., Takeda K., Matsuno S. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, N 35. P. 5798–5805. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5798
15. Raraty G.T., Connor S., Criddle D.N., et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies // *Curr Gastroenterol Rep*. 2004. Vol. 6, N 2. P. 99–103. doi: 10.1007/s11894-004-0035-0
16. Van Dijk S.M., Hallensleben N.D., van Santvoort H.C., et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials // *Gut*. 2017. Vol. 66, N 11. P. 2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
17. Gomatos I.P., Halloran C.M., Ghaneh P., et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis // *Ann Surg*. 2016. Vol. 263, N 5, P. 992–1001. doi: 10.1097/SLA.0000000000001407
18. Connor S., Alexakis N., Neal T. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis // *Dig Surg*. 2004. Vol. 21, N 4. P. 297–304. doi: 10.1159/000080884
19. Werge M., Novovic S., Schmidt P.N., Gluud L.L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Pancreatol*. 2016. Vol. 16, N 5. P. 698–707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004
20. Мерзликин Н.В., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., и др. Панкреатит. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 528 с.
21. Калиев А.А. Анализ летальных исходов больных с деструктивными формами острого панкреатита // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. N 5. С. 308.
22. Шабунин А.В. Панкреонекроз. Диагностика и лечение, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 96 с.
23. Lee J.W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients // *Electrolyte Blood Press*. 2010. Vol. 8, N 2. P. 72–81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72-81.
24. Kumar A.H., Griwan M.S. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta classification // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018. Vol. 2, N 6. P. 127–131. doi: 10.1093/gastro/gox029
25. Gomatos I.P., Xiaodong X., Ghaneh P., et al. Prognostic markers in acute pancreatitis // *Expert Rev Mol Diagn*. 2014. Vol. 3, N 14. P. 333–346. doi: 10.1586/14737159.2014.897608
26. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO; 1996. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>. Дата обращения: 15.02.2021.
27. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) — An Update // *Int J Prev Med*. 2020. N 11. P. 2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_48_19

28. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В. Острый панкреатит как клиничко-иммунологическая проблема // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. 2013. Т. 17, № 11. С. 3–8.
29. Chan W.Y., Rennert O.M. The role of copper in iron metabolism // *Ann Clin Lab Sci*. 1980. Vol. 10, N 4. P. 338–344.
30. Danks D.M. Copper deficiency in humans // *Annu Rev Nutr*. 1988. N 8, P. 235–257. doi: 10.1146/annurev.nu.08.070188.001315
31. Sandstead H.H. Copper bioavailability and requirements // *Am J Clin Nutr*. 1982. Vol. 35, N 4. P. 809–814. doi: 10.1093/ajcn/35.4.809
32. Turnlund J.R. Copper nutriture, bioavailability, and the influence of dietary factors // *J Am Diet Assoc*. 1988. Vol. 3, N 88. P. 303–308.
33. Johnson M.A., Kays S. Copper: Its role in human nutrition // *Nutr Today*. 1990. Vol. 25, N 1. P. 6–14.
34. Хубутя М.Ш. Парентеральное и энтеральное питание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
35. Mercer J.F. The molecular basis of copper-transport diseases // *Trends Mol Med*. 2001. Vol. 2, N 7. P. 64–69. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01920-7
36. Aliasgharpour M. A review on copper, ceruloplasmin and Wilson's disease // *Int J Med Invest*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 344–347.
37. Сальникова Е.В. Цинк — эссенциальный микроэлемент // Вестник Оренбургского государственного университета. 2012. N 10. P. 170–172.
38. Zalewski P.D., Forbes I.J., Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death) // *Biochem Int*. 1991. Vol. 24, N 6. P. 1093–1101.
39. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // *Arch Biochem Biophys*. 2007. Vol. 463, N 2. P. 211–217. doi: 10.1016/j.abb.2007.02.033
40. Das R., Das M. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review // *Int J Nutr Metab*. 2012. Vol. 4, N 3. P. 45–50.
41. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption // *J Nutr*. 2000. Vol. 130, N 5 Suppl. P. 1378–1383. doi: 10.1093/jn/130.5.1378S
42. Tuomaa T.E. Adverse effects of zinc deficiency: A review from the literature // *J Orthomol Med*. 1995. Vol. 10, N 2. P. 149–164.
43. Kürty S., Dréno B., Béziau S., et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica // *Nat Genet*. 2002. Vol. 31, N 3. P. 239–240. doi: 10.1038/ng913
44. Kilic M., Taskesen M., Coskun T., et al. A Zinc sulphate-resistant acrodermatitis enteropathica patient with a novel mutation in SLC39A4 gene // *JIMD Rep*. 2012. N 2. P. 25–28. doi: 10.1007/8904_2011_38
45. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 1. P. 116–124. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015
46. Perafán-Riveros C., França L.F., Alves A.C., Sanches J.A. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature // *Pediatr Dermatol*. 2002. Vol. 19, N 5. P. 426–431. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00200.x
47. Turnlund J.R., Durkin N., Costa F., Margen S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men // *J Nutr*. 1986. Vol. 116, N 7. P. 1239–1247. doi: 10.1093/jn/116.7.1239
48. Yadrick M.K., Kenney M.A., Winterfeldt E.A. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females // *Am J Clin Nutr*. 1989. Vol. 49, N 1. P. 145–150. doi: 10.1093/ajcn/49.1.145
49. Rotruck J.T., Pope A.L., Ganther H.E., et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase // *Science*. 1973. Vol. 179, N 4073. P. 588–590. doi: 10.1126/science.179.4073.588
50. Gladyshev V.N., Martin Romero F.J., Ming X.X., et al. Molecular biology of selenium and its role in cancer, AIDS and other human diseases // *Recent Research Developments in Biochemistry*. 1999. Vol. 1. P. 145–167.
51. Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p.
52. Misra S., Kwong R.W., Niyogi S. Transport of selenium across the plasma membrane of primary hepatocytes and enterocytes of rainbow trout // *J Exp Biol*. 2012. Vol. 215, Pt 9. P. 1491–1501. doi: 10.1242/jeb.062307
53. Combs G.F. Biomarkers of selenium status // *Nutrients*. 2015. Vol. 4, N 7. P. 2209–2236. doi: 10.3390/nu7042209
54. Hatfield D.L., Tsuji P.A., Carlson B.A., Gladyshev V.N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development // *Trends Biochem Sci*. 2014. Vol. 3, N 39, P. 112–120. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007
55. Yang W., Diamond A.M. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome // *Biomark Res*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 15. doi: 10.1186/2050-7771-1-15
56. Verma S., Hoffmann F.W., Kumar M., et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses // *J Immunol*. 2011. Vol. 186, N 4. P. 2127–2137. doi: 10.4049/jimmunol.1002878
57. Bellinger F.P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease // *Biochem J*. 2009. Vol. 422, N 1. P. 11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
58. Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid Redox Signal*. 2012. Vol. 16, N 7. P. 705–743. doi: 10.1089/ars.2011.4145
59. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein) // *J Biol Chem*. 1969. Vol. 244, N 22. P. 6049–6055.
60. Marklund S.L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight // *Proc Natl Acad Sci*. 1982. Vol. 79, N 24, P. 7634–7638. doi: 10.1073/pnas.79.24.7634
61. Rügauer M., Neugebauer R.J., Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status // *J Trace Elem Med Biol*. 2001. N 15, P. 73–78. doi: 10.1016/S0946-672X(01)80046-8
62. Bannister J.V., Bannister W.H., Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase // *CRC Crit Rev Biochem*. 1987. Vol. 22, N 2. P. 111–180. doi: 10.3109/10409238709083738
63. Shahedi K., Pandol S.J., Hu R. Oxidative stress and alcoholic pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 335–342.
64. Milnerowicz H., Ściskalska M., Dul M. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke // *J Trace Elem Med Biol*. 2015. N 29. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008
65. Coyle P., Philcox J.C., Carey L.C., Rofe A.M. Metallothionein: the multipurpose protein // *Cell Mol Life Sci*. 2002. Vol. 59, N 4. P. 627–647. doi: 10.1007/s00018-002-8454-2

66. Manna S.K., Zhang H.J., Yan T. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1 // *J Biol Chem*. 1998. Vol. 273, N 21. P. 13245–13254. doi: 10.1074/jbc.273.21.13245
67. Andrews G.K. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions // *Biochem Pharmacol*. 2000. Vol. 59, N 1. P. 95–105. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00301-9
68. Lynes M.A., Zaffuto K., Unfricht D.W. The physiological roles of extracellular metallothionein // *Exp Biol Med*. 2006. Vol. 231, N 9. P. 1548–1554. doi: 10.1177/153537020623100915
69. Milnerowicz H., Jabłonowska M., Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis // *Pancreas*. 2009. Vol. 38, N 6. P. 681–688. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1
70. Dalton T., Fu K., Palmiter R.D., Andrews G.K. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency // *J Nutr*. 1996. Vol. 126, N 4. P. 825–833. doi: 10.1093/jn/126.4.825
71. Czako L., Takács T., Varga I.S., et al. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis // *Int J Pancreatol*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 209–216. doi: 10.1385/IJGC.27.3.209
72. Milnerowicz H., Bukowski R., Jabłonowska M. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis // *Mediators Inflamm*. 2014. Vol. 2014. P. 376518. doi: 10.1155/2014/376518
73. Luthen R., Grendell J.H., Niederau C., Häussinger D. Trypsinogen activation and glutathione content are linked to pancreatic injury in models of biliary acute pancreatitis // *Int J Pancreatol*. 1998. Vol. 24, N 3. P. 193–202. doi: 10.1007/BF02788422
74. Hausmann D.H., Porstmann T., Weber I., et al. Cu/Zn-SOD in human pancreatic tissue and pancreatic juice // *Int J Pancreatol*. 1997. Vol. 22, N 3. P. 207–213. doi: 10.1007/BF02788386
75. Galloway P., McMillan D.C., Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status // *Ann Clin Biochem*. 2000. Vol. 37, Pt 3. P. 289–297. doi: 10.1258/0004563001899429
76. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M. Microbial translocation in chronic liver diseases // *Int J Microbiol*. 2012. Vol. 2012. P. 694629. doi: 10.1155/2012/694629
77. Li Q., Zhang Q., Wang C., et al. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo // *J Pathol*. 2009. Vol. 218, N 2. P. 210–221. doi: 10.1002/path.2525
78. Jha R.K., Yong M.Q., Chen S.H. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis // *Med Sci Monit*. 2009. Vol. 14, N 1. P. BR14–19.
79. Gencay C., Kilicoglu S.S., Kismet K. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice // *World J Gastroenterol*. 2008. Vol. 14, N 21. P. 3410–3515. doi: 10.3748/wjg.14.3410
80. Chin K.F., Kallam R., O'Boyle C., MacFie J. Bacterial translocation may influence long-term survival in colorectal cancer patients // *Dis Colon Rectum*. 2006. Vol. 50, N 3. P. 323–330. doi: 10.1007/s10350-006-0827-4
81. MacFie J., Reddy B.S., Gatt M. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *Br J Surg*. 2006. Vol. 93, N 1. P. 87–93. doi: 10.1002/bjs.5184
82. Morrison C.P., Teague B.D., Court F.G., et al. Experimental studies of serum cytokine concentration following pancreatic electrolytic ablation // *Med Sci Monit*. 2003. Vol. 9, N 1. P. 43–46.
83. Noor M.T., Radhakrishna Y., Kochhar R. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis // *JOP*. 2011. Vol. 12, N 1. P. 19–25.
84. Quilliot D., Dousset B., Guerci B., et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2001. Vol. 22, N 3. P. 299–306. doi: 10.1097/00006676-200104000-00012
85. Akdas S., Turan B., Durak A. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and inflammatory markers // *Biol Trace Elem Res*. 2020. Vol. 198, N 1. P. 16–24. doi: 10.1007/s12011-020-02046-6
86. Prasad A.S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elements Med Biol*. 2014. Vol. 28, N 4. P. 357–363. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002
87. Soussi A., Gargouri M., El Feki A. Effects of co-exposure to lead and zinc on redox status, kidney variables, and histopathology in adult albino rats // *Toxicol Ind Health*. 2018. Vol. 34, N 7. P. 469–480. doi: 10.1177/0748233718770293
88. Zhong W., Li Q., Sun Q. Preventing gut Leakiness and endotoxemia contributes to the protective effect of zinc on alcohol induced steatohepatitis in rats // *J Nutr*. 2015. Vol. 145, N 12. P. 2690–2698. doi: 10.3945/jn.115.216093
89. Wessels I., Cousins R.J. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015. Vol. 309, N 9. P. 768–778. doi: 10.1152/ajpgi.00179.2015
90. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, N 5. P. 600–607. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600
91. Russo A.J. Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, post zinc and anti-oxidant therapy // *Nutrition Metab Insights*. 2011. N 4. P. 19–27. doi: 10.4137/NMI.S6760
92. Kuklinski B., Buchner M., Müller T., Schweder R. Anti-oxidant therapy of pancreatitis: an 18 month interim evaluation (In German) // *Z Gesamte Inn Med*. 1992. Vol. 47, N 6. P. 239–245.
93. Kuklinski B., Zimmermann T., Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy (In German) // *Med Klin*. 1995. N 90, Suppl 1. P. 136–141.
94. Angstwurm M.W., Schottdorf J., Schopohl J., Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome // *Crit Care Med*. 1999. Vol. 27, N 9. P. 1807–1813. doi: 10.1097/00003246-199909000-00017
95. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18, N 39. P. 5533–5541. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5533
96. Fabris C., Farini R., del Favero G., et al. Copper, zinc and copper/zinc ratio in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Clin Biochem*. 1985. Vol. 18, N 6. P. 373–375. doi: 10.1016/s0009-9120(85)80078-3
97. Kirk G.R., White J.S., McKie L., et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis // *J Gastrointest Surg*. 2006. Vol. 10, N 4. P. 499–503. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.035

98. Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, N 1. P. 149–159.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.028
99. Uden S., Schofield D., Miller P.F., et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 1992. Vol. 6, N 2. P. 229–240. doi: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x
100. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc // *J Nutr*. 2000. Vol. 130, N 5S Suppl. P. 1447–1454. doi: 10.1093/jn/130.5.1447S
101. Bao S., Liu M.J., Lee B. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB // *Am J Physiol Lung Cell Mole Physiol*. 2010. Vol. 298, N 6. P. 744–754. doi: 10.1152/ajplung.00368.2009
102. Queiroz C.A., Fonseca S.G., Frota P.B. Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats // *Bmc Gastroenterology*. 2014. N 14. P. 136. doi: 10.1186/1471-230X-14-136
103. Cai L., Li X.K., Song Y., Cherian M.G. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper // *Curr Med Chem*. 2005. Vol. 23, N 12. P. 2753–2763. doi: 10.2174/092986705774462950
104. Saravu K., Jose J., Bhat M.N., Jimmy B. Acute ingestion of copper sulphate: a review on its clinical manifestations and management // *IJCCM*. 2007. Vol. 11, N 2. P. 74–80. doi: 10.4103/0972-5229.33389
105. Kashiwagi M., Akimoto H., Goto J., Aoki T. Analysis of zinc and other elements in rat pancreas, with studies in acute pancreatitis // *J Gastroenterol*. 1995. Vol. 30, N 1. P. 84–89. doi: 10.1007/BF01211380
106. Bowrey D.J., Morris-Stiff G.J., Puntis M.C. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy // *HPB Surg*. 1999. Vol. 11, N 4. P. 207–215. doi: 10.1155/1999/97140
107. Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis // *Gut*. 2007. Vol. 56, N 10. P. 1439–1444. doi: 10.1136/gut.2006.115873
108. Ciesielska-Szuster A., Daniluk J., Kandefer-Szerszeń M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis // *Pancreas*. 2001. Vol. 22, N 3. P. 261–266. doi: 10.1097/00006676-200104000-00006
109. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9225. P. 233–241. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9
110. Dixit A., Dawra R., Saluja A. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25
111. Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications // *Biomed Pharmacother*. 2005. Vol. 59, N 7. P. 365–373. doi: 10.1016/j.biopha.2005.07.002
112. Dziurkowska-Marek A., Marek T.A., Nowak A. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis // *Pancreatol*. 2002. Vol. 4, N 3-4. P. 215–222. doi: 10.1159/000078432
113. Lerch M.M., Zenker M., Turi S., Mayerle J. Developmental and metabolic disorders on the pancreas // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006. Vol. 35, N 2. P. 219–241. doi: 10.1016/j.ecl.2006.02.004
114. Rau B., Poch B., Gansauge F., et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis // *Ann Surg*. 2000. Vol. 231, N 3. P. 352–360. doi: 10.1097/0000658-200003000-00008
115. Curran F., Sattar N., Talwar D., et al. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis // *Br J Surg*. 2000. Vol. 87, N 3. P. 301–305. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01375.x
116. Arrigo A.P., Kretz-Remy C. Regulation of mammalian gene expression by free radicals *Molecular biology of free radicals in human diseases*. London: Oica International London, 1989. P. 183–223.
117. Storck L.J., Imoberdorf R., Ballmer P.E. Nutrition in gastrointestinal disease: liver, pancreatic, and inflammatory bowel disease // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 8. P. 1098–1103. doi: 10.3390/jcm8081098
118. Mayer J., Rau B., Gansauge F., Beger H.G. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications // *Gut*. 2000. Vol. 47, N 4. P. 546–552. doi: 10.1136/gut.47.4.546
119. Park B.K., Chung J.B., Lee J.H., et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2003. Vol. 9, N 10. P. 2266–2269. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2266
120. Kao Y.J., Starnes W.L., Behal F.J. Human kidney alanine // *Biochemistry*. 1978. Vol. 17, N 15. P. 2990–2994. doi: 10.1021/bi00608a008

REFERENCES

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–1187.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
2. Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):521–535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6
3. Sinonquel P, Laleman W, Wilmer A. Advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):193–200. doi: 10.1097/MCC.000000000000080
4. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
5. Li CL, Jiang M, Pan CQ, et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2
6. Agapov KV. Diagnosis and treatment of pancreatic necrosis. Economic justification of rational surgical tactics [abstract dissertation]. Moscow; 2012. 53 p. (In Russ).
7. Fagenholz PJ, del Castillo CF, Harris NS, et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 2007;35(4):302–307. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180cac24b
8. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Peng S, et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology. *J Physiol*. 2018;596(14):2663–2678. doi: 10.1113/JP275395

9. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
10. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005
11. Bushmina ON, Dolgareva SA, Bystrova NA, Loktionova AV. Functional and metabolic activity of polymorphonuclear leukocytes of peripheral blood in experimental acute pancreatitis on the background of alcohol intoxication. *Modern Problems Sci Education*. 2017;(1):30. (In Russ).
12. Gardner JD, Calkins BJ, Garrison GE. ECG diagnosis: The effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram. *Perm J*. 2014;18(1):119–120. doi: 10.7812/TPP/13-025
13. Budzinsky SA, Shapovalyants SG, Fedorov ED, Shabrin AV. Endoscopic transpapillary pancreatic stenting in the treatment of pancreatic fistulas. *Surgery*. 2017;(2):32–44. (In Russ). doi: 10.17116/hirurgia2017232-44
14. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5798–5805. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5798
15. Raraty GT, Connor S, Criddle DN, et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):99–103. doi: 10.1007/s11894-004-0035-0
16. Van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66(11):2024–2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595
17. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 2016;263(5):992–1001. doi: 10.1097/SLA.0000000000001407
18. Connor S, Alexakis N, Neal T. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig Surg*. 2004;21(4):297–304. doi: 10.1159/000080884
19. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(5):698–707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004
20. Merzlikin NV, Brazhnikova NA, Tskhai VF, et al. Pancreatitis. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 528 p. (In Russ).
21. Kaliev AA. Analysis of fatal outcomes of patients with destructive forms of acute pancreatitis. *Modern Problems Sci Education*. 2013;(5):308. (In Russ).
22. Shabunin AV. Pancreatic necrosis. Diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 96 p. (In Russ).
23. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8(2):72–81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72
24. Kumar AH, Griwan MS. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;2(6):127–131. doi: 10.1093/gastro/gox029
25. Gomatos IP, Xiaodong X, Ghaneh P, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;3(14):333–346. doi: 10.1586/14737159.2014.897608
26. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO; 1996. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>. Date of application: 15.02.2021.
27. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) — An Update. *Int J Prev Med*. 2020;11:2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_48_19
28. Loktionov AL, Konoplya AI, Evstigneeva IV. Acute pancreatitis as a clinical and immunological problem. *Physiology Pathology Immune System. Immunopharmacogenetics*. 2013;17(11):3–8. (In Russ).
29. Chan WY, Rennert OM. The role of copper in iron metabolism. *Ann Clin Lab Sci*. 1980;10(4):338–344.
30. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutr*. 1988;8:235–257. doi: 10.1146/annurev.nu.08.070188.001315
31. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(4):809–814. doi: 10.1093/ajcn/35.4.809
32. Turnlund JR. Copper nutriture, bioavailability, and the influence of dietary factors. *J Am Diet Assoc*. 1988;3(88):303–308.
33. Johnson MA, Kays S. Copper: Its role in human nutrition. *Nutr Today*. 1990;25(1):6–14.
34. Hubutia MS. Parenteral and enteral nutrition. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 800 p. (In Russ).
35. Mercer JF. The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol Med*. 2001;7(2):64–69. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01920-7
36. Aliasgharpour M. A review on copper, ceruloplasmin and Wilson's disease. *Int J Med Invest*. 2015;4(4):344–347.
37. Salnikova EV. Zinc is an essential trace element. *Bulletin Orenburg State University*. 2012;(10):170–172. (In Russ).
38. Zalewski PD, Forbes IJ, Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death). *Biochem Int*. 1991;24(6):1093–1101.
39. Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):211–217. doi: 10.1016/j.abb.2007.02.033
40. Das R, Das M. Need of education and awareness towards zinc supplementation: A review. *Int J Nutr Metab*. 2012;4(3):45–50.
41. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1378–1383. doi: 10.1093/jn/130.5.1378S
42. Tuomaa TE. Adverse effects of zinc deficiency: A review from the literature. *J Orthomol Med*. 1995;10(2):149–164.
43. Küry S, Dréno B, Bézieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*. 2002;31(3):239–240. doi: 10.1038/ng913
44. Kilic M, Taskesen M, Coskun T, et al. A zinc sulphate-resistant acrodermatitis enteropathica patient with a novel mutation in SLC39A4 gene. *JIMD Rep*. 2012;2:25–28. doi: 10.1007/8904_2011_3852
45. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):116–124. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015
46. Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC, Sanches JA. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(5):426–431. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00200.x
47. Turnlund JR, Durkin N, Costa F, Margen S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr*. 1986;116(7):1239–1247. doi: 10.1093/jn/116.7.1239
48. Yadrack MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(1):145–150. doi: 10.1093/ajcn/49.1.145

49. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 1973;179(4073):588–590. doi: 10.1126/science.179.4073.588
50. Gladyshev VN, Martin Romero FJ, Ming XX, et al. Molecular biology of selenium and its role in cancer, AIDS and other human diseases. *Recent Research Developments in Biochemistry*. 1999;1:145–167.
51. Skalnaya MG, Skalny AV. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2018. 224 p.
52. Misra S, Kwong RW, Niyogi S. Transport of selenium across the plasma membrane of primary hepatocytes and enterocytes of rainbow trout. *J Exp Biol*. 2012;215(9):1491–1501. doi: 10.1242/jeb.062307
53. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients*. 2015;4(7):2209–2236. doi: 10.3390/nu7042209
54. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci*. 2014;39(3):112–120. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007
55. Yang W, Diamond AM. Selenium-binding protein 1 as a tumor suppressor and a prognostic indicator of clinical outcome. *Biomark Res*. 2013;1(1):15. doi: 10.1186/2050-7771-1-15
56. Verma S, Hoffmann FW, Kumar M, et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *J Immunol*. 2011;186(4):2127–2137. doi: 10.4049/jimmunol.1002878
57. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J*. 2009;422(1):11–22. doi: 10.1042/BJ20090219
58. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705–743. doi: 10.1089/ars.2011.4145
59. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244(22):6049–6055.
60. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79(24):7634–7638. doi: 10.1073/pnas.79.24.7634
61. Rügauer M, Neugebauer RJ, Plecko T. The relation between selenium, zinc and copper concentration and the trace element dependent antioxidative status. *J Trace Elem Med Biol*. 2001;15:73–78. doi: 10.1016/S0946-672X(01)80046-8
62. Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G. Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem*. 1982;22(2):111–180. doi: 10.3109/10409238709083738
63. Shahedi K, Pandol SJ, Hu R. Oxidative stress and alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2013;2(1):335–342.
64. Milnerowicz H, Ścisłalska M, Dul M. Pro-inflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:1–10. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.04.008
65. Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59(4):627–647. doi: 10.1007/s00018-002-8454-2
66. Manna SK, Zhang HJ, Yan T. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1. *J Biol Chem*. 1998;273(21):13245–13254. doi: 10.1074/jbc.273.21.13245
67. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):95–105. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00301-9
68. Lynes MA, Zaffuto K, Unfricht DW. The physiological roles of extracellular metallothionein. *Exp Biol Med*. 2006;231(9):1548–1554. doi: 10.1177/153537020623100915
69. Milnerowicz H, Jabłonowska M, Bizoń A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38(6):681–688. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a53d1
70. Dalton T, Fu K, Palmiter RD, Andrews GK. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency. *J Nutr*. 1996;126(4):825–833. doi: 10.1093/jn/126.4.825
71. Czako L, Takács T, Varga IS, et al. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;27(3):209–216. doi: 10.1385/IJGC.27.3:209
72. Milnerowicz H, Bukowski R, Jabłonowska M. The antioxidant profiles, lysosomal and membrane enzymes activity in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:376518. doi: 10.1155/2014/376518
73. Luthen R, Grendell JH, Niederau C, Häussinger D. Trypsinogen activation and glutathione content are linked to pancreatic injury in models of biliary acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1998;24(3):193–202. doi: 10.1007/BF02788422
74. Hausmann DH, Porstmann T, Weber I, et al. Cu/Zn-SOD in human pancreatic tissue and pancreatic juice. *Int J Pancreatol*. 1997;22(3):207–213. doi: 10.1007/BF02788386
75. Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(3):289–297. doi: 10.1258/0004563001899429
76. Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol*. 2012;2012:694629. doi: 10.1155/2012/694629
77. Li Q, Zhang Q, Wang C, et al. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J Pathol*. 2009;218(2):210–221. doi: 10.1002/path.2525
78. Jha RK, Yong MQ, Chen SH. The protective effect of resveratrol on the intestinal mucosal barrier in rats with severe acute pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2009;14(1):BR14–19.
79. Gencay C, Kilicoglu SS, Kismet K. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3410–3515. doi: 10.3748/wjg.14.3410
80. Chin KF, Kallam R, O'Boyle C, MacFie J. Bacterial translocation may influence long-term survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2006;50(3):323–330. doi: 10.1007/s10350-006-0827-4
81. MacFie J, Reddy BS, Gatt M. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg*. 2006;93(1):87–93. doi: 10.1002/bjs.5184
82. Morrison CP, Teague BD, Court FG, et al. Experimental studies of serum cytokine concentration following pancreatic electrolytic ablation. *Med Sci Monit*. 2003;9(1):43–46.
83. Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. *JOP*. 2011;12(1):19–25.
84. Quilliot D, Dousset B, Guerci B, et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2001;22(3):299–306. doi: 10.1097/00006676-200104000-00012
85. Akdas S, Turan B, Durak A. The relationship between metabolic syndrome development and tissue trace elements status and

- inflammatory markers. *Biol Trace Elem Res*. 2020;198(1):16–24. doi: 10.1007/s12011-020-02046-6
86. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elements Med Biol*. 2014;28(4):357–363. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002
87. Soussi A, Gargouri M, El Feki A. Effects of co-exposure to lead and zinc on redox status, kidney variables, and histopathology in adult albino rats. *Toxicol Ind Health*. 2018;34(7):469–480. doi: 10.1177/0748233718770293
88. Zhong W, Li Q, Sun Q. Preventing gut Leakiness and endotoxemia contributes to the protective effect of zinc on alcohol induced steatohepatitis in rats. *J Nutr*. 2015; 145(12):2690–2698. doi: 10.3945/jn.115.216093
89. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(9):768–778. doi: 10.1152/ajpgi.00179.2015
90. Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(5):600–607. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.600
91. Russo AJ. Analysis of plasma zinc and copper concentration, and perceived symptoms, in individuals with depression, post zinc and anti-oxidant therapy. *Nutrition Metab Insights*. 2011;4:19–27. doi: 10.4137/NMI.S6760
92. Kuklinski B, Buchner M, Müller T, Schweder R. Anti-oxidant therapy of pancreatitis: an 18 month interim evaluation (In German). *Z Gesamte Inn Med*. 1992;47(6):239–245.
93. Kuklinski B, Zimmermann T, Schweder R. Decreasing mortality in acute pancreatitis with sodium selenite. Clinical results of 4 years antioxidant therapy (In German). *Med Klin*. 1995;90(Suppl 1):136–141.
94. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med*. 1999;27(9): 1807–1813. doi: 10.1097/00003246-199909000-00017
95. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(39): 5533–5541. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5533
96. Fabris C, Farini R, Del Favero G, et al. Copper, zinc and copper/zinc ratio in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Clin Biochem*. 1985. Vol. 18, N 6. P. 373–375. doi: 10.1016/s0009-9120(85)80078-3
97. Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):499–503. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.035
98. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;136(1):149–159.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.028
99. Uden S, Schofield D, Miller PF, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6(2):229–240. doi: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x
100. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000; 130(5S Suppl):1447–1454. doi: 10.1093/jn/130.5.1447S
101. Bao S, Liu MJ, Lee B. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mole Physiol*. 2010;298(6): 744–754. doi: 10.1152/ajplung.00368.2009
102. Queiroz CA, Fonseca SG, Frota PB. Zinc treatment ameliorates diarrhea and intestinal inflammation in undernourished rats. *Bmc Gastroenterology*. 2014;14:136. doi: 10.1186/1471-230X-14-136
103. Cai L, Li XK, Song Y, Cherian MG. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *Curr Med Chem*. 2005; 23(12):2753–2763. doi: 10.2174/092986705774462950
104. Saravu K, Jose J, Bhat MN, Jimmy B. Acute ingestion of copper sulphate: a review on its clinical manifestations and management. *IJCCM*. 2007;11(2):74–80. doi: 10.4103/0972-5229.33389
105. Kashiwagi M, Akimoto H, Goto J, Aoki T. Analysis of zinc and other elements in rat pancreas, with studies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 1995;30(1):84–89. doi: 10.1007/BF01211380
106. Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ, Puntis MC. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy. *HPB Surg*. 1999;11(4):207–215. doi: 10.1155/1999/97140
107. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2007;56(10):1439–1444. doi: 10.1136/gut.2006.115873
108. Ciesielska-Szuster A, Daniluk J, Kandefer-Szerszeń M. Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas*. 2001;22(3):261–266. doi: 10.1097/00006676-200104000-00006
109. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356(9225):233–241. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9
110. Dixit A, Dawra R, Saluja A. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*; 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25
111. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother*. 2005;59(7):365–373. doi: 10.1016/j.biopha.2005.07.002
112. Dziurkowska-Marek A, Marek TA, Nowak A. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatol*. 2002;4(3-4):215–222. doi: 10.1159/000078432
113. Lerch MM, Zenker M, Turi S, Mayerle J. Developmental and metabolic disorders on the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(2):219–241. doi: 10.1016/j.ecl.2006.02.004
114. Rau B, Poch B, Gansauge F, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 2000;231(3): 352–360. doi: 10.1097/00006558-200003000-00008
115. Curran F, Sattar N, Talwar D, et al. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2000;87(3):301–305. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01375.x
116. Arrigo AP, Kretz-Remy C. Regulation of mammalian gene expression by free radicals Molecular biology of free radicals in human diseases. London: Oica International London; 1989. P. 183–223.
117. Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in gastrointestinal disease: liver, pancreatic, and inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2019;8(8):1098–1103. doi: 10.3390/jcm8081098
118. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000;47(4):546–552. doi: 10.1136/gut.47.4.546
119. Park BK, Chung JB, Lee JH, et al. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2266–2269. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2266
120. Kao YJ, Starnes WL, Behal FJ. Human kidney alanine. *Biochemistry*. 1978;17(15):2990–2994. doi: 10.1021/bi00608a008

ОБ АВТОРАХ

*** Кочергин Владимир Гаврилович;**

адрес: Россия, 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4995-1048>;

eLibrary SPIN: 8520-0376; e-mail: asqwerty1@yandex.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;

eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Субботин Валерий Вячеславович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0921-7199>;

eLibrary SPIN: 4089-9559; e-mail: asfold@mail.ru

Ветшева Мария Сергеевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2180-6324>;

eLibrary SPIN: 5901-8956;

e-mail: vetsheva_m_s@staff.sechenov.ru

AUTHORS' INFO

*** Vladimir G. Kochergin, MD;**

address: 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4995-1048>;

eLibrary SPIN: 8520-0376; e-mail: asqwerty1@yandex.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;

eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Valerii V. Subbotin, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0921-7199>;

eLibrary SPIN: 4089-9559; e-mail: asfold@mail.ru

Maria S. Vetsheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2180-6324>;

eLibrary SPIN: 5901-8956;

e-mail: vetsheva_m_s@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

Роль нутритивной поддержки при физической и функциональной реабилитации пациентов в критическом состоянии

D.E. Bear^{1, 2, 3, 4, 5}, L. Wandrag^{1, 2}, J.L. Merriweather⁶, B. Connolly^{4, 5, 7, 8}, N. Hart^{3, 4, 5}, M.P.W. Grocott^{9, 10, 11}; The Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group (ERACIP) investigators

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

² Department of Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

³ Division of Asthma, Allergy, and Lung Biology, King's College London, Лондон, Великобритания

⁴ National Institute for Health Research (NIHR), Guy's and St Thomas' NHS Foundation Biomedical Research Centre, Лондон, Великобритания

⁵ Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания

⁶ Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine, University of Edinburgh, Royal Infirmary of Edinburgh, Эдинбург, Великобритания

⁷ Centre for Human and Aerospace Physiological Sciences, King's College London, Лондон, Великобритания

⁸ Department of Physiotherapy, The University of Melbourne, Melbourne, штат Виктория, Австралия

⁹ Integrative Physiology and Critical Illness Group, Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, Саутгемптон, Великобритания

¹⁰ Respiratory and Critical Care Research Theme, Southampton NIHR Biomedical Research Centre, Саутгемптон, Великобритания

¹¹ Anaesthesia and Critical Care Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Саутгемптон, Великобритания

АННОТАЦИЯ

Отсутствие положительных результатов рандомизированных контролируемых исследований привело к серьёзным спорам относительно роли питания во время критического заболевания с точки зрения долгосрочных исходов. Несмотря на то, что невозможность адекватно оценить все биологические механизмы, связанные с питанием, может частично объяснить отсутствие положительных результатов исследований, следует признать, что нутритивная поддержка во время ранней фазы критического заболевания, если её рассматривать отдельно от остального лечения, может иметь весьма ограниченное долгосрочное функциональное значение.

В настоящем обзоре особое внимание уделяется недавним клиническим исследованиям по оценке влияния питания в критическом состоянии на долгосрочное физическое и функциональное восстановление.

Подробно рассмотрены конкретные варианты дизайна исследования и методологические ограничения. Ограничения включают в себя достижение целевых показателей калорийности и белка, неоднородность пациентов, короткую продолжительность интервенции, несоответствующие клинические исходы и отсутствие должного внимания к исходному нутритивному статусу в период после перевода из отделения интенсивной терапии. Поскольку выживаемость является ключевым моментом исследований в сфере интенсивной терапии, крайне важно, чтобы при разработке дизайна исследований в области питания тщательно рассматривались все биологические механизмы, связанные с нутритивной поддержкой, поскольку эти факторы могут сильно влиять на полученные результаты, в частности долгосрочные физические и функциональные исходы. Отсутствие должного внимания к механизмам нутритивной поддержки может привести к провалу клинических испытаний и, как следствие, отказу от потенциально полезных эффектов нутритивного вмешательства в период критического состояния.

Настоящая статья является русскоязычным переводом оригинальной публикации Bear D.E. и соавторов "The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review" в журнале Critical Care [2017;21(1):226. doi: 10.1186/s13054-017-1810-2], выполненным с разрешения правообладателей.

Ключевые слова: нутритивная поддержка; критическое состояние; физическая реабилитация; калорийность; белок.

Как цитировать

Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J.L., Connolly B., Hart N., Grocott M.P.W.; ERACIP. Роль нутритивной поддержки при физической и функциональной реабилитации пациентов в критическом состоянии // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 157–172.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review

Danielle E. Bear^{1, 2, 3, 4, 5}, Liesl Wandrag^{1, 2}, Judith L. Merriweather⁶, Bronwen Connolly^{4, 5, 7, 8}, Nicholas Hart^{3, 4, 5}, Michael P. W. Grocott^{9, 10, 11};

The Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group (ERACIP) investigators

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

² Department of Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

³ Division of Asthma, Allergy, and Lung Biology, King's College London, London, UK

⁴ National Institute for Health Research (NIHR), Guy's and St Thomas' NHS Foundation Biomedical Research Centre, London, UK

⁵ Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁶ Anaesthesia, Critical Care and Pain Medicine, University of Edinburgh, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

⁷ Centre for Human and Aerospace Physiological Sciences, King's College London, London, UK

⁸ Department of Physiotherapy, The University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

⁹ Integrative Physiology and Critical Illness Group, Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, Southampton, UK

¹⁰ Respiratory and Critical Care Research Theme, Southampton NIHR Biomedical Research Centre, Southampton, UK

¹¹ Anaesthesia and Critical Care Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

ABSTRACT

Randomized controlled trials addressing the role of nutrition during long-term recovery from critical illness, including other outcomes, have not shown clear benefits, leading to significant controversy on the topic. Although methodological caveats with failure to adequately appreciate biological mechanisms may explain these disappointing results, it must be acknowledged that nutritional support during early critical illness, when considered alone, may have limited long-term functional impact.

This narrative review focuses on recent clinical trials, evaluating the impact of nutrition on long-term physical and functional recovery from critical illness, with specific emphasis on the details of trial design and methodological limitations. Such limitations include delivery of caloric and protein targets, patient heterogeneity, short duration of intervention, inappropriate clinical outcomes, and disregard for baseline nutritional status and intake in the post-ICU period. With survival at the forefront of critical care research, it is imperative that nutrition studies carefully consider biological mechanisms and trial design, which strongly influence long-term physical and functional outcomes among others. Failure to do so may lead to inconclusive clinical trials and consequent rejection of the potential benefits of nutrition interventions during critical illness.

This article is the legal Russian-language translation from the original publication of Bear D.E. et al. "The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review" in *Critical Care* [2017;21(1):226. doi: 10.1186/s13054-017-1810-2] with the permission of the copyright holders.

Keywords: nutrition; critical illness; physical recovery; energy; protein.

To cite this article

Bear DE, Wandrag L, Merriweather JL, Connolly B, Hart N, Grocott MPW; ERACIP. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):157–172.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr96169>

Received: 10.01.2022

Accepted: 03.02.2022

Published: 07.04.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Многие основные вопросы при подборе нутритивной поддержки тяжелобольным пациентам остаются без ответа [1]. Оценка исхода критического заболевания ранее была доступна только с использованием относительно грубых параметров, таких как смертность, количество дней на искусственной вентиляции лёгких и частота присоединения инфекционных осложнений. Недавние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не показали никакого преимущества в отношении смертности при исследовании специфических нутритивных вмешательств в течение первой недели критического состояния [2–4], а в других исследованиях сообщалось об ухудшении исходов [5–7]. Это привело к обоснованной дискуссии относительно наиболее подходящего времени, типа и объёма нутритивной поддержки пациентам в критическом состоянии.

Принято считать, что раннее проведение энтерального питания (ЭП) (в течение 48–72 ч с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии) модулирует иммунный ответ и снижает явления окислительного стресса и инфекции за счёт ограничения бактериальной транслокации через стенку кишечника [1, 8, 9]. Кроме того, в зависимости от проводимого питания во время критического заболевания могут измениться состав и функциональное состояние кишечного микробиома пациента [10], что дополнительно влияет на иммунный ответ. Однако степень клинической значимости данного физиологического наблюдения пока неизвестна. Одновременно было высказано предположение, что раннее начало питания снижает явления аутофагии, предотвращая адекватный клиренс повреждённых клеток и приводя к истощению мышечной ткани и усилению мышечной слабости [1, 7].

По мере увеличения числа пациентов, выживших после перенесённого критического состояния, наблюдается рост числа репортируемых физических и функциональных нарушений, сохраняющихся у пациента после выписки из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ухудшающих качество жизни [11–13]. Проводились измерения состава тела, а также оценивались физические и функциональные нарушения в разные моменты времени критического состояния и траектории выздоровления пациента [14, 15]. Касательно скелетных мышц, по крайней мере 33 различных показателя массы, силы и функции могут быть определены, измерены и использованы для определения дальнейшей тактики лечения [14]. Методы оценки скелетных мышц могут быть произвольными и непроизвольными, все с разной степенью надёжности и валидности. В настоящее время наиболее подходящие показатели, на которые следует ориентироваться в определённый момент времени, остаются неизвестными. Однако доподлинно известно, что какие бы показатели ни использовались, степень физического

и функционального восстановления пациентов, выживших после критического состояния, остаётся на достаточно низком уровне даже в течение 5 лет после выписки из отделения интенсивной терапии [13].

Несостоятельность скелетных мышц, обусловленная слабостью, приобретённой в ОРИТ (СПвОРИТ; *intensive care unit-acquired weakness, ICU-AW*), вносит значительный вклад в долгосрочное физическое и функциональное снижение (инвалидность), наблюдаемое у этих пациентов. Истощение скелетных мышц как на ранних стадиях критического заболевания [16], так и потенциально продолжающееся в результате стойкого воспалительного катаболического синдрома (*persistent inflammatory catabolic syndrome, PICS*) [17], было определено в качестве основного фактора, способствующего развитию СПвОРИТ [18]. Кроме того, было доказано, что низкая масса скелетных мышц при поступлении в ОРИТ является предиктором неблагоприятного исхода [19]. Именно в этой области нутритивная поддержка может оказаться наиболее результативной, однако исследований в области нутритивной поддержки, прицельно ориентированных на указанную проблему, очень мало.

В качестве цели ранней нутритивной поддержки у пациентов в критическом состоянии часто называют уменьшение явлений катаболизма, снижение мышечной атрофии и поддержание нутритивного статуса [8, 9]. Однако до настоящего времени исследования нутритивной поддержки в ОРИТ уделяли ограниченное внимание физическому и функциональному истощению скелетных мышц. В настоящем обзоре будут рассматриваться клинические исследования, где хотя бы минимально затронута тема нутритивной поддержки пациентов в критическом состоянии. Особое внимание будет уделено факторам, которые следует учитывать при разработке будущих РКИ в данной области, что, как предполагается, в конечном итоге, улучшит качество проводимой нутритивной поддержки в ОРИТ и, соответственно, результат лечения.

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Большинство экспертов сходятся во мнении, что ЭП следует начинать в течение 24–48 ч от момента поступления в ОРИТ [1, 8, 20, 21]. Считается, что раннее начало ЭП способствует поддержанию целостности кишечника, модуляции стрессового и иммунного ответа и уменьшению общей тяжести состояния [22, 23], что в свою очередь улучшает общий прогноз [24]. Последний метаанализ испытаний, изучающих влияние раннего начала ЭП при критических состояниях, был проведён в рамках совместных рекомендаций Американского общества парентерального питания (*American Society for Parenteral Nutrition, ASPEN*) и Общества медицины критических состояний (*Society of Critical Care Medicine, SCCM*) [8]. В указанный обзор было включено 21 РКИ: обнаружено, что раннее начало ЭП

связано со значительным снижением смертности и частоты инфекционных осложнений по сравнению с отсроченным или стандартным началом ЭП [8].

Напротив, некоторые специалисты утверждают, что анорексия может быть проявлением сложившейся эволюционно реакции организма на стресс, и что раннее полное голодание или ограничение потребления пищи в сроки от первых 48–72 ч и до недели от начала заболевания является полезным для пациента [25, 26]. Данное утверждение значительно контрастирует с результатами многих обсервационных исследований, где было доказано, что кормление только энтеральным путём не может полностью удовлетворить потребность пациента в нутриентах, что в свою очередь отрицательно влияет на стандартные критерии исхода — смертность, продолжительность пребывания в больнице и частоту присоединения инфекций [27–30]. Как следствие полученных результатов, частота подключения парентерального питания (ПП) увеличилась за последние годы, что вызывает новые вопросы в отношении сроков нутритивной поддержки.

В большом исследовании EPaNIC [7] использование ПП как дополнения к ЭП привело к большей мышечной слабости, что, как считается, связано с нарушением аутофагии [31]. По этой причине использование ПП (как отдельно, так и дополнительно к ЭП) не рекомендуется в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТ у пациентов, которые не входят в группу высокого нутритивного риска [8].

Несмотря на эти противоположные взгляды, исследований, изучающих влияние полного отказа от питания в течение первой недели критического заболевания, не существует, и в руководствах по-прежнему рекомендуется проводить нутритивную поддержку в течение первой недели критического заболевания в увеличенном объёме для выполнения целевых рекомендаций [8, 20, 21]. Кроме того, имеется крайне мало исследований по питанию, проводимых после первой недели критического заболевания, а также после перевода из ОРИТ. Мы ещё вернёмся к этому вопросу, однако, по сути, влияние стандартной практики по нутритивной поддержке в ОРИТ на процесс физического и функционального восстановления пациентов остаётся неизвестным.

Предполагаемая польза нутритивной поддержки во время критического заболевания по уменьшению явлений мышечной атрофии основывается на трёх предположениях: (1) все пациенты усваивают все вводимые нутриенты; (2) скелетные мышцы пациента в критическом состоянии могут использовать полученные нутриенты; (3) следствием этих процессов являются всегда анаболический и никогда катаболический эффект [32]. Вопреки этим предположениям, явления гастростаза [33] и мальабсорбции [34] могут значительно изменить предполагаемый эффект. Кроме того, мало что известно о способности скелетных мышц усваивать нутриенты в разные периоды времени от момента поступления в ОРИТ. Возможно,

что современные методы проведения нутритивной поддержки просто физиологически не могут дать желаемого результата, или что изолированное обеспечение нутриентами не обязательно приводит к анаболизму, особенно на ранней стадии критического состояния (например, в первые 48–72 ч) [35] или в условиях персистирующего воспаления и гипоксии [16]. Исследования, изучающие анаболический эффект нутритивной поддержки в различные моменты времени от начала критического заболевания, необходимы для дальнейшего поиска оптимального момента начала и объёма проводимого питания.

ОБЪЁМ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ: КАЛОРИЙНОСТЬ

Как правило, пациенты в критическом состоянии не получают весь рекомендуемый уровень нутриентов, особенно при использовании только энтерального пути [36]. Это верно как для рутинной клинической практики [36], так и для РКИ [2–4]. Влияние недостаточного питания в период критического заболевания на истощение скелетных мышц и их физическое состояние остаётся совершенно неясным. Годовое наблюдение за пациентами в исследовании EDEN (раннее ЭП против отсроченного у пациентов с острым повреждением лёгких или острым респираторным дистресс-синдромом) [37] показало, что не было каких-либо значимых различий по физическим параметрам при сравнении раннего целенаправленного питания и так называемого трофического (малая начальная скорость введения с последующим постепенным повышением) в течение первых 6 дней критического заболевания, однако некоторые находки требуют дальнейшего обсуждения. Тем не менее большее количество пациентов из группы трофического питания было выписано в реабилитационные центры, что позволяет предположить некоторые преимущества данного подхода [37]. Примечательно, что в этом исследовании пациенты в группе полного питания достигали только 70% энергетических потребностей, чего может быть недостаточно для получения положительного результата, по крайней мере при использовании прогностических уравнений [30]. Одновременно анализ подгрупп исследования REDOXs показал, что повышение адекватности питания привело к улучшению показателей опросника SF-36, относящихся к физическим доменам. Однако к 6-му месяцу этот эффект уменьшился [38]. Другие крупные РКИ также включали оценку физических исходов и показателей качества жизни и также привели к противоречивым результатам (таблица) [2, 3, 31, 38–42].

Было проведено два анализа в подгруппах из исследования EPaNIC, где изучалось влияние дозы макронутриентов (в форме раннего и позднего дополнительного ПП) на скорость истощения скелетных мышц [31, 39]. Первый из них [31] обнаружил, что степень истощения мышц, измеренная посредством биопсии, не различается между

Таблица. Рандомизированные контролируемые исследования питания у пациентов, находящихся в критическом состоянии, где представлены данные о физических и функциональных исходах
Table. Randomised controlled trials of nutrition in critically ill patients reporting physical and functional outcomes

	NHLBI и др., 2012 [3] n=1000	Needham и др., 2013 [37] n=174	Casaer и др., 2013 [39] n=15	Hermans и др., 2013a [31] n=600	Doig и др., 2013 [40] n=1372	Harvey и др., 2014 [2] n=2400	Wei и др., 2015 [38] n=475	Doig и др., 2015 [41] n=339	Ferrie и др., 2016 [42] n=129
Выборка пациентов	ОПЛ	ОПЛ из испл-я EDEN	Пациенты после нейро-хирургических вмешательств из испл-я EPaNIC	30% кардио-хирургических вмешательств	45,85% — экстренные хирургические вмешательства 19,9% — плановые оперативные вмешательства	13% — хирургические вмешательства	78% — терапевтические больные	64,5% — терапевтические больные	Требующие ПП
Дизайн исследования	Многоцентровое РКИ на 44 объектах	Многоцентровое испл-е с последующим наблюдением на 5 объектах (EDEN)	Проспективное дополнительное испл-е крупного РКИ	Дополнительное испл-е (EPaNIC)	Многоцентровое РКИ на 31 объекте	Многоцентровое прагматическое РКИ на 33 объектах	Ретроспективный анализ из испл-я REDOXs	Многоцентровое РКИ на 13 объектах	Одноцентровое РКИ
Продолжительность вмешательства	6 дней	6 дней	9 дней	10 дней	н/д	5 дней (120 ч)	8 дней	7 дней	до 10 дней
Возраст, лет (в среднем)	Трофическое питание: 52 Полное питание: 52	Трофическое питание: 48 Полное питание: 47	Ранее ПП: 44 Позднее ПП: 50 (медиана)	Ранее ПП: 62 Позднее ПП: 65 (медиана)	Стандартный уход: 68,6 Ранее ПП: 68,4	ПП: 63,3 ЗП: 62,9	Низкая адекватность питания: 62 Умеренная адекватность питания: 62 Высокая адекватность питания: 65	Стандартный: 61 Ограничения: 59	Аминокислоты 0,8 г/кг: 64,5 Аминокислоты 1,2 г/кг: 67,0
ИМТ	Трофическое питание: 29,9 Полное питание: 30,4	Трофическое питание: 31 Полное питание: 32	Ранее ПП: 24 Позднее ПП: 25	Ранее ПП: 25 Позднее ПП: 24,9 (медиана)	Стандартный уход: 28,5 Ранее ПП: 27,9	ПП: 27,7 ЗП: 28,2	Низкая адекватность питания: 29,7 Умеренная адекватность питания: 30,4 Высокая адекватность питания: 29,3	Стандартный: 28 Ограничения: 28	Аминокислоты 0,8 г/кг: 27,4 Аминокислоты 1,2 г/кг: 25,7
Оценка по шкале APACHE II	н/д	н/д	Ранее ПП: 28 Позднее ПП: 30 (медиана)	Ранее ПП: 32 Позднее ПП: 30 (медиана)	Стандартный уход: 21,5 Ранее ПП: 20,5	ПП: 15,1 ЗП: 15,2	Низкая адекватность питания: 27,2 Умеренная адекватность питания: 26,8 Высокая адекватность питания: 26,6	Стандартный: 18 Ограничения: 18	Аминокислоты 0,8 г/кг: 23,7 Аминокислоты 1,2 г/кг: 25,5

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

	NHLBI и др., 2012 [3]	Needham и др., 2013 [37]	Sasaeg и др., 2013 [39]	Hermans и др., 2013a [31]	Doig и др., 2013 [40]	Harvey и др., 2014 [2]	Wei и др., 2015 [38]	Doig и др., 2015 [41]	Fergie и др., 2016 [42]
	Трофическое питание: 23,2 (60 дней)	Трофическое питание: 2	Ранее ПП: 20	Ранее ПП: 13	Стандартный уход: 14,66	ПП: 26,6	Низкая адекватность питания: 26	Стандартная: 9	Аминокислоты 0,8 г/кг: 6
Смертность ^b (%)	Полное питание: 22,2 (60 дней)	Полное питание: 7 (до начала 6-месячного наблюдения)	Позднее ПП: 0 (90 дней)	Позднее ПП: 10	Ранее ПП: 11,89	ЭП: 29,4	Умеренная адекватность питания: 27 Высокая адекватность питания: 23	Ограничения: 5	Аминокислоты 1,2 г/кг: 8
		Трофическое питание: 15,8	Ранее ПП: 12	Ранее ПП: 11	Стандартный уход: 9,3 (в среднем)	ПП: 8,1 дней	Низкая адекватность питания: 18	Стандартное: 10,0 (в среднем)	Аминокислоты 0,8 г/кг: 6,0
ПГ (ОИТ)	н/д	Полное питание: 13,4	Позднее ПП: 9	Позднее ПП: 13	Ранее ПП: 8,2 (в среднем)	ЭП: 7,3 дней	Умеренная адекватность питания: 19 Высокая адекватность питания: 18	Ограничения: 11,4 (в среднем)	Аминокислоты 1,2 г/кг: 5,0
	Трофическое питание: 400 ккал/день		Ранее ПП: прикл. 21 ккал/день	Итого: н/д		ПП: 21 ккал/кг/день		Итого: н/д	Аминокислоты 0,8 г/кг: 24,9 ккал/кг
Калории	н/д	н/д	Позднее ПП: прикл. 14 ккал/день (за период проведения КТ)	Ранее ПП: <30 ккал/кг/день	Итого: н/д, но <1600 ккал/день	ЭП: 18,5 ккал/кг/день	Среднее значение для каждой группы: н/д, но в целом 56%	Стандартное количество: <1600 ккал/день каждый день	Аминокислоты 1,2 г/кг: 23,1 ккал/кг (только первые 7 дней)
	Полное питание: 1300 ккал/день			Позднее ПП: <25 ккал/кг/день				Ограничения: <1400 ккал/день каждый день	
			ПП: 0,7 г/кг/день	Итого: н/д				Итого: н/д	
Протеины	н/д	н/д	Итого: н/д Раннее ПП <10 г/кг/день	Итого: н/д, но 60 г/день	Среднее значение для каждой группы: н/д, но в целом 51%	ЭП: 0,6 г/кг/день		Стандартное количество: <60 г/день каждый день	Аминокислоты 0,8 г/кг: 0,9 г/кг
			Позднее ПП: <0,9 г/кг/день					Ограничения: <55 г/день каждый день	Аминокислоты 1,2 г/кг: 1,09 г/кг

Таблица. Окончание
Table. Ending

	NHLBI и др., 2012 [3]	Needham и др., 2013 [37]	Casaer и др., 2013 [39]	Hermans и др., 2013a [31]	Doig и др., 2013 [40]	Harvey и др., 2014 [2]	Wei и др., 2015 [38]	Doig и др., 2015 [41]	Ferrie и др., 2016 [42]
Исходы	↑Количество пациентов, переведённых в реабилитационные учреждения в группу трофического питания	Нет разницы в функциональном статусе через 1 год	Ранее ПП: ↓состояние бедренных мышц (повышенное внутримышечное содержание воды/липидов) в среднем на 9-й день ОИТ	↓Слабость при первой оценке (в среднем на 9-й день). Более быстрое восстановление при позднем ПП	Улучшение показателей SGA в неделю (↓потеря мышечной массы и ↓потеря жира)	Нет разницы по оценке HRQoL через 1 год согласно опроснику EQ-5D-5 L	Улучшение функциональных аспектов по оценке HRQoL через 3 мес при улучшенной адекватности питания	↓Общее состояние здоровья на 90-й день в группе с ограниченным потреблением калорий согласно опроснику RAND- 36	↑Сила хвата на 7-й день ↓Потеря мышечной массы, определяемая с помощью УЗИ на 7-й день
					↑Оценка по шкале RAND-36 через 60 дней при раннем ПП			↓Оценка утомляемости по опроснику Чалдера на 7-й день в пользу группы с высоким содержанием аминокислот	

Примечание. NHLBI — Сеть клинических испытаний острого респираторного дистресс-синдрома Национального института сердца, лёгких и крови; ОПЛ — острое повреждение лёгких; н/д — нет данных; ПГ — продолжительность госпитализации; ИМТ — индекс массы тела; EDEN — исследование «Раннее энтеральное кормление по сравнению с отложенным для лечения пациентов с синдромом острого повреждения лёгких или острым респираторным дистресс-синдромом» (Early vs. Delayed Enteral Feeding to Treat People with Acute Lung Injury of Acute Respiratory Distress Syndrome); EPaNIC — исследование «Раннее парентеральное завершение энтерального питания у взрослых пациентов в критическом состоянии» (Early Parenteral Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients); EQ-5D EuroQoL — опросник качества жизни; REDOXs — исследование «Снижение смертности от оксидативного стресса» (Reducing Deaths Due to Oxidative Stress Study); SGA — субъективная глобальная оценка (subjective global assessment); ПП — парентеральное питание; ЗП — энтеральное питание; ОИТ — отделение интенсивной терапии; HRQoL (health-related quality of life) — оценка качества жизни, связанного со здоровьем; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений; КТ — компьютерная томография; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ^b — смертность в ОИТ, если не указано иное.

Note: NHLBI — National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network; ALI — acute lung injury; NR — not reported; LOS — length of stay; BMI — body mass index; EDEN — Early vs. Delayed Enteral Feeding to Treat People with Acute Lung Injury of Acute Respiratory Distress Syndrome; EPaNIC — Early Parenteral Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients; EQ-5D — EuroQoL 5 Dimension Questionnaire; REDOXs — Reducing Deaths Due to Oxidative Stress Study; SGA — subjective global assessment; PN — parenteral nutrition; EN — enteral nutrition; ICU — intensive care unit; HRQoL — health-related quality of life; RCT — randomized controlled trial; APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CT — computed tomography; ↑ — increase; ↓ — decrease; ^b — ICU mortality unless specified.

двумя группами. Кроме того, при оценке по шкале MRC (Medical Research Council Weakness Scale) было обнаружено, что явления мышечной слабости регрессируют быстрее в группе, получавшей позднее ПП. Во втором анализе [39] было показано, что раннее ПП отрицательно влияет на состояние бедренной мышцы (оценка с помощью компьютерной томографии), но не влияет на частоту истощения в группе из 15 нейрохирургических пациентов.

Вполне вероятно, что время и калорийность вводимого питания идут рука об руку. Действительно, согласно результатам последних исследований, необходимо учитывать вклад эндогенного производства энергии на ранних стадиях критического заболевания, что важно для выбора времени и дозы вводимого питания [1]. Однако это невозможно при отсутствии прикроватного метода измерения выработки эндогенной энергии. Было высказано предположение, что при ранней стадии критического заболевания (в течение первых 72–96 ч) может быть оправдана некоторая степень «недокармливания» примерно до 15 ккал/кг, но с полным снабжением белком [43], однако это требует подтверждения посредством РКИ. Кроме того, использование прогностических уравнений для определения энергетических потребностей пациента в ОРИТ может сильно повлиять на результаты исследований, поскольку результаты их измерений менее точны, чем при использовании непрямой калориметрии [44]. Действительно, исследования по питанию с использованием непрямой калориметрии неизменно демонстрируют положительные результаты, а недавнее наблюдательное исследование показало, что при соблюдении калорийности вводимого питания в объёме 70% от данных непрямой калориметрии было оптимальным с точки зрения снижения смертности [45]. Однако на пути рутинного использования данного метода стоит множество ограничений. К ним относятся доступность точных метаболических мониторов; стоимость; время, необходимое для проведения измерений, а также невозможность использования метода у определённых категорий пациентов (например, у пациентов, получающих непрерывную заместительную почечную терапию или при очень высокой потребности в кислороде) [46]. Стоит заметить, что на данный момент проходят последние процедуры по выводу на рынок метаболического монитора, разработанного специально для пациентов на искусственной вентиляции лёгких, с разумной стоимостью, что позволит обойти некоторые из ограничений будущих исследований [46]; это особенно актуально, поскольку оптимальная калорийность питания пациентов в ОРИТ до сих пор остаётся неизвестной.

БЕЛОК

Неадекватное обеспечение белком считается фактором, объясняющим, почему рандомизированные контролируемые исследования, такие как EDEN, упомянутые ранее [3], не дают положительного результата [47]. Ранние

исследования по подбору дозы протеина у пациентов ОРИТ показали улучшение азотистого баланса при более высоком потреблении белка [48]. С тех пор в нескольких крупных наблюдательных исследованиях сообщалось о снижении смертности при более высокой дозе вводимого белка [49–51]. Хотя, отчасти, это может быть связано с тем, что менее тяжёлые пациенты могут усвоить больший объём белка, что уже учтено во многих недавних исследованиях. По этой причине в текущих рекомендациях указан объём от 1,2 до 2,5 г/кг в сутки [8]. Отсутствуют также данные, подтверждающие предположение, что более высокая доза белка может уменьшить потерю скелетной мускулатуры [52]. Ожидается, что результаты оценки вторичных исходов (физические домены опросника SF-36) исследования Nephro-Protective Trial [53], изучающего влияние внутривенного введения аминокислот на развитие острого повреждения почек, внесут свой вклад в текущую базу данных.

В одном недавнем РКИ изучалось влияние различных режимов приёма белка на мышечную силу пациентов ОРИТ, получающих ПП [42]. В этом исследовании 119 пациентов были рандомизированы в группы введения белка в объёме 0,8 или 1,2 г/кг в день. Разница в первичном исходе силы сжатия кисти при выписке из ОРИТ отсутствовала. Однако, несмотря на меньшую, чем было запланировано, разницу в дозах вводимого белка (0,9 против 1,1 г/кг), более высокое потребление протеина привело к различиям во вторичных результатах, включая большую силу сжатия на 7-й день, улучшение показателей толщины мышц предплечья, площади поперечного сечения прямой мышцы бедра и снижение показателей утомляемости. Полученные результаты подтверждают идею, что более высокое потребление белка, по крайней мере при парентеральном введении, приводит к снижению явлений мышечной атрофии в течение первой недели критического состояния. Однако эти предварительные результаты необходимо подтвердить в более крупных исследованиях, где, как ожидается, явления гетерогенности пациентов будут менее выражены, поскольку полученные результаты противоречат данным исследований EPaNIC [31, 39] и MUSCLE-UK, где более высокая доза вводимого белка была связана с большим истощением скелетных мышц [16].

Анализ всех полученных данных подвёл к гипотезе о том, что не количество вводимого белка, а именно непрерывный метод введения вызывает истощение скелетных мышц [32]. У здоровых субъектов синтез мышечного белка увеличивается через 45–90 мин после введения аминокислот (перорально или внутривенно), но затем снижается через 90 мин [54, 55]. Угнетение синтеза белка наблюдается даже несмотря на постоянную доступность аминокислот как в плазме, так и в мышцах, что получило название «полного мышечного эффекта». Есть основания полагать, что описанный физиологический эффект актуален и для пациентов в ОРИТ; эта гипотеза лежит в основе

текущего многоцентрового РКИ, сравнивающего влияние периодического и непрерывного метода введения питания на истощение скелетных мышц [35].

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ

Выбор пациентов

Одной из основных проблем при подборе питания пациентам ОРИТ является неоднородный характер клинической популяции. В связи с этим маловероятно, что все пациенты получают пользу от одного и того же лечения в один и тот же момент времени. Универсальный подход к лечению пациентов ОРИТ на данный момент не считается приемлемым. Однако определение пациентов, которым, вероятно, пойдет на пользу нутритивные вмешательства, остаётся сложной задачей и требует тщательных исследований. Одним из таких методов, предлагаемых в настоящее время, является определение нутритивного риска. Наиболее известными являются шкалы NRS 2002 [56] и NUTRIC [57, 58]. Хотя в недавних клинических испытаниях в качестве критерия включения использовалось значение по NRS 2002, данная шкала может быть недостаточно специфична, поскольку при оценке по APACHE II более 10 баллов автоматически получается наивысшая степень риска. Шкала NUTRIC была разработана специально для пациентов в критическом состоянии, однако ей ещё предстоит проспективная валидация. В то же время апостериорный анализ исследования PermiT (допустимое недокармливание по сравнению с целевым ЭП у взрослых пациентов ОРИТ) не показал улучшения смертности при стратификации по этому баллу [59]. Кроме того, указанные методы оценки не учитывают исходную мышечную силу пациента.

При разработке дизайна клинических исследований необходимо использовать инструменты для оценки как исходного количества, так и качества скелетных мышц, а также проводить измерения в динамике. Из доступных способов следует отметить ультразвуковое исследование и компьютерную томографию (КТ). Однако существуют некоторые ограничения на использование этих инструментов в исследовательских целях. Во-первых, в настоящее время не существует стандартизированной универсальной методики проведения ультразвукового исследования мышц [60], и, во-вторых, КТ-оценка проводилась только тем пациентам, которым она требовалась одновременно для других целей, а это означает присутствие систематической оценки отбора [61]. Однако после некоторой работы по стандартизации эти методы могут оказаться полезными в будущем либо сами по себе, либо в качестве дополнения к существующим инструментам оценки нутритивного риска.

Проведение нутритивного вмешательства

Обеспечение адекватного проведения нутритивного вмешательства является важным фактором при

интерпретации результатов исследований. Несмотря на то, что могут быть некоторые физиологические различия в утилизации субстратов в зависимости от пути и времени введения питания, стратегии по улучшению доставки питания [62, 63] должны учитываться в будущих клинических исследованиях.

Продолжительность вмешательства

Биологическая правдоподобность является фундаментальной основой любого нутритивного исследования. Эффект от проводимой интервенции вряд ли будет наблюдаться сразу, а любой полученный результат будет зависеть от последовательности выполнения вмешательств. Например, в исследовании EDEN репортировано об отсутствии разницы в физических исходах через 1 год при сравнении трофического и полного питания в течение первых 6 дней критического состояния [37]. Текущие данные предполагают, что изолированный пероральный метод кормления является недостаточным после проведения экстубации [64, 65] и в восстановительной фазе критического заболевания [66], поэтому маловероятно, что будет наблюдаться значимый эффект через год после такого короткого вмешательства. Наблюдательные исследования, как правило, включают пациентов, нутритивное вмешательство которым проводится в течение более длительного периода времени. Из-за риска систематической ошибки, связанной с короткой продолжительностью вмешательства, крайне важно, чтобы нутритивные исследования в ОРИТ продолжались дольше, чем только первая неделя после поступления.

ИСХОДЫ

Известно, что исследования конечных исходов являются приоритетными у пациентов, переживших критическое состояние, и единого мнения о наиболее подходящих оцениваемых исходах не существует. В настоящее время наблюдается значительная активность в отношении основных исходов в исследованиях по физической реабилитации [67] и острой дыхательной недостаточности [68], однако в исследованиях по питанию такие инициативы не выполняются. Стандартизация оцениваемых исходов позволяет комбинировать и сравнивать данные различных исследований и схожих вмешательств: такой подход весьма необходим в этой области. Действительно, недавний обзор результатов в исследованиях по выживаемости в ОРИТ за 1970–2013 гг. показал, что в 425 исследованиях использовалось 250 уникальных инструментов измерения [69]. Кроме того, только 31 РКИ включало оценку результатов после выписки, а половина из них имела размер выборки менее 100 пациентов.

Недавние крупные исследования, проведённые в области питания в ОРИТ, использовали различные первичные критерии оценки исходов — от смертности до инфекционных осложнений и продолжительности госпитализации [2–4, 7, 40, 41, 70]. Хотя метаанализ таких данных возможен, количество различных используемых критериев исхода существенно ограничивает достоверность любых выводов.

Ни в одном из крупных РКИ по питанию не использовались показатели качества жизни в качестве первичных результатов (только в качестве вторичных). Это кажется весьма странным, учитывая тот факт, что именно в этих исходах питание может принести наибольшую пользу [71], но отражает текущую неопределённость в отношении наиболее подходящей меры оценки успеха для использования в течение всего периода критического заболевания и выздоровления [14]. Значительное число пациентов часто фактически исключается из регистрации физических и функциональных показателей либо из-за неспособности проведения волевых измерений [72], либо из-за логистических проблем дальнейшего наблюдения. Учёт логистики и затрат, связанных с измерением долгосрочных результатов, имеет важное значение для успеха будущих исследований.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ КРИТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существует несколько исследований, посвящённых нутритивной поддержке после первой недели критического заболевания. Однако сообщалось, что только перорального введения нутриентов у пациентов после экстубации недостаточно [64, 65], независимо от подключения специального ЭП [65]. Несоблюдение целевых нутритивных показателей после первой недели пребывания в ОРИТ и перевода в палату действительно может отрицательно повлиять на любые долгосрочные измерения массы скелетных мышц и физических/функциональных способностей. Кроме того, исследования периода после перевода пациента из ОРИТ, которые включали различную степень нутритивного вмешательства, показали противоречивые результаты [73, 74], поэтому мало что известно о клинической эффективности этих вмешательств. Однако ясно, что это является одним из приоритетов будущих исследований [75].

Более того, исследования различных мультимодальных вмешательств, сочетающих выбор подходящего питания и упражнений в определённые моменты времени, являются весьма обоснованными, учитывая имеющиеся данные о том, что увеличение мышечной массы и улучшение способности выполнять физические упражнения происходят быстрее, когда вмешательства по питанию и реабилитации проводятся в тандеме [15]. Скоро должно начаться исследование, посвящённое изучению эффектов комбинированного питания и упражнений в ОРИТ [76].

Следует также изучить результат расширения комбинации этих двух вмешательств в фазе после перевода из ОРИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку выживаемость после критического состояния становится всё более значимым предметом внимания, будущие исследования по нутритивной поддержке должны учитывать конкретные факторы, которые могут обеспечить измеряемые преимущества с точки зрения как физического, так и функционального восстановления. К таким факторам относится разработка стратегий, гарантирующих адекватное проведение нутритивных вмешательств, обеспечение питанием в течение периода времени, в котором биологически возможно наблюдать разницу в оцениваемых результатах, и выбор подходящих методов оценки результатов, зарегистрированных в клинически значимые моменты времени, в частности оценка мышечной массы и функции, а также качества жизни. Кроме того, особого внимания заслуживает отбор пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от нутритивных вмешательств и исследований в области питания после перевода из ОРИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источники финансирования. Неприменимо.

Конфликт интересов. D.E. Bear получал гонорары за публичные выступления и участие в конференциях от компаний Nutricia, Baxter, BBraun и Fresenius Kabi, а также грантовую поддержку через своё учреждение от компании Corpak MedSystems UK. M.P.W. Grocott является членом врачебно-консультационной комиссии компании Sphere Medical Ltd (Великобритания), а также директором компании Oxygen Control Systems Ltd (Великобритания); выступления и/или дорожные расходы оплачивались компаниями Edwards Lifescience, Fresenius-Kabi, BOC Medical (Linde Group), Ely-Lilly Critical Care (2008), Cortex GmbH.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке темы исследования, проверке и редактировании статьи, утверждении окончательной версии рукописи перед публикацией. D.E. Bear, L. Wandrag, J.L. Merriweather — написание рукописи; B. Connolly — дизайн исследования.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Этика исследования и согласие на участие. Неприменимо.

Благодарности. Редакция журнала выражает благодарность Р.Р. Губайдуллину, В.В. Кулакову, А.В. Яковлевой, М.В. Петровой, А.Е. Шестопалову за предоставление перевода статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not applicable.

Competing interests. D.E. Bear has received speaker fees and conference attendance support from Nutricia, Baxter, BBraun and Fresenius Kabi, and grant support through her institution from Corpak MedSystems UK. M.P.W. Grocott serves on the medical advisory board of Sphere Medical Ltd (UK) and is a director of Oxygen Control Systems Ltd (UK), and has received honoraria for speaking and/or travel expenses from Edwards Lifescience, Fresenius-Kabi, BOC Medical (Linde Group), Ely-Lilly Critical Care (2008) and Cortex GmbH.

Authors' contributions. All authors conceived of the idea. D.E. Bear, L. Wandrag and J.L. Merriweather drafted the manuscript; B. Connolly assisted with design. All authors reviewed and commented on the manuscript and approved the final draft.

Consent for publication. Not applicable.

Ethics approval and consent to participate. Not applicable.

Acknowledgments. The editors of the journal express their gratitude to R.R. Gubaidullin, V.V. Kulakov, A.V. Yakovleva, M.V. Petrova, A.E. Shestopalov for providing the translation of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preiser J.C., van Zanten A.R., Berger M.M., et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies // *Crit Care*. 2015. Vol. 19. N 1. P. 35. doi: 10.1186/s13054-015-0737-8
2. Harvey S.E., Parrott F., Harrison D.A., et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 18. P. 1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa1409860
3. Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial // *JAMA*. 2012. Vol. 307, N 8. P. 795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
4. Arabi Y.M., Aldawood A.S., Haddad S.H., et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, N 25. P. 2398–2408. doi: 10.1056/NEJMoa1502826
5. Heyland D., Muscedere J., Wischmeyer P.E., et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 16. P. 1489–1497. doi: 10.1056/NEJMoa1212722
6. Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury // *JAMA*. 2011. Vol. 306, N 14. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2011.1435
7. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365, N 6. P. 506–517. doi: 10.1056/NEJMoa1102662
8. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *JPEN*. 2016. Vol. 40, N 2. P. 159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
9. McClave S.A., Martindale R.G., Rice T.W., Heyland D.K. Feeding the critically ill patient // *Crit Care Med*. 2014. Vol. 42, N 12. P. 2600–2610. doi: 10.1097/CCM.0000000000000654
10. Krezalek M.A., Yeh A., Alverdy J.C., Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017. Vol. 20, N 2. P. 131–137. doi: 10.1097/MCO.0000000000000348
11. Cheung A.M., Tansey C.M., Tomlinson G., et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 174, N 5. P. 538–544. doi: 10.1164/rccm.200505-693OC
12. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA*. 2010. Vol. 304, N 16. P. 1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
13. Herridge M.S., Tansey C.M., Matte A., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, N 14. P. 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802
14. Parry S.M., Granger C.L., Berney S., et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 5. P. 744–762. doi: 10.1007/s00134-015-3672-x
15. Heyland D.K., Stapleton R.D., Mourtzakis M., et al. Combining nutrition and exercise to optimize survival and recovery from critical illness: conceptual and methodological issues // *Clin Nutr*. 2016. Vol. 35, N 5. P. 1196–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.003
16. Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 15. P. 1591–1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
17. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome // *Crit Care Clin*. 2017. Vol. 33, N 2. P. 245–258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
18. Puthucherry Z., Harridge S., Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care. Wasting, weakness, and rehabilitation strategies // *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38, N 10, Suppl. P. S676–682. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f2458d
19. Weijts P.J., Looijaard W.G., Dekker I.M., et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 2. P. R12. doi: 10.1186/cc13189
20. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25, N 2. P. 210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021
21. Dhaliwal R., Cahill N., Lemieux M., Heyland D.K. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies // *Nutr Clin Pract*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 29–43. doi: 10.1177/0884533613510948
22. McClave S.A., Heyland D.K. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition // *Nutr Clin Pract*. 2009. Vol. 24, N 3. P. 305–315. doi: 10.1177/0884533609335176
23. Kudsk K.A. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition // *Am J Surg*. 2002. Vol. 183, N 4. P. 390–398. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00821-8
24. Heighes P.T., Doig G.S., Sweetman E.A., Simpson F. An overview of evidence from systematic reviews evaluating early enteral nutrition in critically ill patients: more convincing evidence is needed // *Anaesth Intensive Care*. 2010. Vol. 38, N 1. P. 167–174. doi: 10.1177/0310057X1003800126
25. Marik P.E. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view // *Ann Intensive Care*. 2015. Vol. 5, N 1. P. 51. doi: 10.1186/s13613-015-0051-2

26. Casaer M.P., Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 25. P. 2450–2451. doi: 10.1056/NEJMc1404896
27. Kutsogiannis J., Alberda C., Gramlich L., et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study // *Crit Care Med*. 2011. Vol. 39, N 12. P. 2691–2699. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a83
28. Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients // *Clin Nutr*. 2005. Vol. 24, N 4. P. 502–509. doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.006
29. Dvir D., Cohen J., Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25, N 1. P. 37–44. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.010
30. Heyland D.K., Cahill N., Day A.G. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! // *Crit Care Med*. 2011. Vol. 39, N 12. P. 2619–2626. doi: 10.1097/CCM.0b013e318226641d
31. Hermans G., Casaer M.P., Clerckx B., et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1, N 8. P. 621–629. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8
32. Bear D.E., Puthuchear Z. Potential nutritional strategies to reduce muscle wasting in early critical illness // *ICU Management Practice*. 2016. Vol. 16, N 2. P. 109–111.
33. Nguyen N.Q., Chapman M., Fraser R.J., et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? // *Crit Care Med*. 2007. Vol. 35, N 11. P. 2561–2567. doi: 10.1097/01.CCM.0000286397.04815.B1
34. Di Bartolomeo A.E., Chapman M.J., Summers M.J., et al. Comparative effects on glucose absorption of intragastric and post-pyloric nutrient delivery in the critically ill // *Crit Care*. 2012. Vol. 16, N 5. P. R167. doi: 10.1186/cc11522
35. McNelly A., Hart N. Intermittent versus continuous feeding in ICU patients (NCT02358512). 2015. Режим доступа: www.clinicaltrials.gov. Дата обращения: 05.04.2017.
36. Cahill N.E., Dhaliwal R., Day A.G., et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is 'best achievable' practice? An international multicenter observational study // *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38, N 2. P. 395–401. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0263d
37. Needham D.M., Dinglas V.D., Morris P.E., et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 188, N 5. P. 567–576. doi: 10.1164/rccm.201304-0651OC
38. Wei X., Day A.G., Ouellette-Kuntz H., Heyland D.K. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study // *Crit Care Med*. 2015. Vol. 43, N 8. P. 1569–1579. doi: 10.1097/CCM.0000000000001000
39. Casaer M.P., Langouche L., Coudyzer W., et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness // *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41, N 10. P. 2298–2309. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cef02
40. Doig G.S., Simpson F., Sweetman E.A., et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2013. Vol. 309, N 20. P. 2130–2138. doi: 10.1001/jama.2013.5124
41. Doig G.S., Simpson F., Heighes P.T., et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3, N 12. P. 943–952. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X
42. Ferrie S., Allman-Farinelli M., Daley M., Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition // *JPEN*. 2016. Vol. 40, N 6. P. 795–805. doi: 10.1177/0148607115618449
43. Wischmeyer P.E. Are we creating survivors or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes // *Curr Opin Crit Care*. 2016. Vol. 22, N 4. P. 279–284. doi: 10.1097/MCC.0000000000000332
44. Reid C.L. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients // *Clin Nutr*. 2007. Vol. 26, N 5. P. 649–657. doi: 10.1016/j.clnu.2007.02.003
45. Zusman O., Theilla M., Cohen J., et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study // *Crit Care*. 2016. Vol. 20, N 1. P. 367. doi: 10.1186/s13054-016-1538-4
46. Oshima T., Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group // *Clin Nutr*. 2017. Vol. 36, N 3. P. 651–662. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.010
47. Wischmeyer P. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action? // *Curr Opin Crit Care*. 2012. Vol. 18, N 2. P. 164–173. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283514be5
48. Hoffer L.J., Bistrian B.R. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review // *Am J Clin Nutr*. 2012. Vol. 96, N 3. P. 591–600. doi: 10.3945/ajcn.111.032078
49. Elke G., Wang M., Weiler N., et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 1. P. R29. doi: 10.1186/cc13720
50. Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Knudsen W.A., et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients // *Clin Nutr*. 2012. Vol. 31, N 4. P. 462–468. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.006
51. Weijs P.J., Looijaard W.G., Beishuizen A., et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 6. P. 701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z
52. Bear D.E., Puthuchear Z.A., Hart N. Early feeding during critical illness // *Lancet Respir Med*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 15–17. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70262-5
53. Doig G.S., Simpson F., Bellomo R., et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 7. P. 1197–1208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9
54. Bohe J., Low J.F., Wolfe R.R., Rennie M.J. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids // *J Physiol*. 2001. Vol. 532, Pt 2. P. 575–579. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0575f.x

55. Atherton P.J., Etheridge T., Watt P.W., et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling // *Am J Clin Nutr.* 2010. Vol. 92, N 5. P. 1080–1088. doi: 10.3945/ajcn.2010.29819
56. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // *Clin Nutr.* 2003. Vol. 22, N 3. P. 321–336. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5
57. Heyland D.K., Dhaliwal R., Jiang X., Day A.G. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool // *Crit Care.* 2011. Vol. 15, N 6. P. R268. doi: 10.1186/cc10546
58. Rahman A., Hasan R.M., Agarwala R., et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the 'modified NUTRIC' nutritional risk assessment tool // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, N 1. P. 158–162. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015
59. Arabi Y.M., Aldawood A.S., Al-Dorzi H.M., et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the PermiT Trial // *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. Vol. 195, N 5. P. 652–662. doi: 10.1164/rccm.201605-10120C
60. Sarwal A., Parry S.M., Berry M.J., et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population // *J Ultrasound Med.* 2015. Vol. 34, N 7. P. 1191–1200. doi: 10.7863/ultra.34.7.1191
61. Looijaard W.G., Dekker I.M., Stapel S.N., et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients // *Crit Care.* 2016. Vol. 20, N 1. P. 386. doi: 10.1186/s13054-016-1563-3
62. Deane A.M., Dhaliwal R., Day A.G., et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* 2013. Vol. 17, N 3. P. R125. doi: 10.1186/cc12800
63. Heyland D.K., Dhaliwal R., Lemieux M., et al. Implementing the PEP up protocol in critical care units in Canada: results of a multicenter quality improvement study // *JPEN.* 2015. Vol. 39, N 6. P. 698–706. doi: 10.1177/0148607114531787
64. Peterson S.J., Tsai A.A., Scala C.M., et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation // *J Am Diet Assoc.* 2010. Vol. 110, N 3. P. 427–433. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.020
65. Rowles A., Langan A., Bear D.E. SUN-P019: oral intake and appetite in the intensive care unit // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, Suppl 1. P. S51. doi: 10.1016/S0261-5614(16)30362-4
66. Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35, N 6. P. 1315–1322. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.009
67. Connolly B., Hart N., Williamson P., Blackwood B. Development of a core outcomes set for trials of rehabilitation following critical illness. 2013.
68. Turnbull A.E., Sepulveda K.A., Dinglas V.D., et al. Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified Delphi consensus study // *Crit Care Med.* 2017. Vol. 45, N 6. P. 1001–1010. doi: 10.1097/CCM.0000000000002435
69. Turnbull A.E., Rabiee A., Davis W.E., et al. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: a scoping review of 425 publications // *Crit Care Med.* 2016. Vol. 44, N 7. P. 1267–1277. doi: 10.1097/CCM.0000000000001651
70. Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381, N 9864. P. 385–393. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8
71. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43, N 9. P. 1239–1256. doi: 10.1007/s00134-017-4711-6
72. Connolly B.A., Jones G.D., Curtis A.A., et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study // *Crit Care.* 2013. Vol. 17, N 5. P. R229. doi: 10.1186/cc13052
73. Walsh T.S., Salisbury L.G., Merriweather J.L., et al. Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern Med.* 2015. Vol. 175, N 6. P. 901–910. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0822
74. Jones C., Eddleston J., McCairn A., et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial // *J Crit Care.* 2015. Vol. 30, N 5. P. 901–907. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.002
75. Latronico N., Herridge M., Hopkins R.O., et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43, N 9. P. 1270–1281. doi: 10.1007/s00134-017-4757-5
76. Heyland D.K. Nutrition and Exercise in Critical Illness (NEXIS) (NCT03021902). 2016. Режим доступа: www.clinicaltrials.gov.

REFERENCES

1. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care.* 2015;19(1):35. doi: 10.1186/s13054-015-0737-8
2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa1409860
3. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
4. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2398–2408. doi: 10.1056/NEJMoa1502826
5. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489–1497. doi: 10.1056/NEJMoa1212722
6. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant

- supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306(14):1574–81. doi: 10.1001/jama.2011.1435
7. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011; 365(6):506–517. doi: 10.1056/NEJMoa1102662
 8. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN*. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
 9. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2600–2610. doi: 10.1097/CCM.0000000000000654
 10. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(2):131–137. doi: 10.1097/MCO.0000000000000348
 11. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538–544. doi: 10.1164/rccm.200505-693OC
 12. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010; 304(16):1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553
 13. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802
 14. Parry SM, Granger CL, Berney S, et al. Assessment of impairment and activity limitations in the critically ill: a systematic review of measurement instruments and their clinimetric properties. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):744–762. doi: 10.1007/s00134-015-3672-x
 15. Heyland DK, Stapleton RD, Mourtzakis M, et al. Combining nutrition and exercise to optimize survival and recovery from critical illness: conceptual and methodological issues. *Clin Nutr*. 2016; 35(5):1196–1206. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.003
 16. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591–1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
 17. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):245–258. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001
 18. Puthuchery Z, Harridge S, Hart N. Skeletal muscle dysfunction in critical care. Wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(10, Suppl):S676–682. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f2458d
 19. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(2):R12. doi: 10.1186/cc13189
 20. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25(2):210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021
 21. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):29–43. doi: 10.1177/0884533613510948
 22. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(3):305–315. doi: 10.1177/0884533609335176
 23. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg*. 2002;183(4):390–398. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00821-8
 24. Heighes PT, Doig GS, Sweetman EA, Simpson F. An overview of evidence from systematic reviews evaluating early enteral nutrition in critically ill patients: more convincing evidence is needed. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):167–174. doi: 10.1177/0310057X1003800126
 25. Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):51. doi: 10.1186/s13613-015-0051-2
 26. Casaer MP, Van den Bergh G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2450–2451. doi: 10.1056/NEJMc1404896
 27. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2691–2699. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182282a83
 28. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005;24(4):502–509. doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.006
 29. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr*. 2006;25(1):37–44. doi: 10.1016/j.clnu.2005.10.010
 30. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med*. 2011;39(12):2619–2626. doi: 10.1097/CCM.0b013e318226641d
 31. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med*. 2013a;1(8):621–629. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8
 32. Bear DE, Puthuchery Z. Potential nutritional strategies to reduce muscle wasting in early critical illness. *ICU Management Practice*. 2016;16(2):109–111.
 33. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med*. 2007;35(11):2561–2567. doi: 10.1097/01.CCM.0000286397.04815.B1
 34. Di Bartolomeo AE, Chapman MJ, Summers MJ, et al. Comparative effects on glucose absorption of intragastric and post-pyloric nutrient delivery in the critically ill. *Crit Care*. 2012;16(5):R167. doi: 10.1186/cc11522
 35. McNelly A, Hart N. Intermittent versus continuous feeding in ICU patients (NCT02358512). 2015. Available from: www.clinicaltrials.gov. Accessed 5 Apr 2017.
 36. Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is 'best achievable' practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2010;38(2):395–401. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0263d
 37. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):567–576. doi: 10.1164/rccm.201304-0651OC
 38. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H, Heyland DK. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1569–1579. doi: 10.1097/CCM.0000000000001000

39. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2298–2309. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cef02
40. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(20):2130–2138. doi: 10.1001/jama.2013.5124
41. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(12):943–952. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X
42. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *JPEN*. 2016;40(6):795–805. doi: 10.1177/0148607115618449
43. Wischmeyer PE. Are we creating survivors or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):279–284. doi: 10.1097/MCC.0000000000000332
44. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr*. 2007;26(5):649–657. doi: 10.1016/j.clnu.2007.02.003
45. Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):367. doi: 10.1186/s13054-016-1538-4
46. Oshima T, Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr*. 2017;36(3):651–662. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.010
47. Wischmeyer P. Parenteral nutrition and calorie delivery in the ICU: controversy, clarity, or call to action? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(2):164–73. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283514be5
48. Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):591–600. doi: 10.3945/ajcn.111.032078
49. Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014;18(1):R29. doi: 10.1186/cc13720
50. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012;31(4):462–468. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.006
51. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(6):701. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z
52. Bear DE, Puthuchearu ZA, Hart N. Early feeding during critical illness. *Lancet Respir Med*. 2014;2(1):15–17. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70262-5
53. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1197–208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9
54. Bohe J, Low JF, Wolfe RR, Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol*. 2001;532(Pt 2):575–579. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0575f.x
55. Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1080–1088. doi: 10.3945/ajcn.2010.29819
56. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321–336. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5
57. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268. doi: 10.1186/cc10546
58. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the 'modified NUTRIC' nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr*. 2016;35(1):158–162. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015
59. Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults. Post hoc analysis of the PermiT Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):652–662. doi: 10.1164/rccm.201605-10120C
60. Sarwal A, Parry SM, Berry MJ, et al. Interobserver reliability of quantitative muscle sonographic analysis in the critically ill population. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1191–1200. doi: 10.7863/ultra.34.7.1191
61. Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20(1):386. doi: 10.1186/s13054-016-1563-3
62. Deane AM, Dhaliwal R, Day AG, et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R125. doi: 10.1186/cc12800
63. Heyland DK, Dhaliwal R, Lemieux M, et al. Implementing the PEP uP protocol in critical care units in Canada: results of a multicenter quality improvement study. *JPEN*. 2015;39(6):698–706. doi: 10.1177/0148607114531787
64. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(3):427–433. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.020
65. Rowles A, Langan A, Bear DE. SUN-P019: oral intake and appetite in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2016;35 (Suppl 1):S51. doi: 10.1016/S0261-5614(16)30362-4
66. Chapple LS, Deane AM, Heyland DK, et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1315–1322. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.009
67. Connolly B, Hart N, Williamson P, Blackwood B. Development of a core outcomes set for trials of rehabilitation following critical illness. 2013.
68. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al. Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified Delphi consensus study. *Crit Care Med*. 2017;45(6): 1001–1010. doi: 10.1097/CCM.0000000000002435

- 69.** Turnbull AE, Rabiee A, Davis WE, et al. Outcome measurement in ICU survivorship research from 1970 to 2013: a scoping review of 425 publications. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1267–1277. doi: 10.1097/CCM.0000000000001651
- 70.** Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013; 381(9864):385–393. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61351-8
- 71.** Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1239–1256. doi: 10.1007/s00134-017-4711-6
- 72.** Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, et al. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2013;17(5):R229. doi: 10.1186/cc13052
- 73.** Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, Boyd JA, Griffith DM, Huby G, Kean S, Mackenzie SJ, Krishan A, Lewis SC, et al. Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):901–910. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0822
- 74.** Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J Crit Care.* 2015;30(5):901–907. doi: 10.1016/j.jccr.2015.05.002
- 75.** Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1270–1281. doi: 10.1007/s00134-017-4757-5
- 76.** Heyland DK. Nutrition and Exercise in Critical Illness (NEXIS). (NCT03021902). 2016. Available from: www.clinicaltrials.gov.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105438>

Нутриционная поддержка пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического и неврологического профиля: нужны ли нам специальные рекомендации?

К.Ю. Крылов¹, С.В. Свиридов¹, И.А. Савин²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Нутриционная поддержка пациентов в отделении интенсивной терапии является неотъемлемым компонентом интенсивной терапии. Пациенты неврологического и нейрохирургического профиля, находящиеся в отделении интенсивной терапии, — это особая группа пациентов, лечение которой отличается как по применяемым методам интенсивной терапии, так и по проведению нутриционной поддержки.

У пациентов нейрохирургического и неврологического профиля для определения потребностей в энергии необходимо использовать метод непрямой калориметрии. Использование расчётных уравнений, например уравнение Харриса–Бенедикта, невозможно из-за его большого расхождения с данными непрямой калориметрии. Потребность пациентов данной категории в белке необходимо производить из расчёта 1,2–2,0 г/кг массы тела в сутки, а данные потерь азота с мочой не следует использовать в качестве рутинного метода определения потребностей в белке. Недостаточное поступление энергии и белка у пациентов нейрохирургического и неврологического профиля может приводить к увеличению числа инфекционно-воспалительных осложнений, продолжительности искусственной вентиляции лёгких, времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и ухудшению реабилитационного потенциала. Чрезмерное поступление энергии опасно увеличением продукции углекислого газа, ростом внутрибрюшного и, как следствие, внутричерепного давления, усугублением риска вторичного повреждения головного мозга.

Повреждение центральной нервной системы угрожает увеличением проницаемости кишечной стенки, ухудшением моторики и даже сменой микробного пейзажа, что требует постоянного контроля за функцией желудочно-кишечного тракта с целью проведения адекватной нутриционной поддержки у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в отделении реанимации.

В современных рекомендациях по интенсивной терапии и нутриционной поддержке нет чётких рекомендаций по её проведению у данной категории пациентов.

Ключевые слова: нутриционная поддержка; нейрохирургия; неврология; интенсивная терапия.

Как цитировать

Крылов К.Ю., Свиридов С.В., Савин И.А. Нутриционная поддержка пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического и неврологического профиля: нужны ли нам специальные рекомендации? // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 173–179. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105438>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105438>

Nutritional support for patients in the neurosurgical and neurological intensive care unit: are special guidelines necessary?

Kirill Iu. Krylov¹, Sergey V. Sviridov¹, Ivan A. Savin²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The nutritional support for patients in the intensive care unit is an integral component of intensive care. Patients of a neurological and neurosurgical profile who are in the intensive care unit are a special group of patients, whose treatment differs both in the used intensive therapy methods and nutritional support provision.

Indirect calorimetry should be used to determine the energy requirements in neurosurgical and neurological patients. The use of calculation equations, such as the Harris-Benedict equation, is impossible due to its large discrepancy with indirect calorimetry data. The need for protein in patients of this category should be made at the rate of 1.2–2.0 g/kg of body weight per day. The urinary nitrogen loss data should not be used as a routine method for determining protein requirements in these patients. Insufficient energy and protein intake in neurosurgical and neurological patients can lead to increased infectious complications, mechanical ventilation duration, and length of intensive care unit stay, and rehabilitation potential deterioration. Excessive energy intake can lead to increased carbon dioxide production and intra-abdominal pressure, thereby increasing the intracranial pressure and aggravating secondary brain damage.

The central nervous system damage leads to increased intestinal permeability, worsens motility, and even changes the microbiota, which requires constant monitoring of the gastrointestinal tract functions to provide adequate nutritional support in neurological and neurosurgical patients who are in the intensive care unit.

In modern guidelines, both on intensive care and nutritional support, recommendations for its implementation in these patients are unclear.

Keywords: nutritional support; neurosurgery; neurology; intensive care.

To cite this article

Krylov KI, Sviridov SV, Savin IA. Nutritional support for patients in the neurosurgical and neurological intensive care unit: are special guidelines necessary? *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):173–179. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105438>

Received: 26.03.2022

Accepted: 29.03.2022

Published: 30.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Нутриционная поддержка пациентов в стационаре стала неотъемлемой частью лечебного и реабилитационного процесса. Начиная с пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и до выписки из стационара с последующей реабилитацией в амбулаторных условиях пациент, получающий адекватную нутриционную поддержку, быстрее восстанавливается и возвращается к нормальной жизни.

Пациенты нейрохирургического и неврологического профиля — особая когорта пациентов, у которых вследствие повреждения центральной нервной системы нарушается работа других органов и систем. Нутриционная поддержка данной категории пациентов — сложный процесс, требующий системного подхода для её адекватного проведения. Пациенты неврологического и нейрохирургического профиля, находящиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отличаются от таковых общехирургического и терапевтического профиля, в том числе имеют свои особенности в проведении нутриционной поддержки.

На сегодняшний день издано большое количество отечественных и зарубежных рекомендаций, посвящённых организации нутриционной поддержки пациентов разных категорий в отделениях интенсивной терапии [1–3], однако лишь в документе Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society Clinical Nutrition and metabolism, ESPEN) имеются указания по нутриционной поддержке пациентов неврологического профиля, в том числе в отделении реанимации [4].

В целом, организации нутриционной поддержки пациентов нейрохирургического и неврологического профиля, находящихся в ОРИТ, уделено недостаточное внимание в руководящих документах, при этом число публикаций с результатами подобных исследований также ограничено.

РАСЧЁТ ПОТРЕБНОСТИ В ЭНЕРГИИ И БЕЛКЕ

Пациенты неврологического и нейрохирургического профиля, находящиеся в отделении интенсивной терапии, — это, прежде всего, пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения ишемического/геморрагического типа, тяжёлой черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием. Для каждого из этих пациентов справедливо применение определённых методов интенсивной терапии, таких как гипотермия, длительная седация, обезболивание наркотическими анальгетиками, использование релаксантов и т.д. Для каждого состояния объём интенсивной терапии определяется индивидуально. Проведение искусственной вентиляции лёгких также влияет на состояние метаболизма данной категории пациентов.

В результате применения тех или иных методов интенсивной терапии врач сталкивается с рядом проблем, касающихся расчёта необходимого количества энергии и белка для таких пациентов. В современных европейских, американских, а также российских руководствах по клиническому питанию пациентов в ОРИТ, в том числе находящихся на искусственной вентиляции лёгких, в качестве главного метода определения потребности в энергии предложена именно непрямая калориметрия [1–3]. Безусловно, для пациентов неврологического и нейрохирургического профиля это наиболее актуальный способ определения потребности в энергии в сравнении с расчётными методами, такими как уравнение Харриса–Бенедикта. К счастью, такие формулы для пациентов неврологического и нейрохирургического профиля в ОРИТ полностью уходят из практики, и мы, таким образом, подстраиваемся под конкретный метод интенсивной терапии.

Хорошо известно, что применение обезболивания наркотическими анальгетиками, длительная седация снижают энергопотребности пациента. Повышение температуры тела, развитие инфекционно-воспалительных осложнений способствуют у таких пациентов увеличению скорости метаболизма, гипотермия, напротив, скорость метаболизма снижает. В итоге идеально рассчитать необходимое количество энергии при помощи уравнений у данной категории пациентов, исходя из количества 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, не представляется возможным. Так, недостаточное поступление нутриентов на фоне развивающейся нейроэндокринной стресс-реакции ведёт к быстрой потере мышечной массы, а следовательно, к ухудшению сопротивляемости организма инфекционно-воспалительным осложнениям, обуславливая более длительное пребывание пациента на искусственной вентиляции лёгких и в целом в стационаре, ухудшение исхода и пр. В то же время чрезмерное поступление нутриентов в остром периоде, как правило, осложнённом повышенным внутричерепным давлением и зависимостью пациентов от идеального гемостаза во избежание усугубления повреждения головного мозга, будет увеличивать продукцию углекислого газа, угрожать ростом внутрибрюшного, а следовательно, и внутричерепного давления с риском вторичного повреждения головного мозга. Таким образом, для снижения вышеперечисленных рисков у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля использование метода непрямой калориметрии в определении потребности в энергии, на наш взгляд, наиболее оптимально.

Для пациентов в ОРИТ определение потерь азота с мочой должно стать целью научных исследований, но не являться рутинной процедурой. В настоящий момент времени не разработано идеального способа определения потребности неврологических и нейрохирургических пациентов в белке, поэтому, как и в случае с общехирургическими больными, используются расчётные методы, исходя из потребности 1,2–2 г белка на килограмм массы тела.

Данные литературных источников и собственные наблюдения показывают, что восполнение необходимой потребности в белке без превышения необходимого количества энергии снижает у данной группы пациентов долю переливания альбумина и улучшает исход заболевания. Таким образом, для определения потребности организма в энергии у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в ОРИТ, следует использовать метод непрямой калориметрии, а для расчёта потребности в белке — расчётные уравнения, обозначенные современными руководствами (от 1,2 до 2 г на кг массы тела) [1, 2]. Расчёт азотистого баланса, в частности потери азота с мочой, необходимо использовать в научных исследованиях.

ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

У пациентов ОРИТ общехирургического профиля в результате прямого вмешательства в органы брюшной полости зачастую развиваются кишечная недостаточность, парез кишечника, что существенно затрудняет проведение энтерального питания. Пациенты неврологического и нейрохирургического профиля, находящиеся в ОРИТ, казалось бы, не должны каким-либо образом иметь проблем с функциями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако это не так. Согласно результатам исследований, сам по себе факт повреждения центральной нервной системы допускает увеличение у пациента проницаемости кишечной стенки, ухудшение моторики и даже смену микробного пейзажа [5–7]. К тому же у данной категории пациентов в качестве интенсивной терапии используют лекарственные средства (седативные препараты, наркотические обезболивающие) и методы лечения (гипотермия), которые напрямую влияют на нормальную работу ЖКТ. Данная когорта пациентов имеет риск развития нарушения функций ЖКТ и, соответственно, лимиты на применение энтерального питания. Однако пациенты неврологического и нейрохирургического профиля, находящиеся в ОРИТ, все же гораздо меньше потребляют парентеральное питание, чем пациенты общехирургического профиля, что связано с анатомической сохранностью ЖКТ (если не идёт речь о сочетанной травме).

Для нормальной работы ЖКТ следует обязательно контролировать ряд параметров: в частности, обычным проявлением нарушения функций ЖКТ в ОРИТ являются вздутие живота, рвота, увеличение остаточного объёма желудка и диарейный синдром. У пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в ОРИТ, важно не реже 3 раз в сутки контролировать остаточный объём желудка, а если остаточный объём увеличен и составляет больше 200–250 мл/сут, необходимо увеличить кратность наблюдений до 6 раз/сут. Это очень важный момент, который позволяет адекватно оценивать нормальную функцию ЖКТ. У данной категории пациентов

справедливо также измерение внутрибрюшного давления для контроля нормальной функции ЖКТ.

У пациентов ОРИТ неврологического и нейрохирургического профиля, несмотря на отсутствие непосредственного вмешательства на органах брюшной полости, также развивается кишечная недостаточность, нарушается нормальная функция ЖКТ. Необходимо следить за функцией ЖКТ, используя как оценку величины остаточного объёма желудка, так и измерение внутрибрюшного давления.

ДРУГИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на то что пациенты неврологического и нейрохирургического профиля в ОРИТ чаще получают зондовое энтеральное либо парентеральное питание, на этапе восстановления нормального сознания они могут быть переведены на пероральное питание и пероральный приём препаратов. Более того, часть пациентов, поступающих в острый период, например при остром нарушении мозгового кровообращения, могут получать пероральное питание. В современных рекомендациях по питанию пациентов в ОРИТ говорится, что пероральный путь является наиболее предпочтительным, и только при его исключении добавляется энтеральное зондовое питание. Если невозможно и энтеральное зондовое питание, то переключаются на парентеральное питание [1]. Важно понимать, что у пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, которые попадают в ОРИТ, возможно развитие такого синдрома, как дисфагия. Любой пациент с повреждением центральной нервной системы, даже находящийся в сознании, должен быть оценён на нарушение акта глотания. Наиболее частый метод — трёхглотковая проба, которую может проводить в том числе и медицинская сестра, по результатам которой можно определить степень готовности к пероральному кормлению. Дисфагия определяется в случае, если пациент поперхивается или у него появляется нарушение голоса. Такому пациенту предписывается «ничего не употреблять через рот» и совместно с логопедами оценивается консистенция пищи, принимаемой перорально. Пациентам ОРИТ неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся на пероральном питании, следует обязательно контролировать количество съеденной пищи, а самое главное — объём употребленной жидкости, особенно у тех, кто не получает дополнительную инфузионную терапию. Часто из-за нарушения глотания пациент может быть ограничен в достаточном объёме жидкости и пищи, в частности по энергии и белку.

Как указывалось выше, в современных международных рекомендациях, раскрывающих методы интенсивной терапии и лечения пациентов неврологического и нейрохирургического профиля в ОРИТ, практически не отражены вопросы правильного питания. В 4-м издании американских рекомендаций по лечению черепно-мозговой травмы упоминается о нутриционной поддержке пациентов с покрытием потребности в энергии не позднее 5-го, самое большое — 7-го дня после травмы для снижения смертности. Назоэнтеральное введение продуктов рекомендуется для снижения частоты вентиляторассоциированных пневмоний [8].

В статье A. Scerrati и соавт. [9], посвящённой стандартам терапии и подходам к лечению пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой, говорится об отсутствии на текущий момент руководств по оптимальному применению нутриционной поддержки у пациентов с черепно-мозговой травмой. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации и стандартизации нутриционной поддержки в отношении обеспечения пациентов энергией и белком, времени проведения, количества и путей проведения нутриционной поддержки [9].

В международных руководствах по лечению аневризматического субарахноидального кровоизлияния единственной рекомендацией по проведению питания у данной категории пациентов указана только богатая овощами диета, снижающая риск аневризматического субарахноидального кровоизлияния [10]. В международных рекомендациях по лечению спонтанного внутривentricular кровоизлияния вообще нет рекомендаций по нутриционной поддержке [11], если не считать ссылку на «другие медицинские осложнения у пациентов с внутривentricular кровоизлияниями», которые включают острое повреждение почек, гипонатриемию, желудочно-кишечные кровотечения, нарушение пищевого статуса, инфекции мочевыводящих путей и постинсультную депрессию. В статье G. Grasso и соавт. [12], посвящённой лечению аневризматического субарахноидального кровоизлияния, также отсутствует проблема нутриционной поддержки.

Руководство 2018 г. по лечению пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу исчерпывается рекомендациями о начале энтерального питания в течение 7 дней с момента поступления пациента после острого инсульта. Для пациентов с дисфагией целесообразно сначала использовать назогастральные зонды для питания в ранней фазе инсульта (с первых 7 дней) и устанавливать чрескожные гастростомы пациентам с ожидаемо длительной (более 2–3 нед) дисфагией и невозможностью самостоятельного глотания. Нутриционную поддержку целесообразно рассмотреть для пациентов, которые не доедают или подвержены риску недостаточности питания. Разумным считается также ведение протоколов гигиены полости рта для снижения риска пневмонии после инсульта [13].

В рекомендациях ESPEN по питанию пациентов с неврологическими заболеваниями есть ряд более детальных и чётких указаний: всем пациентам с инсультом должен проводиться скрининг риска недостаточности питания при поступлении в клинику; рутинное применение сипинга не рекомендуется пациентам с острым инсультом без дисфагии, которые адекватно питаются; больным острым инсультом с недостаточностью питания и высокими рисками её развития рекомендуется нутриционная поддержка методом сипинга; пациенты с продолжительной (предположительно будет длиться более 7 дней) тяжёлой дисфагией после инсульта должны получать раннее (не более 72 ч) энтеральное питание. Пациенты с тяжёлым течением инсульта и сниженным уровнем сознания, которые нуждаются в искусственной вентиляции лёгких, должны получать раннее энтеральное зондовое питание [4]. По сути, речь идёт о пациентах, которые не находятся в ОРИТ.

В практических рекомендациях Европейского общества критической медицины (European Society of Intensive Medicine, ESICM) всего две отсылки к питанию пациентов с нейропатологией: предлагается использовать ранее энтеральное питание у пациентов с черепно-мозговой травмой и при инсульте как ишемического, так и геморрагического генеза [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент времени ни международные, ни российские руководства не выделяют пациентов ОРИТ неврологического и нейрохирургического профиля в отдельную когорту пациентов с особыми условиями нутриционной поддержки. На наш взгляд, для выделения данной категории пациентов в отдельную группу с целью быстрого восстановления и минимизации риска вторичного повреждения головного мозга имеется ряд особенностей: методы интенсивной терапии и используемые препараты, ожидание нарушений функций ЖКТ, возможное развитие дисфагии, необходимость точного дозирования энергии и белка.

Считаем необходимым создание конкретных позиционных документов для пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, находящихся в ОРИТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший

вклад распределён следующим образом: К.Ю. Крылов — формирование концепции, подбор литературных источников, написание статьи; С.В. Свиридов — формирование концепции, редактирование статьи; И.А. Савин — редактирование статьи, подбор литературных источников.

ADDITIONAL INFORMATION

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. K.Iu. Krylov — concept, selection of literary sources, writing an article; S.V. Sviridov — concept, article editing; I.A. Savin — article editing, selection of literary sources. 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. Singer P, Blaser R.A., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
2. McClave S.A., Beth E., Martindale T.G., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *J Parenteral Enteral Nutrition*. 2016. Vol. 40, N 2. P. 159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
3. Клинические рекомендации «Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких» (утв. в 2017 г.) Федерация анестезиологов-реаниматологов, 2017. 33 с.
4. Burgos R., Bretón I., Cereda E., et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology // *Clin Nutr*. 2018. Vol. 37, N 1. P. 354–396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
5. Bansal V., Costantini T., Kroll L., et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis // *J Neurotrauma*. 2009. Vol. 26, N 8. P. 1353–1359. doi: 10.1089/neu.2008.0858
6. Olsen A.B., Hetz R.A., Xue H., et al. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility // *Neurogastroenterol Motil*. 2013. Vol. 25, N 7. P. 593–e463. doi: 10.1111/nmo.12121
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Krüger M., Kirsch S. Central nervous system and the colonic bioreactor: analysis of colonic microbiota in patients with stroke unravels unknown mechanisms of the host defense after brain injury // *Intestinal Research*. 2012. Vol. 10, N 4. P. 332–342. doi: 10.5217/ir.2012.10.4.332
8. Carney N., Totten A., O'Reilly C., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition // *Neurosurgery*. 2016. Vol. 80, N 1. P. 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
9. Scerrati A., de Rosa S., Mongardi L., et al. Standard of care, controversies, and innovations in the medical treatment of severe traumatic brain injury // *J Neurosurg Sci*. 2018. Vol. 62, N 5. P. 574–583. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04462-4
10. Connolly E.S., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2012. Vol. 43, N 6. P. 1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839
11. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S., et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. 2015. Vol. 46, N 7. P. 2032–2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
12. Grasso G., Alafaci C., Macdonald R.L. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: state of the art and future perspectives // *Surg Neurol Int*. 2017. Vol. 8. P. 11. doi: 10.4103/2152-7806.198738
13. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. 2018. Vol. 49, N 3. P. e46–e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
14. Blaser R.A., Starkopf J., Alhazzani W., et al.; ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines // *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, N 3. P. 380–398. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0

REFERENCES

1. Singer P, Blaser RA, Berger M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2018;38(1): 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
2. McClave SA, Beth E, Martindale TG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenteral Enteral Nutrition*. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
3. Clinical recommendations “Metabolic monitoring and nutritional support during long-term artificial lung ventilation” (approved in 2017). Federation of Anesthesiologists-Resuscitators; 2017. 33 p. (In Russ).
4. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354–396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
5. Bansal V, Costantini T, Kroll L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. *J Neurotrauma*. 2009;26(8):1353–1359. doi: 10.1089/neu.2008.0858

6. Olsen AB, Hetz RA, Xue H, et al. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(7):593–e463. doi: 10.1111/nmo.12121
7. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Krüger M, Kirsch S. Central nervous system and the colonic bioreactor: analysis of colonic microbiota in patients with stroke unravels unknown mechanisms of the host defense after brain injury. *Intestinal Research.* 2012;10(4):332–342. doi: 10.5217/ir.2012.10.4.332
8. Carney N, Totten A, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2016;80(1):6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
9. Scerrati A, de Rosa S, Mongardi L, et al. Standard of care, controversies, and innovations in the medical treatment of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018;62(5):574–583. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04462-4
10. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839
11. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032–2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
12. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: state of the art and future perspectives. *Surg Neural Int.* 2017;8:11. doi: 10.4103/2152-7806.198738
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
14. Blaser RA, Starkopf J, Alhazzani W, et al.; ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):380–398. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0

ОБ АВТОРАХ

* **Крылов Кирилл Юрьевич**; к.м.н.;

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>;

eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: kkrylov@nsi.ru

Свиридов Сергей Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;

eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Савин Иван Анатольевич, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>;

eLibrary SPIN: 1342-7065; e-mail: savin@nsi.ru

AUTHORS' INFO

* **Kirill Iu. Krylov**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>;

eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: kkrylov@nsi.ru

Sergey V. Sviridov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;

eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Ivan A. Savin, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>;

eLibrary SPIN: 1342-7065; e-mail: savin@nsi.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author