



ФНКЦ РР

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

FEDERAL RESEARCH AND CLINICAL CENTER
OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND REHABILITOLOGY



- R - S - P - E - N -

Клиническое питание и метаболизм

Том 3 · Выпуск 4

Clinical nutrition and metabolism

Volume 3 · Issue 4

2022



ECO • VECTOR

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



УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
- ООО «Эко-Вектор»
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77 - 74099 от 19.10.2018.

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
Адрес: 107031, г. Москва,
ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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».

Литературные редакторы:
Я.А. Шаповалова, М.Н. Шошина
Корректор: *Я.А. Шаповалова*
Верстка: *Е.А. Трухтанова*

Сдано в набор 23.01.2023.

Подписано в печать 30.01.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 8,75. Усл. печ. л. 8,1. Уч.-изд. л. 4,8.

Цена свободная.

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Клиническое питание и метаболизм

Том 3 | Выпуск 4 | 2022

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

Лүфт 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».

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2022

ЭКО • ВЕКТОР



FOUNDERS

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

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg,
191186, 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 OFFICE

Executive editor

Elena A. Philippova
E-mail: cnm@eco-vector.com
Phone: +7 (965) 012 70 72
Address: 25 bld 2, Petrovka street,
Moscow, 107031, Russian Federation

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
Copyeditors: *Ya.A. Shapovalova*,
M.N. Shoshina
Proofreader: *Ya.A. Shapovalova*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Clinical nutrition and metabolism

Volume 3 | Issue 4 | 2022

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. (Med.) (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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.П. Шень, С.Ю. Мухачева

Нутритивная поддержка у пациентов с абдоминальной хирургической патологией:
взгляд хирурга и анестезиолога — оппонентов или союзников? 181

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

А.С. Иванова, О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Л.Я. Вольф

Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных.
Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки. 193

К.Ю. Крылов, С.В. Свиридов, И.В. Веденина, Р.С. Язубян

Нутритивная поддержка как часть базовой терапии пациента в остром периоде
ишемического инсульта, находящегося на искусственной вентиляции лёгких
в отделении реанимации и интенсивной терапии 207

Э.А. Сатвалдиева, Г.З. Ашурова

Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей 217

И.Г. Никитин, Л.А. Бруцкая, Н.А. Гульмяева, А.С. Подхватилина

Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных. 230

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Natalya P. Shen, Svetlana Yu. Mukhacheva

Nutritional support for patients with abdominal surgical pathology:
the view of a surgeon and an anesthesiologist — opponents or allies? 181

REVIEWS

Anastasia S. Ivanova, Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Larisa Ya. Volf

Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer.
Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories 193

Kirill Yu. Krylov, Sergey V. Sviridov, Irina V. Vedenina, Ruben S. Yagubyan

Nutritional support as part of the basic therapy of a patient in the acute period of ischemic stroke
in the intensive care unit 207

Elmira A. Satvaldieva, Gulchehra Z. Ashurova

Nutritional therapy for protein-energy malnutrition in children with sepsis. 217

Igor G. Nikitin, Ludmila A. Brutskaya, Nadezhda A. Gultiaeva, Anastasiya S. Podkhvatilina

Issues of diagnostics and treatment of vitamin D deficiency in older patients 230

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110892>

Нутритивная поддержка у пациентов с абдоминальной хирургической патологией: взгляд хирурга и анестезиолога — оппонентов или союзников?

Н.П. Шень^{1, 2}, С.Ю. Мухачева^{1, 3}¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация³ Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нутритивная поддержка в абдоминальной хирургии — сложный раздел интенсивной терапии со множеством противоречий как в имеющихся рекомендациях, так и в отношении междисциплинарного взаимодействия. Далеки от своего решения вопросы оценки нутритивного статуса, сроков начала и методов проведения клинического питания. Проведённый анализ позволил не столько объяснить, кого и как кормить в отделении реанимации, доказать необходимость раннего начала энтерального питания, сколько оценить «масштаб бедствия» в виде отсутствия единства взглядов и низкой приверженности клиническим рекомендациям.

Цель исследования — провести анализ эффективности раннего энтерального питания в достижении оптимальных результатов лечения пациентов с абдоминальной хирургической патологией, оценить глубину знаний и приверженность клиническим рекомендациям у специалистов, оказывающих помощь данной когорте пациентов.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов, из которых у 32 было начато раннее энтеральное питание, а у 18 — позднее. Также проведено анкетирование 41 специалиста — хирурга и анестезиолога-реаниматолога из трёх ведущих стационаров г. Тюмени. Основной сбор клинического материала проводился на базе Областной клинической больницы № 1 (Тюмень).

Результаты. Проведённое исследование продемонстрировало преимущества раннего энтерального питания перед отсроченным в виде сокращения длительности госпитализации, реанимационного этапа лечения и минимизации лёгочных осложнений в среднем на 48 ч. Вместе с тем анкетирование специалистов, оказывающих помощь данной когорте пациентов, показало отсутствие единства в тактических подходах и недостаточную приверженность существующим мировым клиническим рекомендациям по клиническому питанию у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

Заключение. Дальнейшие исследования в области нутритивной поддержки у пациентов с абдоминальной хирургической патологией должны быть направлены на сокращение сроков принятия решений в пользу более раннего и сочетанного метода нутритивной поддержки, чему может способствовать повышение грамотности и приверженности клиническим рекомендациям специалистов на междисциплинарном уровне.

Ключевые слова: абдоминальная хирургическая патология; нутритивная поддержка; раннее энтеральное питание.

Как цитировать

Шень Н.П., Мухачева С.Ю. Нутритивная поддержка у пациентов с абдоминальной хирургической патологией: взгляд хирурга и анестезиолога — оппонентов или союзников? // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 181–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110892>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110892>

Nutritional support for patients with abdominal surgical pathology: the view of a surgeon and an anesthesiologist — opponents or allies?

Natalya P. Shen^{1, 2}, Svetlana Yu. Mukhacheva^{1, 3}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Nutritional support in abdominal surgery is a complex aspect of intensive care with many contradictions in available recommendations and in relation to interdisciplinary interaction. The challenges of assessing nutritional status and timing of the start and methods of clinical nutrition have not yet been resolved. Research has not yet explained whom and how to feed in the intensive care unit, nor has it proved the need for an early start of enteral nutrition or assessed the scale of the problems, such as the lack of uniform views and low adherence to clinical recommendations.

AIM: To analyze the effectiveness of early enteral nutrition in achieving optimal treatment results in patients with abdominal surgical pathology and assess the depth of knowledge and adherence to clinical recommendations of specialists providing care to this cohort.

MATERIALS AND METHODS: The study included 50 patients, 32 of whom started early enteral nutrition and 18 received later enteral nutrition. A survey of 41 specialists (surgeons and intensivists) from three leading hospitals in Tyumen was also conducted. The main set of clinical material was conducted on the basis of the Regional Clinical Hospital No. 1 (Tyumen).

RESULTS: The study demonstrated the advantages of early enteral nutrition over delayed nutrition by an average of 48 h by reducing the length of hospital stay and resuscitation stage of treatment and minimizing pulmonary complications. Moreover, a survey of specialists assisting this cohort showed a lack of consensus in treatment approaches and insufficient adherence of patients with abdominal surgical pathology to existing clinical recommendations on clinical nutrition.

CONCLUSIONS: Further research on nutritional support in patients with abdominal surgical pathology should aim at reducing the decision-making time in favor of an earlier and combined method of nutritional support, which can be facilitated by enhancing literacy and promoting adherence to clinical recommendations of specialists at the interdisciplinary level.

Keywords: abdominal surgical pathology; nutritional support; early enteral nutrition.

To cite this article

Shen NP, Mukhacheva SYu. Nutritional support for patients with abdominal surgical pathology: the view of a surgeon and an anesthesiologist — opponents or allies? *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):181–192. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr110892>

Received: 12.09.2022

Accepted: 16.01.2023

Published: 19.01.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Нутритивная поддержка на сегодняшний день является неотъемлемой частью лечения хирургического пациента в отделении реанимации. Доказана её польза во время как воспалительной, так и восстановительной фазы хирургического заболевания как метода лечения, способствующего улучшению состояния здоровья пациента после хирургической операции [1–6]. В недавних метаанализах, посвящённых данной теме, было показано, что энтеральное питание (ЭП) снижает продолжительность пребывания пациента в стационаре и частоту развития послеоперационных осложнений после плановых операций на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [7–11]. Несколько исследований рекомендовали начинать ЭП как можно раньше после операции, так как оно позволяет пациентам быстрее восстановиться и перейти к обычной жизни [11–13]. Вместе с тем ЭП часто откладывают по различным причинам, включая потенциальную возможность послеоперационных осложнений, таких как кишечная непроходимость или несостоятельность анастомоза. На самом деле практика отсрочки ЭП до отхождения газов или стула является консервативной тактикой, возникшей из, казалось бы, обоснованного беспокойства по поводу нагрузки на свежий анастомоз. Однако преимущества этой методики не были подтверждены клиническими исследованиями.

ЭП имеет значительные положительные эффекты, такие как уменьшение инфекционных осложнений, бактериальной транслокации или аспирации, выраженности синдрома полиорганной дисфункции у хирургических пациентов [14–17]. Недавние исследования показали, что раннее ЭП (РЭП) также осуществимо и (или) полезно после неотложных операций на ЖКТ [18–21], в случае если к нему нет противопоказаний, таких как кишечная непроходимость, мальабсорбция, множественные свищи с высоким сбросом, ишемия кишечника, тяжёлый шок с нарушением перфузии внутренних органов и фульминантным сепсисом [22–24]. Однако, несмотря на то что был продемонстрирован ряд положительных эффектов РЭП у хирургических пациентов, большинство этих исследований были сосредоточены в первую очередь на плановых операциях на ЖКТ. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности раннего послеоперационного ЭП у пациентов с вмешательствами на органах ЖКТ, а также тактики специалистов — хирургов и анестезиологов-реаниматологов, что, на наш взгляд, особенно важно, так как постоянные междисциплинарные дискуссии и отсутствие консенсуса, безусловно, оказывают отрицательное влияние на лечебный процесс.

Цель исследования — провести анализ эффективности РЭП в достижении оптимальных результатов лечения пациентов с абдоминальной хирургической патологией, оценить глубину знаний и приверженность клиническим рекомендациям у специалистов, оказывающих помощь данной когорте пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое проспективное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Все пациенты, рассматриваемые в нашем исследовании, перенесли резекцию кишечника и (или) наложение анастомоза, а также первичную пластику с травматической или нетравматической перфорацией кишечника. Также были включены пациенты с аппендикулярным перитонитом и кишечной непроходимостью (в том числе странгуляционной). В это исследование включались и пациенты с перенесённым шоком, которые перестали нуждаться в применении вазопрессоров в течение ближайших двух дней после операции. Исключались лица, перенёвшие аппендэктомию (без перфорации червеобразного отростка), неосложнённую холецистэктомию или адгезиолизис без резекции кишки и (или) анастомоза, а также пациенты со стойкой ишемией кишечника, мезентериальным тромбозом (нарушениями мезентериального кровотока) или синдромом короткой кишки.

Условия проведения исследования

В исследовании приняли участие пациенты одного стационара — Областной клинической больницы (ОКБ) № 1 (Тюмень).

Продолжительность исследования

Наблюдение за пациентами продолжалось от момента госпитализации до выписки из стационара.

Описание медицинского вмешательства

Изучались сроки начала и характер нутритивной поддержки в послеоперационном периоде. Энергетические потребности рассчитывались либо по упрощённой формуле (25–30 ккал/кг), либо по уравнению Харриса–Бенедикта [25, 26]. Целевые энергетические потребности были разделены на <80% или ≥80% целевых калорий в течение 3–5 дней после начала ЭП отдельно или в сочетании с дополнительным парентеральным питанием (ПП). РЭП определяли как пероральное ЭП, а также зондовое (через назогастральный или тонкокишечный зонд), начатое в течение первых 24–48 ч после оперативного вмешательства. Позднее ЭП (ПЭП) определяли как пероральное питание или ЭП, начатое спустя два и более дня после операции.

Критерии для начала ЭП включали гемодинамическую стабильность или снижение дозы вазопрессоров, отсутствие признаков ишемии кишечника во время операции и клинически. Послеоперационные лёгочные осложнения включали пневмонию, ателектазы, плевральный выпот

и острый респираторный дистресс-синдром. Раневые осложнения определялись как выделение гноя и положительный бактериальный посев из мест хирургического вмешательства. Послеоперационная непроходимость определялась как устойчивая немеханическая обструкция в течение более трёх дней после операции и подтверждалась простой рентгенографией брюшной полости. В данном исследовании инфекционные осложнения определялись как наличие пневмонии, раневой инфекции и сепсиса.

Основной исход исследования

Истинной конечной точкой исследования было развитие жизнеугрожающих состояний, осложнений и исход хирургического заболевания. Суррогатными конечными точками были наличие сброса по зонду и количество введённой жидкости и ЭП в первые 48 ч. Оценивали результат лечения в зависимости от времени начала ЭП как доказательство эффективности и безопасности ЭП, начатого в первые 48 ч от момента выполнения оперативного вмешательства.

Анализ в подгруппах

Клинические факторы и хирургические результаты сравнивали между двумя группами (РЭП=32 против ПЭП=18). В исследовании учитывали возраст, пол, класс физического статуса по оценке Американского общества анестезиологов, выраженность коморбидности, диагноз, локализацию поражения, тип операции, степень достижения целевого количества калорий, использование дополнительного ПП. Также изучали частоту и типы осложнений, уровень летальности, длительность искусственной вентиляции лёгких, продолжительность пребывания в отделении реанимации и стационаре.

Методы регистрации исходов

Исход регистрировали с помощью формализованной истории болезни, заносая результаты в формализованную базу данных, которую затем обрабатывали статистическими методами.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ОКБ № 1 (Тюмень) от 1 июля 2022 г., протокол № 21.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Категориальные переменные были представлены в виде частот и процентов, а непрерывные переменные — в виде медиан и межквартильных диапазонов или средней величины и ошибки средней величины. Анализы проводились с использованием теста χ^2 для категориальных переменных и U-теста Манна–Уитни для непрерывных переменных. Ковариантами, включёнными в расчёт, были возраст, пол, локализация поражения, тип операции, наличие или отсутствие стомы и наличие ПП. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Среди 75 взрослых пациентов, исходно подходящих для анализа, 50 (66,6%) нуждались в назначении ЭП после операции на ЖКТ и выразили своё согласие его принимать. У 25 пациентов согласие на включение в исследование получить не удалось. Восстановительные операции на толстой кишке у всех пациентов выполнялись в плановом порядке, все остальные — в экстренном. Исходные характеристики в зависимости от того, когда впервые было начато ЭП, обобщены в табл. 1. Были установлены

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включённых в исследование, $M \pm SD$

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study, $M \pm SD$

Характеристика	РЭП (n=32)	ПЭП (n=18)	p
Возраст, лет	64,2±1,6	61,4±1,5	0,2
Мужской пол, n (%)	21 (65,6%)	11 (61,1)	0,7
Масса тела, кг	78,4±2,6	80,4±2,7	0,59
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	4,6±0,7	4,4±0,8	0,85
ASA, класс физического статуса	3,2±0,2	3,1±0,3	0,78
APACHE II, баллы	18,6±1,1	17,9±1,5	0,7
Применено парентеральное питание, n (%)	20 (62,5%)	14 (77,7%)	<0,05
Сроки начала ЭП, часы от момента операции	27,8±2,6	48,6±2,5	<0,001
Лапаротомия, резекция тонкой кишки с анастомозом, n (%)	12 (37,5%)	7 (38,8%)	>0,05
Восстановительные операции на толстой кишке с анастомозом, n (%)	13 (40,6%)	7 (38,8%)	>0,05
Аппендэктомия, санация, дренирование брюшной полости, (аппендикулярный перитонит), n (%)	7 (21,8%)	4 (22,2%)	>0,05

значительные различия в использовании ЭП между группами по срокам его начала. Тем не менее не было никаких существенных различий ни по одному из других исходных показателей за исключением частоты использования ПП (в группе ПЭП ПП применяли чаще). Хирургические процедуры в изученной популяции были также сопоставимы (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно времени начала ЭП были получены статистически значимые отличия по длительности госпитализации, времени пребывания в отделении реанимации и лёгочным осложнениям (внутрибольничной пневмонии). Ни в одном случае не было зарегистрировано несостоятельности анастомоза. Следует отметить, что сброс по зонду как в первой, так и во второй группе имел место, и его объём статистически значимо не отличался. При этом объём введённого клинического питания в группе РЭП составил всего $703,2 \pm 355$ мл, что тем не менее имело свои положительные эффекты, несмотря на то что это составляло в среднем $1/4$ от физиологической потребности пациентов (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ЭП имеет несколько преимуществ, таких как модулирование метаболического и системного иммунного ответа, а также сохранение целостности кишечника [27, 28]. По этим причинам ЭП рекомендуется начинать как можно раньше, если нет противопоказаний [26, 28, 29]. Более того, ранее опубликованный метаанализ в отношении этой концепции показал, что РЭП было связано со значительным снижением общего числа осложнений по сравнению с отсроченным методом питания и не оказывало отрицательного влияния на такие исходы, как смертность, расхождение анастомоза, восстановление функции кишечника или продолжительность

пребывания в больнице [8]. Другие, более современные метаанализы показали, что ЭП, начатое в течение первых 24 ч после операции, может быть полезным, например, способствовать снижению риска инфекции или сокращению продолжительности пребывания в больнице [30–32]. Между тем эти результаты в первую очередь касались плановой хирургии ЖКТ. На сегодняшний день об исследованиях, сравнивающих РЭП и ПЭП у пациентов, перенёвших неотложную операцию, сообщается достаточно редко. Так, одно ретроспективное исследование показало, что раннее начало питания (в первые 48 ч после экстренной операции на ЖКТ) может быть осуществимо у пациентов без тяжёлого шока [19]. Кроме того, в одном проспективном исследовании сообщалось, что у пациентов с перфоративным перитонитом возможно немедленное послеоперационное питание через еюностому, что может снизить частоту септических осложнений [33]. Другое проспективное исследование показало, что РЭП через назоэнтеральный зонд хорошо переносится пациентами с нетравматическим перфоративным перитонитом, улучшая потребление энергии и белка. Также было показано, что РЭП снижает объём сброса по зонду, продолжительность послеоперационной кишечной непроходимости и риск серьёзных осложнений [34, 35]. В последнее время особо подчеркивается роль раннего, но низкокалорийного ЭП [36]. В нашем исследовании применение РЭП не повлияло на объём сброса по зонду, вместе с тем это не помешало продолжить ЭП, которое, безусловно, в большей мере носило трофическую, нежели метаболическую функцию.

В целом ранее опубликованные исследования хирургических пациентов продемонстрировали много положительных эффектов РЭП, но не показали, что оно было связано со снижением смертности. В нашем исследовании также не получено статистически значимых отличий. Однако несмотря на то что механизм влияния РЭП на исходы лечения не совсем ясен, можно

Таблица 2. Результаты лечения в популяции пациентов в зависимости от сроков начала энтерального питания, $M \pm SD$

Table 2. Treatment outcomes in the patient population depending on the timing of enteral nutrition initiation, $M \pm SD$

Характеристика	РЭП (n=32)	ПЭП (n=18)	p
Длительность госпитализации, сут	16,0±0,8	20,7±2,2	0,05
Длительность лечения в отделении реанимации, сут	4,4±0,2	5,6±0,3	0,001
Лёгочные осложнения, n (%)	1 (3,1%)	2 (11,1%)	0,03
Раневые осложнения, n (%)	3 (9,3%)	2 (11,1%)	>0,05
Послеоперационная непроходимость, n (%)	1 (3,1%)	1 (5,5%)	>0,05
Летальность, n (%)	1 (3,1%)	1 (5,5%)	>0,05
Сброс по зонду в первые 48 ч, мл	1025,6±448	1226,4±621	0,79
Количество введённой в зонд жидкости в первые 48 ч, мл	522,3±103	668,4±342	0,68
Количество введённого в зонд клинического питания в первые 48 ч, мл	703,2±355	0	0,05

предположить, что именно его трофическая функция способствует более раннему восстановлению кишечной микробиоты, помогая снизить частоту лёгочных осложнений (возможно, предупреждая транслокацию) и длительность лечения. Один из последних опубликованных метаанализов показал, что РЭП в течение первых 24 ч после операции приносит пользу и может даже быть связано со снижением уровня смертности по сравнению с голодом после операций на ЖКТ [11]. Метаанализы в отношении РЭП у пациентов с ожогами и травмами также выявили статистически значимое снижение смертности, связанное с проведением ЭП в течение 24 ч после травмы [37, 38]. Таким образом, мы установили, что необходимы дальнейшие исследования для оценки эффекта РЭП у пациентов, перенёвших экстренную операцию на ЖКТ.

Наше исследование также продемонстрировало, что РЭП было связано со снижением количества лёгочных осложнений, продолжительности пребывания в больнице и более коротким сроком пребывания в отделении реанимации по сравнению с ПЭП. Тем не менее мы не смогли продемонстрировать каких-либо преимуществ в отношении снижения других инфекционных осложнений, о которых сообщалось во многих исследованиях ранее, по причине их отсутствия у наших пациентов. Таким образом, безусловно, точный механизм, с помощью которого РЭП способствует снижению внутригоспитальной смертности и лёгочных осложнений, трудно оценить. Некоторые исследования, касающиеся септических состояний, таких как тяжёлый панкреатит и перитонит, продемонстрировали, что РЭП было связано со снижением внутрибольничной летальности именно за счёт лёгочных осложнений [39–41]. Таким образом, имеются и нами подтверждены клинические данные, демонстрирующие преимущества РЭП для пациентов, перенёвших оперативные вмешательства на ЖКТ.

Объективно оценивая полученные данные, мы не можем не отметить, что данное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, оно является одноцентровым. Во-вторых, наша база данных не предполагала информации о типе энтеральных смесей, которые получали пациенты, в частности, о том, получали ли они иммуномодулирующие смеси или стандартные формулы. В-третьих, важным соображением является потенциальное смешение показаний. Так, практикующие врачи обычно склонны начинать ЭП позже более тяжёлым пациентам, чем стабильным. Другими словами, решение о начале ЭП не всегда чётко мотивировано. В связи с этим наши результаты требуют тщательной интерпретации и дальнейшего осмысления. Важным аспектом в нашем исследовании явился человеческий фактор, а именно дискуссионность показаний и сроков начала ЭП у каждого конкретного пациента. Тем не менее полученные данные могут служить веским аргументом для более раннего принятия решения о начале ЭП.

Казалось бы, полученные результаты, а также опубликованные ранее данные, безусловно, должны мотивировать как анестезиологов-реаниматологов, так и хирургов на тактику РЭП. Вместе с тем мы ещё очень далеки от полного взаимопонимания.

Вторая часть нашего исследования была посвящена анкетированию хирургов, выполняющих абдоминальные оперативные вмешательства, и анестезиологов-реаниматологов, которые занимаются лечением этих пациентов в своих отделениях. В исследование вошли специалисты трёх клиник г. Тюмени, которым была предложена анкета, составленная на основании руководств ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма) по нутритивной поддержке в хирургии, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии [42, 43]. Анкетирование прошёл 41 специалист. Полученные данные были обработаны отдельно для группы анестезиологов-реаниматологов и хирургов, а затем оценены в целом.

Полученные данные позволили усомниться в гипотезе о том, что основным противопоказанием к РЭП у пациентов с абдоминальными хирургическими вмешательствами является мнение оперировавшего хирурга. Так, 100% хирургов были согласны с утверждением, что основными компонентами, снижающими метаболические риски пациентов в абдоминальной хирургии, согласно протоколу ERAS являются РЭП, физические упражнения и психологический компонент, снижающий стресс, в то время как 6% анестезиологов-реаниматологов оказались не согласны. Также 100% хирургов и лишь 82,4% анестезиологов были согласны с высказыванием, что раннее послеоперационное ЭП улучшает исходы у пациентов, перенёвших операции по поводу злокачественных новообразований ЖКТ, травм, перфораций и (или) обструкции.

Роль РЭП при достижении наилучших результатов в хирургии ЖКТ оценивалась всеми специалистами с одинаковыми результатами. Так, 1/4 часть опрошенных независимо от профессии не считали, что раннее начало перорального питания (в первые 24 ч) после серьёзного неотложного абдоминального хирургического вмешательства связано со снижением смертности, является безопасным и не несёт повышенного риска для пациентов; 20% опрошенных не согласны с утверждением, что стандартный послеоперационный режим после обширного неотложного абдоминального хирургического вмешательства должен включать раннее пероральное питание. При выборе групп, в которых эффекты РЭП в виде снижения осложнений будут наиболее выражены, мнения специалистов разделились почти поровну: 46,6% врачей считали, что РЭП будет эффективнее у молодых пациентов без анестезиологического риска, а 53,4% — у пожилых пациентов высокого операционно-анестезиологического риска (на сегодняшний день доказано последнее).

Не выявлено нами единодушия и в оценке выраженности и риска развития саркопении: 70,7% респондентов ответили на вопрос «У какого пациента более выражена саркопения — с ожирением, с дефицитом массы тела или независимо от индекса массы тела?» правильно, 26,8% были уверены, что саркопения будет более выражена при дефиците массы тела, а 2,5% — при ожирении. Эти ответы показали неосведомлённость почти 30% врачей о том, что саркопения способна развиваться у любого пациента независимо от индекса массы тела.

Дискуссионным вопросом является и предоперационное голодание. Нередко можно встретить рекомендации о необходимости голодания за сутки или даже более до оперативного вмешательства на органах ЖКТ. Полученные результаты анкетирования показали, что голодание с полуночи требуют 28,5% хирургов и 38% анестезиологов. Лишь 14% хирургов не согласны продолжить ЭП сразу после оперативного вмешательства, в то время как среди анестезиологов не согласны были 50% опрошенных.

Ключевым вопросом при назначении клинического питания, безусловно, является оценка нутритивного статуса. С этим согласились и все опрошенные респонденты. Между тем лишь 21% опрошенных используют шкалу NRS 2002, несмотря на то что она является не только признанной классикой оценки нутритивного статуса, но и с каждым годом всё чаще демонстрирует свою прогностическую роль при различных критических состояниях, в том числе и при COVID-19 [44–47].

Принятие тактического решения в клинической практике не ограничивается сроками начала ЭП. Есть много ситуаций, в которых необходим выбор способа и пути введения нутриентов. Так, на сегодняшний день убедительно доказано, что ранний старт ПП сокращает длительность госпитализации, что в наибольшей степени демонстрировали пациенты с ожирением [48]. На протяжении десятилетий ПП применяли только у пациентов, которые не могли переносить ЭП из-за предполагаемого риска серьёзных побочных эффектов. Эволюция состава субстрата для ПП и доставки питательных веществ с помощью пакетов «всё в одном» значительно улучшила перспективы применения ПП. Недавние исследования показали сходную частоту осложнений при нутритивной терапии, проводимой энтеральным и внутривенным путём. Таким образом, показания к ПП, основанные на доказательствах, сегодня выходят за рамки полной желудочно-кишечной недостаточности и включают такие состояния, как недостаточное ЭП, вызывающее стойкий отрицательный энергетический баланс, и недостаточное потребление белка, мальабсорбцию или особые потребности, которые невозможно удовлетворить с помощью ЭП [49, 50].

Таким образом, сегодня нет определённых границ в 3 или 7 суток для принятия решения о начале ПП. В случае если мы диагностируем гиперметаболизм и невозможность его компенсации с помощью ЭП в данный временной интервал, мы должны формулировать

показания к сочетанному варианту алиментации немедленно после констатации данного факта [51]. Проведённый нами опрос показал, что в случае, когда мы уверены, что пациент не сможет адекватно принимать пищу в течение более чем пяти дней после операции, 54% переведут пациента на полное ПП, а 14% специалистов будут продолжать попытки зондового ЭП, что в любом случае тактически не верно. Лишь 32% специалистов выбрали для данной ситуации правильный вариант сочетанной алиментации — ПП с ЭП, причём 1/3 опрошенных отметили, что стартуют с трофического режима ЭП, постепенно наращивая объём.

Важным аспектом качественной нутритивной поддержки в хирургии является применение современных органоспецифических и обогащённых формул, к которым можно отнести олигомерные диеты и смеси на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, содержащих фармаконутриенты (глутамин, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты) и витамины, с пониженным гликемическим индексом и пищевыми волокнами [52–56]. Несмотря на богатство предлагаемого ассортимента, 56% респондентов допускают использование в качестве нутритивной поддержки у хирургических пациентов домашних продуктов, в частности киселя и бульона, а 12% не считают необходимым назначение глутамина при проведении ПП. Актуальной остаётся и проблема длительного зондового питания. Между тем на вопрос о наложении гастростомы после 4 недель питания через зонд 27% респондентов ответили отрицательно, т. е. не были готовы принять решение об установке гастростомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что проблема нутритивной поддержки в хирургии далека от своего решения. Несмотря на доказанные положительные эффекты РЭП, в том числе и в собственном исследовании, ряд пациентов получают нутритивную поддержку отсрочено. Мы установили, что объём введённого клинического питания в группе РЭП, составляя всего $703,2 \pm 355$ мл/сут, что в среднем является 1/4 от физиологической потребности пациентов, играет существенную роль в прогнозе длительности реанимационного этапа лечения, развития лёгочных осложнений и длительности пребывания в стационаре. Вместе с тем было выявлено отсутствие единства тактических подходов. Зачастую мнение специалистов базировалось не на доказанных фактах, а на собственном убеждении. Вопреки бытующему среди анестезиологов мнению об инертности мышления специалистов хирургического профиля, нередко хирурги оказываются сторонниками более прогрессивных подходов. Представленная работа ещё раз показала, как много предстоит пройти специалистам для достижения лучших результатов лечения пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.П. Шень — идея и проведение исследования, написание текста статьи; С.Ю. Мухачева — проведение исследования, написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moore F.D. Bodily changes in surgical convalescence. I. The normal sequence observations and interpretations // *Ann Surg*. 1953. Vol. 137, N 3. P. 289–315. doi: 10.1097/0000658-195303000-00001
2. Hill G.L., Douglas R.G., Schroeder D. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery // *World J Surg*. 1993. Vol. 17, N 2. P. 146–153. doi: 10.1007/BF01658920
3. Shaw-Stiffel T.A., Zarny L.A., Pleban W.E., et al. Effect of nutrition status and other factors on length of hospital stay after major gastrointestinal surgery // *Nutrition*. 1993. Vol. 9, N 2. P. 140–145.
4. Edington J., Kon P., Martyn C.N. Prevalence of malnutrition after major surgery // *J Hum Nutr Diet*. 1997. Vol. 10, N 2. P. 111–116. doi: 10.1046/j.1365-277X.1997.00494.x
5. Ford K.L., Prado C.M., Weimann A., et al. Unresolved issues in perioperative nutrition: A narrative review // *Clin Nutr*. 2022. Vol. 41, N 7. P. 1578–1590. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.015
6. Park H.M., Kang Y.H., Lee D.E., et al. Effect of preoperative nutritional support in malnourished patients with pancreaticobiliary cancer: a quasi-experimental study // *BMC Nutr*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 61. doi: 10.1186/s40795-022-00555-2
7. Andersen H.K., Lewis S.J., Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. N 4. P. CD004080. doi: 10.1002/14651858.CD004080.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 10. P. CD004080.
8. Lewis S.J., Andersen H.K., Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis // *J Gastrointest Surg*. 2009. Vol. 13, N 3. P. 569–575. doi: 10.1007/s11605-008-0592-x
9. Osland E., Yunus R.M., Khan S., Memon M.A. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011. Vol. 35, N 4. P. 473–487. doi: 10.1177/0148607110385698
10. Hao T., Liu Q., Lv X., et al. Efficacy and safety of early oral feeding in postoperative patients with upper gastrointestinal tumor: A systematic review and meta-analysis // *World J Gastrointest Surg*. 2021. Vol. 13, N 7. P. 717–733. doi: 10.4240/wjgs.v13.i7.717
11. Canzan F., Caliaro A., Cavada M.L., et al. The effect of early oral postoperative feeding on the recovery of intestinal motility after gastrointestinal surgery: Protocol for a systematic review and

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). N.P. Shen — research idea, execution, text writing; S.Yu. Mukhacheva — research execution, text writing.

- meta-analysis // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 8. P. e0273085. doi: 10.1371/journal.pone.0273085
12. Weimann A., Braga M., Harsanyi L., et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25, N 2. P. 224–244. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.015
13. Peters E.G., Pattamatta M., Smeets B.J.J., et al. The clinical and economical impact of postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery // *Neurogastroenterol Motil*. 2020. Vol. 32, N 8. P. e13862. doi: 10.1111/nmo.13862
14. Kudsk K.A., Croce M.A., Fabian T.C., et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma // *Ann Surg*. 1992. Vol. 215, N 5. P. 503–511. doi: 10.1097/0000658-199205000-00013
15. Kudsk K.A. Early enteral nutrition in surgical patients // *Nutrition*. 1998. Vol. 14, N 6. P. 541–544. doi: 10.1016/s0899-9007(98)00047-1
16. Шестопалов А.Е. Современные подходы к периоперационной нутритивной поддержке в онкохирургии // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2016. № 2. С. 5–13.
17. Martínez-Ortega A.J., Piñar-Gutiérrez A., Serrano-Aguayo P., et al. Perioperative Nutritional Support: A Review of Current Literature // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 8. P. 1601. doi: 10.3390/nu14081601
18. Kaur N., Gupta M.K., Minocha V.R. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis // *World J Surg*. 2005. Vol. 29, N 8. P. 1023–1027. doi: 10.1007/s00268-005-7491-z
19. Lee H.S., Shim H., Jang J.Y., et al. Early feeding is feasible after emergency gastrointestinal surgery // *Yonsei Med J*. 2014. Vol. 55, N 2. P. 395–400. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.395
20. Arunachala Murthy T., Chapple L.S., Lange K., et al. Gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition delivery in intensive care unit (ICU) patients: Risk factors, natural history, and clinical implications. A post-hoc analysis of The Augmented versus Routine approach to Giving Energy Trial (TARGET) // *Am J Clin Nutr*. 2022. Vol. 116, N 2. P. 589–598. doi: 10.1093/ajcn/nqac113
21. Hattori S., Matono T., Hirakawa M., et al. Critical peritonitis secondary to gastrointestinal mucormycosis in a peritoneal dialysis patient: a case report // *CEN Case Rep*. 2022. Vol. 11, N 1. P. 31–35. doi: 10.1007/s13730-021-00628-4

22. Flordelís Lasierra J.L., Pérez-Vela J.L., Montejo González J.C. Enteral nutrition in the hemodynamically unstable critically ill patient // *Med Intensiva*. 2015. Vol. 39, N 1. P. 40–48. doi: 10.1016/j.medin.2014.04.002
23. Tadlock M.D., Hannon M., Davis K., et al. Nutritional Support Using Enteral and Parenteral Methods // *Mil Med*. 2018. Vol. 183, suppl. 2. P. 153–160. doi: 10.1093/milmed/usy074
24. Preiser J.C., Arabi Y.M., Berger M.M., et al. A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice // *Crit Care*. 2021. Vol. 25, N 1. P. 424. doi: 10.1186/s13054-021-03847-4
25. Harris J.A., Benedict F.G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918. Vol. 4, N 12. P. 370–373. doi: 10.1073/pnas.4.12.370
26. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009 // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009. Vol. 33, N 3. P. 255–259. doi: 10.1177/0148607109333115
27. 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
28. Liu Y., Zhao W., Chen W., et al. Effects of Early Enteral Nutrition on Immune Function and Prognosis of Patients With Sepsis on Mechanical Ventilation // *J Intensive Care Med*. 2020. Vol. 35, N 10. P. 1053–1061. doi: 10.1177/0885066618809893
29. Ortiz-Reyes L., Patel J.J., Jiang X., et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, N 1. P. 173. doi: 10.1186/s13054-022-04047-4. Erratum in: *Crit Care*. 2022. Vol. 26, N 1. P. 192.
30. Feng P., He C., Liao G., Chen Y. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, N 46. P. e8648. doi: 10.1097/MD.00000000000008648
31. Tian F., Heighes P.T., Allingstrup M.J., Doig G.S. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Crit Care Med*. 2018. Vol. 46, N 7. P. 1049–1056. doi: 10.1097/CCM.00000000000003152
32. Zhang H., Wang Y., Sun S., et al. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in patients with gastrointestinal bleeding: A PRISMA-compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 11. P. e14864. doi: 10.1097/MD.00000000000014864
33. Shu X.L., Kang K., Gu L.J., Zhang Y.S. Effect of early enteral nutrition on patients with digestive tract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Exp Ther Med*. 2016. Vol. 12, N 4. P. 2136–2144. doi: 10.3892/etm.2016.3559
34. Boelens P.G., Heesakkers F.F., Luyer M.D., et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial // *Ann Surg*. 2014. Vol. 259, N 4. P. 649–655. doi: 10.1097/SLA.0000000000000288
35. Gao X., Liu Y., Zhang L., et al. Effect of Early vs Late Supplemental Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Surg*. 2022. Vol. 157, N 5. P. 384–393. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0269
36. Jiang Q., Xu T. Effect of Early Low-Calorie Enteral Nutrition Support in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // *Biomed Res Int*. 2022. P. 7478373. doi: 10.1155/2022/7478373
37. Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F., Sweetman E.A. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Injury*. 2011. Vol. 42, N 1. P. 50–56. doi: 10.1016/j.injury.2010.06.008
38. Kurmis R., Nicholls C., Singer Y., et al. An investigation of early enteral nutrition provision in major burn patients in Australia and New Zealand // *Nutr Diet*. 2022. Vol. 79, N 5. P. 582–589. doi: 10.1111/1747-0080.12746
39. 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
40. Li P.F., Wang Y.L., Fang Y.L., et al. Effect of early enteral nutrition on outcomes of trauma patients requiring intensive care // *Chin J Traumatol*. 2020. Vol. 23, N 3. P. 163–167. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.04.006
41. Park H., Lim S.Y., Kim S., et al. Effect of a nutritional support protocol on enteral nutrition and clinical outcomes of critically ill patients: a retrospective cohort study // *Acute Crit Care*. 2022. Vol. 37, N 3. P. 382–390. doi: 10.4266/acc.2022.00220
42. 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
43. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
44. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z.; Ad Hoc ESPEN Working Group. 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
45. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin Nutr*. 2003. Vol. 22, N 4. P. 415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
46. Chen Z., Wu H., Jiang J., et al. Nutritional risk screening score as an independent predictor of nonventilator hospital-acquired pneumonia: a cohort study of 67,280 patients // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 313. doi: 10.1186/s12879-021-06014-w
47. Can B., Senturk Durmus N., Olgun Yildizeli S., et al. Nutrition risk assessed by Nutritional Risk Screening 2002 is associated with in-hospital mortality in older patients with COVID-19 // *Nutr Clin Pract*. 2022. Vol. 37, N 3. P. 605–614. doi: 10.1002/ncp.10860
48. Shah S., Hollands J.M., Pontiggia L., Bingham A.L. Impact of the Time to Initiation of Parenteral Nutrition on Patient Outcomes in Critically Ill Adults // *Nutr Metab Insights*. 2019. Vol. 12. P. 1178638819859315. doi: 10.1177/1178638819859315
49. Fragkos K.C., Sebeos-Rogers G., Rahman F. When is parenteral nutrition indicated in the hospitalized, acutely ill patient? // *Curr Opin Gastroenterol*. 2020. Vol. 36, N 2. P. 129–135. doi: 10.1097/MOG.0000000000000615
50. Berger M.M., Pichard C. Review: When is parenteral nutrition indicated? // *Journal of Intensive Medicine*. 2022. Vol. 2, N 1. P. 22–28. doi: 10.1016/j.jointm.2021.11.006

51. Hill A., Heyland D.K., Ortiz Reyes L.A., et al. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: An updated systematic review and meta-analysis // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022. Vol. 46, N 2. P. 395–410. doi: 10.1002/jpen.2125
52. Хорошилов И.Е. Саркопения как предиктор полиорганного нарушения при критических состояниях и сепсисе // *Жизнеобеспечение при критических состояниях: материалы Всероссийской конференции с международным участием.* Москва, 2019. С. 113–114.
53. Свиридов С.В., Крылов К.Ю., Веденина И.В., Рубанес М. Влияние специализированного лечебного питания на улучшение качества жизни и восстановление пациентов с COVID-19: проспективное открытое мультицентровое сравнительное в двух группах наблюдательное исследование // *Клиническое питание и метаболизм.* 2020. Т. 1, № 4. С. 165–177. doi: 10.17816/clinutr65103
54. Дмитриев А.В., Мачулина И.А., Шестопалов А.Е. Глутамин как компонент нутритивно-метаболической терапии пациентов хирургического профиля в условиях ОРИТ // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021. № 8. С. 98–106. doi: 10.17116/hirurgia202108198
55. 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: 10.17816/clinutr105438
56. Луфт В.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., и др. особенности энергетического и белкового обеспечения больных при сепсисе: ретроспективное наблюдательное исследование // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2022. № 4. С. 101–110. doi: 10.21320/1818-474X-2022-4-101-110

REFERENCES

1. Moore FD. Bodily changes in surgical convalescence. I. The normal sequence observations and interpretations. *Ann Surg.* 1953; 137(3):289–315. doi: 10.1097/0000658-195303000-00001
2. Hill GL, Douglas RG, Schroeder D. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery. *World J Surg.* 1993;17(2):146–153. doi: 10.1007/BF01658920
3. Shaw-Stiffel TA, Zarny LA, Pleban WE, et al. Effect of nutrition status and other factors on length of hospital stay after major gastrointestinal surgery. *Nutrition.* 1993;9(2):140–145.
4. Edington J, Kon P, Martyn CN. Prevalence of malnutrition after major surgery. *J Hum Nutr Diet.* 1997;10(2):111–116. doi: 10.1046/j.1365-277X.1997.00494.x
5. Ford KL, Prado CM, Weimann A, et al. Unresolved issues in perioperative nutrition: A narrative review. *Clin Nutr.* 2022;41(7): 1578–1590. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.015
6. Park HM, Kang YH, Lee DE, et al. Effect of preoperative nutritional support in malnourished patients with pancreaticobiliary cancer: a quasi-experimental study. *BMC Nutr.* 2022;8(1):61. doi: 10.1186/s40795-022-00555-2
7. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004080. doi: 10.1002/14651858.CD004080.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD004080.
8. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13(3):569–575. doi: 10.1007/s11605-008-0592-x
9. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(4):473–487. doi: 10.1177/0148607110385698
10. Hao T, Liu Q, Lv X, et al. Efficacy and safety of early oral feeding in postoperative patients with upper gastrointestinal tumor: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(7):717–733. doi: 10.4240/wjgs.v13.i7.717
11. Canzan F, Caliaro A, Cavada ML, et al. The effect of early oral postoperative feeding on the recovery of intestinal motility after gastrointestinal surgery: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(8):e0273085. doi: 10.1371/journal.pone.0273085
12. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006;25(2): 224–244. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.015
13. Peters EG, Pattamatta M, Smeets BJJ, et al. The clinical and economical impact of postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(8):e13862. doi: 10.1111/nmo.13862
14. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg.* 1992;215(5):503–511. doi: 10.1097/0000658-199205000-00013
15. Kudsk KA. Early enteral nutrition in surgical patients. *Nutrition.* 1998;14(6):541–544. doi: 10.1016/s0899-9007(98)00047-1
16. Shestopalov AE. Modern approaches to perioperative nutritional support in oncosurgery. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov.* 2016;(2):5–13. (In Russ).
17. Martínez-Ortega AJ, Piñar-Gutiérrez A, Serrano-Aguayo P, et al. Perioperative Nutritional Support: A Review of Current Literature. *Nutrients.* 2022;14(8):1601. doi: 10.3390/nu14081601
18. Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis. *World J Surg.* 2005;29(8):1023–1027. doi: 10.1007/s00268-005-7491-z
19. Lee HS, Shim H, Jang JY, et al. Early feeding is feasible after emergency gastrointestinal surgery. *Yonsei Med J.* 2014;55(2): 395–400. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.395
20. Arunachala Murthy T, Chapple LS, Lange K, et al. Gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition delivery in intensive care unit (ICU) patients: Risk factors, natural history, and clinical implications. A post-hoc analysis of The Augmented versus Routine approach to Giving Energy Trial (TARGET). *Am J Clin Nutr.* 2022;116(2):589–598. doi: 10.1093/ajcn/nqac113
21. Hattori S, Matono T, Hirakawa M, et al. Critical peritonitis secondary to gastrointestinal mucormycosis in a peritoneal dialysis patient: a case report. *CEN Case Rep.* 2022;11(1):31–35. doi: 10.1007/s13730-021-00628-4

22. Flordelis Lasiera JL, Pérez-Vela JL, Montejo González JC. Enteral nutrition in the hemodynamically unstable critically ill patient. *Med Intensiva*. 2015;39(1):40–48. doi: 10.1016/j.medin.2014.04.002
23. Tadlock MD, Hannon M, Davis K, et al. Nutritional Support Using Enteral and Parenteral Methods. *Mil Med*. 2018;183(Suppl. 2): 153–160. doi: 10.1093/milmed/usy074
24. Preiser JC, Arabi YM, Berger MM, et al. A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice. *Crit Care*. 2021;25(1):424. doi: 10.1186/s13054-021-03847-4
25. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4(12):370–373. doi: 10.1073/pnas.4.12.370
26. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients, 2009. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3):255–259. doi: 10.1177/0148607109333115
27. 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
28. Liu Y, Zhao W, Chen W, et al. Effects of Early Enteral Nutrition on Immune Function and Prognosis of Patients With Sepsis on Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2020;35(10): 1053–1061. doi: 10.1177/0885066618809893
29. Ortiz-Reyes L, Patel JJ, Jiang X, et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial. *Crit Care*. 2022;26(1):173. doi: 10.1186/s13054-022-04047-4. Erratum in: *Crit Care*. 2022;26(1):192.
30. Feng P, He C, Liao G, Chen Y. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8648. doi: 10.1097/MD.00000000000008648
31. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, Doig GS. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2018;46(7):1049–1056. doi: 10.1097/CCM.00000000000003152
32. Zhang H, Wang Y, Sun S, et al. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in patients with gastrointestinal bleeding: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(11):e14864. doi: 10.1097/MD.00000000000014864
33. Shu XL, Kang K, Gu LJ, Zhang YS. Effect of early enteral nutrition on patients with digestive tract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2136–2144. doi: 10.3892/etm.2016.3559
34. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259(4):649–655. doi: 10.1097/SLA.0000000000000288
35. Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of Early vs Late Supplemental Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):384–393. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0269
36. Jiang Q, Xu T. Effect of Early Low-Calorie Enteral Nutrition Support in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2022;7478373. doi: 10.1155/2022/7478373
37. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*. 2011;42(1):50–56. doi: 10.1016/j.injury.2010.06.008
38. Kurmis R, Nicholls C, Singer Y, et al. An investigation of early enteral nutrition provision in major burn patients in Australia and New Zealand. *Nutr Diet*. 2022;79(5):582–589. doi: 10.1111/1747-0080.12746
39. 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
40. Li PF, Wang YL, Fang YL, et al. Effect of early enteral nutrition on outcomes of trauma patients requiring intensive care. *Chin J Traumatol*. 2020;23(3):163–167. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.04.006
41. Park H, Lim SY, Kim S, et al. Effect of a nutritional support protocol on enteral nutrition and clinical outcomes of critically ill patients: a retrospective cohort study. *Acute Crit Care*. 2022;37(3):382–390. doi: 10.4266/acc.2022.00220
42. 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
43. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
44. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. 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
45. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
46. Chen Z, Wu H, Jiang J, et al. Nutritional risk screening score as an independent predictor of nonventilator hospital-acquired pneumonia: a cohort study of 67,280 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):313. doi: 10.1186/s12879-021-06014-w
47. Can B, Senturk Durmus N, Olgun Yildizeli S, et al. Nutrition risk assessed by Nutritional Risk Screening 2002 is associated with in-hospital mortality in older patients with COVID-19. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(3):605–614. doi: 10.1002/ncp.10860
48. Shah S, Hollands JM, Pontiggia L, Bingham AL. Impact of the Time to Initiation of Parenteral Nutrition on Patient Outcomes in Critically Ill Adults. *Nutr Metab Insights*. 2019;12:1178638819859315. doi: 10.1177/1178638819859315
49. Fragkos KC, Sebeos-Rogers G, Rahman F. When is parenteral nutrition indicated in the hospitalized, acutely ill patient? *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):129–135. doi: 10.1097/MOG.0000000000000615
50. Berger MM, Pichard C. Review: When is parenteral nutrition indicated? *Journal of Intensive Medicine*. 2022;2(1):22–28. doi: 10.1016/j.jointm.2021.11.006
51. Hill A, Heyland DK, Ortiz Reyes LA, et al. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: An updated systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(2):395–410. doi: 10.1002/jpen.2125
52. Khoroshilov IE. Sarcopenia as a predictor of multiple organ disorders in critical conditions and sepsis. In: *Life support in critical conditions: materials of the All-Russian conference with international participation*. Moscow; 2019. P:113–114. (In Russ).

53. Sviridov SV, Krylov KYu, Vedenina IV, Rubanes M. The Effects of Oral Nutritional Support on the Ability of the COVID-19 Patients to Recover: A Prospective, Open, Multicenter, Comparative in Two Groups, Observational Study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(4):165–177. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr65103

54. Dmitriev AV, Machulina IA, Shestopalov AE. Glutamine as a component of nutritional and metabolic therapy for surgical patients in ICU. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(8):98–106. (In Russ). doi: 10.17116/hirurgia202108198

55. Krylov KYu, 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. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr105438

56. Luft VM, Shlyapnikov SA, Demko AE, et al. Features of energy and protein supply in patients with sepsis: a retrospective observational study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2022;(4):101–110. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2022-4-101-110

ОБ АВТОРАХ

* **Шень Наталья Петровна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

Мухачева Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-8328>;
eLibrary SPIN: 2118-3768; e-mail: aro_tyumen@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalya P. Shen**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

Svetlana Yu. Mukhacheva, MD, Cand Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-8328>;
eLibrary SPIN: 2118-3768; e-mail: aro_tyumen@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119059>

Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки

А.С. Иванова¹, О.А. Обухова², И.А. Курмуков², Л.Я. Вольф³

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Нутриция», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В представленной работе продолжено обсуждение практических рекомендаций ESPEN 2021 г. по проведению нутритивной поддержки в онкологии. Обновлённая версия практических рекомендаций ESPEN 2021 г. несколько отличается от варианта 2017 г. и содержит блок-схемы, позволяющие облегчить использование руководства в клинической практике, что актуально и для отечественного здравоохранения. Клинические рекомендации ESPEN-2021, предлагающие практические решения во всех областях онкологии, представляют особый интерес как для онкологов, так и для специалистов смежных специальностей, работающих в онкологии. Во второй части обзора обсуждаются частные вопросы проведения нутритивной поддержки онкологических больных, а также анализируется отечественный опыт их использования. В обзоре приводятся основные протоколы искусственного питания в хирургии, при проведении облучения, лекарственной терапии, у больных в ремиссии и на паллиативном этапе, а также доказываются необходимость сохранения физической активности онкологических больных. Представленное практическое руководство позволяет организовать адекватное обеспечение питательными субстратами онкологических пациентов, получающих различные виды противоопухолевого лечения, находящихся в ремиссии и на этапе оказания паллиативной помощи.

Ключевые слова: ESPEN-2021; онкология; питание; нутритивная поддержка; энтеральное питание; парентеральное питание; сипинг.

Как цитировать

Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 193–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119059>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119059>

Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer. Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories

Anastasia S. Ivanova¹, Olga A. Obukhova², Ildar A. Kurmukov², Larisa Ya. Volf³

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

³ Nutricia LLC, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This study further discussed the 2021 ESPEN practical recommendations for nutritional support in oncology. The updated version of the 2021 ESPEN practice guidelines differs slightly from the 2017 version and contains flowcharts to facilitate the use of the guidelines in clinical practice, which is also relevant for domestic healthcare. ESPEN-2021 Clinical Guidelines, which offer practical solutions in all areas of oncology, are significant to both oncologists and allied specialists working in oncology. The second part of the review discusses particular issues of nutritional support for patients with cancer and analyzes the domestic experience of their use. The review provides the main protocols for artificial nutrition in surgery, during irradiation, and in drug therapy in patients in remission and at the palliative stage and proves the need to maintain physical activity in patients with cancer. The presented practical guidance allows organizing an adequate supply of nutrient substrates to patients with cancer receiving various types of anticancer treatment, in remission, and at the stage of palliative care.

Keywords: ESPEN-2021; oncology; nutrition; nutritional support; enteral nutrition; parenteral nutrition; sipping.

To cite this article

Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LYa. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer. Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):193–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119059>

Received: 18.12.2022

Accepted: 27.12.2022

Published: 11.01.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Обновлённые в 2021 г. практические рекомендации ESPEN (Европейское общество клинического питания и метаболизма) по проведению нутритивной поддержки в онкологии [1] включают общие рекомендации по ведению онкологических больных, мало зависящие от стадии опухолевого процесса или варианта противоопухолевого лечения (21 рекомендация), и частные вопросы нутритивной поддержки отдельных категорий больных (22 рекомендации). Эти рекомендации представляют собой результат изучения метаанализов, систематических обзоров и сравнительных клинических исследований, выполненных в формате ПБСИ (аббревиатура принципа используемой при анализе иерархии: Пациент – Вмешательство – Сравнение – Исходы; соответствующий англоязычный термин — PICO: Patient – Intervention – Comparison – Outcomes). Анализ работ, отвечающих этим критериям, был проведён экспертами ESPEN в соответствии с правилами GRADE (система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций). В обсуждении рекомендаций участвовали специалисты разных медицинских направлений и представители организаций, представляющих интересы пациентов; окончательное решение принималось рабочей группой ESPEN на основании консенсуса. Поскольку использованные критерии силы (strength of recommendation) и уровня (level of evidence) доказательности не соответствуют отечественной методологии, при цитировании основных положений рекомендаций ESPEN мы не приводим эти данные, однако сохраняем

информацию о степени согласия экспертов по каждому из рассматриваемых вопросов (рис. 1).

В первой части обзора практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных была представлена общая концепция проведения питательной поддержки, подробно рассмотрены скрининг нутритивной недостаточности, ежедневные потребности в энергии и белке, особенности перорального и искусственного питания, обоснована необходимость поддержания физической активности, представлены данные об эффективности препаратов, используемых при анорексии, актуальная информация о фармаконутриентах, прокинетиках, витаминах и микронутриентах (рис. 2) [2].

Во второй части обзора обсуждается стратегия проведения нутритивной поддержки у больных во время проведения хирургического, лучевого или лекарственного противоопухолевого лечения, в том числе высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга (гемопозитических стволовых клеток), а также у пациентов, находящихся в ремиссии, на паллиативном лечении или в терминальном состоянии. Дополнительно затронуты вопросы физической активности, эффективности фармаконутриентов, диетических ограничений и применения пробиотиков.

Как и в первой части обзора, рекомендации по частным вопросам нутритивной поддержки структурированы и отражают имеющиеся доказательства по вопросам искусственного питания.

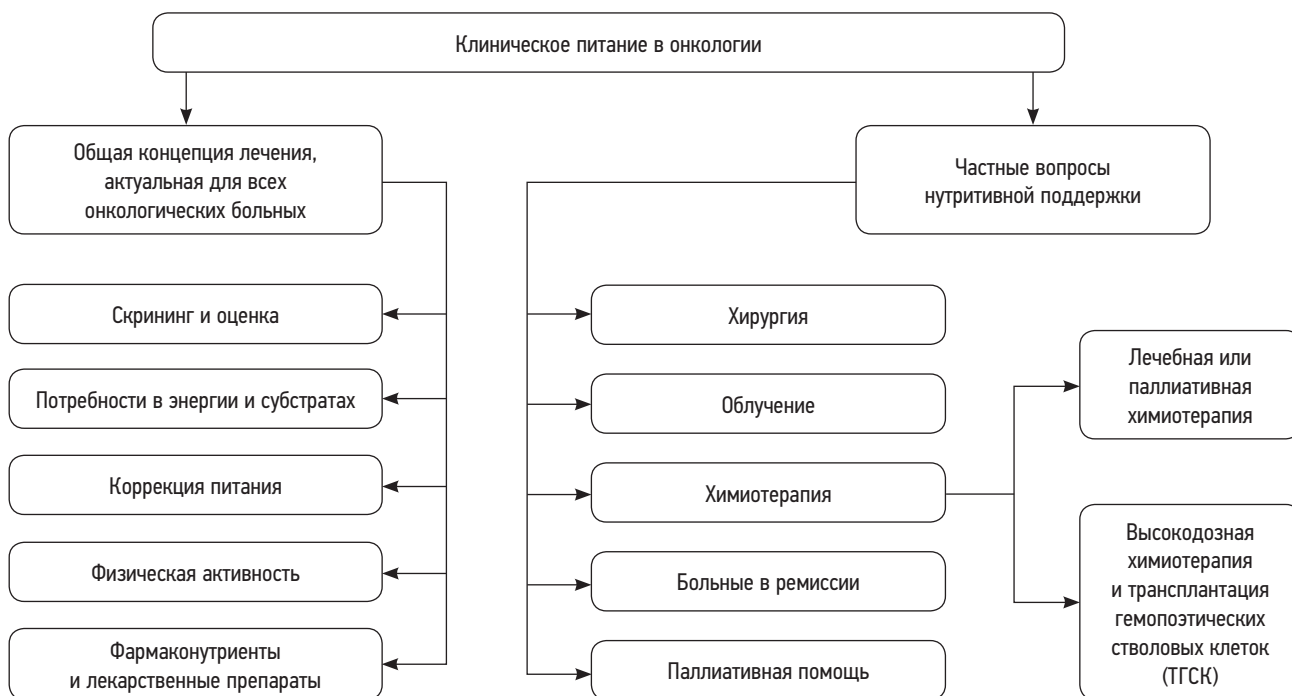


Рис. 1. Структура практического руководства ESPEN «Клиническое питание в онкологии». Модифицировано из [1].

Fig. 1. Structure of the ESPEN practical guideline “Clinical nutrition in cancer”. Modified from [1].

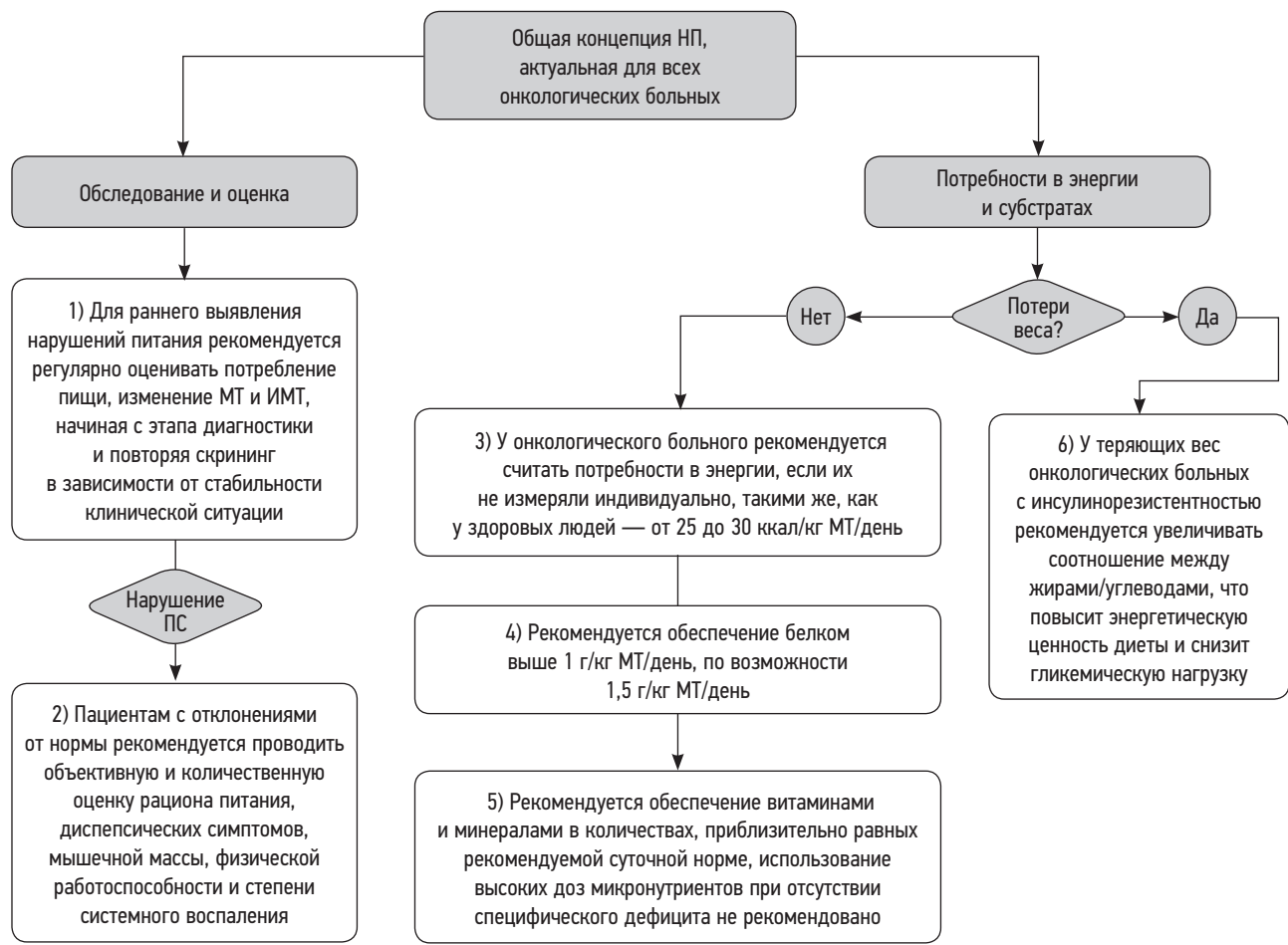


Рис. 2. Общая концепция нутритивной поддержки, актуальная для всех онкологических больных: обследование и оценка, энергетическое и субстратное обеспечение. Модифицировано из [1].

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; МТ — масса тела; НП — нутритивная поддержка.

Fig. 2. General concepts of treatment relevant to all cancer patients: screening and assessment, energy and substrate requirements). Modified from [1].

Note: ИМТ — body mass index; МТ — body mass; НП — nutritional support.

АКТУАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЁННЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

Хирургическое лечение (рис. 3)

Рекомендация 22. Всех онкологических больных, которым планируется хирургическое лечение, рекомендуется вести в соответствии с протоколами ERAS (Enhanced Recovery After Surgery — ускоренное восстановление после операции), в рамках которых проводится скрининг нутритивной недостаточности, и при выявлении такой недостаточности или риска её развития рекомендуется проведение нутритивной поддержки (консенсус).

Рекомендация 23. В случаях повторных оперативных вмешательств в рамках комплексного лечения

онкологического заболевания ведение каждого оперативного вмешательства рекомендуется по протоколу ERAS (консенсус).

Рекомендация 24. Операбельным онкологическим пациентам, подверженным риску нутритивной недостаточности или уже её имеющим, показано назначение соответствующей нутритивной поддержки как во время стационарного лечения, так и после выписки из стационара (консенсус).

Комментарий. Протоколы ERAS направлены на минимизацию хирургического стресса, поддержание нутритивного статуса, снижение частоты и тяжести осложнений, ускорение восстановления после операции. Компоненты нутритивной поддержки ERAS включают отказ от голодания, предоперационную нагрузку жидкостью и углеводами, раннее возобновление перорального приема пищи в первые послеоперационные сутки. У пациентов, получающих

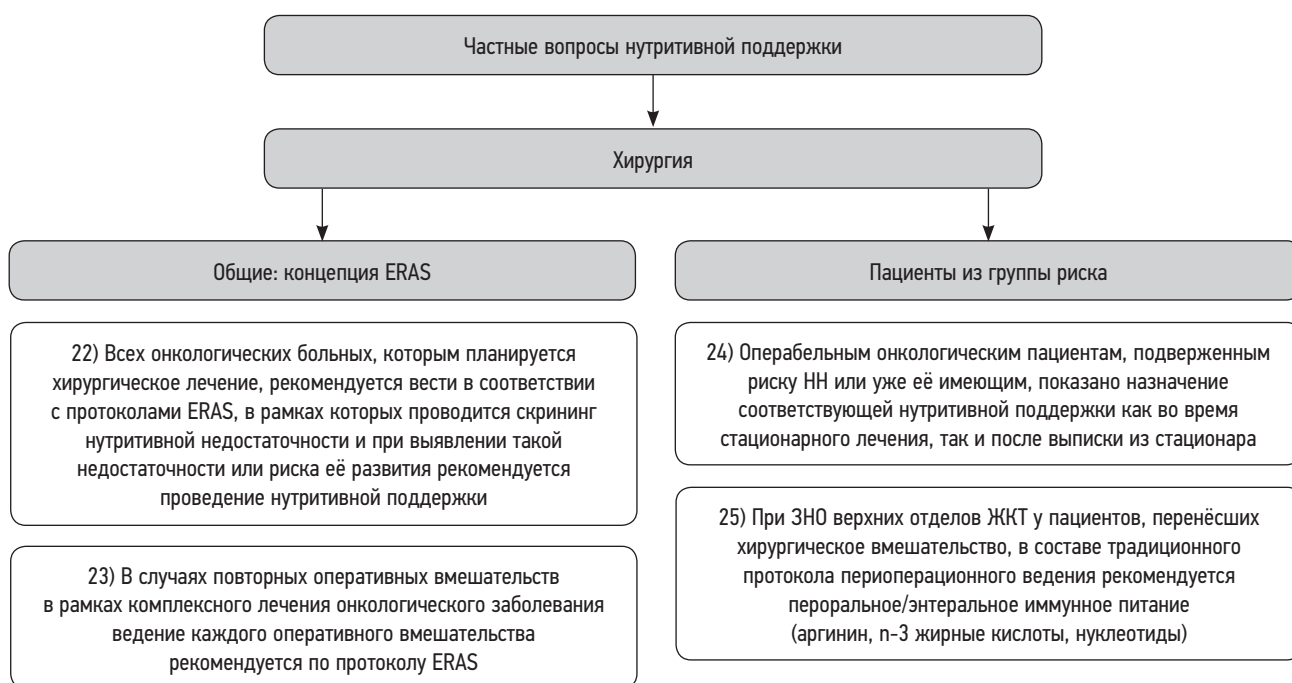


Рис. 3. Частные вопросы нутритивной поддержки: хирургия. Модифицировано из [1].

Примечание. НН — нутритивная недостаточность; ЗНО — злокачественные новообразования; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Fig. 3. Particular issues of nutritional support: surgery. Modified from [1].

Note: НН — nutritional deficiency; ЗНО — malignant neoplasms; ЖКТ — gastrointestinal tract.

такую оптимизированную нутритивную и метаболическую поддержку, метаболический ответ на операционную травму может быть сведён к минимуму, в том числе в случаях повторных хирургических вмешательств [3]. В нашей стране существенное изменение отношения к протоколам ERAS и их нутриционной составляющей произошло в последние 10 лет. Так, согласно исследованию 2014 г. в клиниках Московского региона положительное отношение к протоколам ERAS высказали около 15% онкопроктологов, 25% специалистов были настроены категорически против, а остальные 60% были готовы время от времени использовать отдельные элементы [4]. Однако в течение последующих лет несколько больших коллективов отечественных онкопроктологов опубликовали результаты собственных наблюдений с хорошими непосредственными результатами [5, 6], а с 2021 г. ERAS-протоколы включены в отечественные практические рекомендации по лекарственному лечению рака толстой кишки [7]. Аналогичные позитивные результаты уменьшения длительности госпитализации, общего числа осложнений и летальности в послеоперационном периоде были получены и в хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и в торакальной онкологии [8–10].

У пациентов с умеренным или тяжёлым алиментарным риском, в особенности оперированных по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) верхних отделов ЖКТ, следует рассмотреть рутинную нутритивную поддержку в периоперационном периоде пероральным

или при необходимости энтеральным путём. У пациентов с повышенным риском развития нутритивной недостаточности и ЗНО верхних отделов ЖКТ отмечалось меньшее число осложнений после проведения предоперационного парентерального питания (ПП) [1]. На практике приблизительно у 20% больных после проведения оперативного вмешательства нутритивная недостаточность сохраняется в течение продолжительного времени, намного превышающего длительность стационарного лечения. Это отрицательно влияет и на качество жизни, и на возможность адъювантного лечения [11]; в этих случаях дополнительное питание требуется и после выписки пациентов из стационаров, на амбулаторном этапе лечения [1].

Рекомендация 25. При ЗНО верхних отделов ЖКТ у пациентов, перенёсших хирургическое вмешательство, в составе традиционного протокола периоперационного ведения рекомендуется пероральное/энтеральное иммунное питание (аргинин, n-3 жирные кислоты, нуклеотиды) (сильный консенсус).

Комментарий. При ЗНО верхних отделов ЖКТ у больных, получавших лечение по протоколам нутриционной поддержки, добавление к стандартному питанию пероральных или энтеральных смесей, обогащённых аргинином, n-3 жирными кислотами, нуклеотидами (так называемого иммуномодулирующего питания) отмечается уменьшение частоты и тяжести послеоперационных инфекционных осложнений [1].

Лучевая терапия (рис. 4)

Рекомендация 26. Во время лучевой терапии, особенно при облучении области головы, шеи, грудной клетки и ЖКТ, каждому пациенту во избежание ухудшения нутритивного статуса, перерывов в лучевой терапии, а также для адекватного обеспечения нутриентами рекомендуется консультация диетолога и (или) использование сипинга (сильный консенсус).

Комментарий. Лучевая терапия области головы — шеи и пищевода, как правило, вызывает мукозит полости рта (стоматит) и верхних отделов пищеварительного тракта, что приводит к снижению потребления пищи и потере массы тела (МТ) у 80% пациентов. Примерно так же часто отмечаются мукозиты и потеря МТ при лучевой терапии области таза, хотя при этом в значительной степени страдает не возможность естественного потребления нутриентов, а усвоение жидкости и питательных веществ вследствие энтерита и энтероколита. По этим причинам у всех пациентов, получающих лучевую терапию области головы — шеи и ЖКТ, следует проводить тщательный анализ количественного и качественного состава пищевого рациона, консультировать пациентов по вопросам питания, а при появлении

первых признаков нутритивной недостаточности инициировать нутритивную поддержку в соответствии с симптомами и актуальным состоянием нутритивного статуса. В случае недостаточного поступления нутриентов следует рекомендовать сипинг или энтеральное питание (ЭП) [1]. Положительное влияние дополнительного или искусственного питания сказывается и на скорости восстановления поражённых слизистых, не только улучшая качество жизни пациентов, но и уменьшая частоту вынужденных перерывов в лечении и отказов от продолжения лечения вследствие непереносимой токсичности [12]. Уменьшение потребления нутриентов у больных орофарингеальным раком часто связано не только с механическими причинами и повреждением слизистой ротоглотки, но и с низкой привлекательностью обычной пищи вследствие изменения обоняния и вкусового восприятия. Показано, что около 50% таких больных имеют выраженные проявления дисгевзии и аносмии [13], усиливающиеся во время лучевой терапии. Эту проблему удаётся преодолеть использованием специализированных высокобелковых смесей со специально разработанными вкусовыми отдушками. Примером такой смеси является ЭП «Нутридринк Компакт Протеин» («Нутриция», 18 г белка,

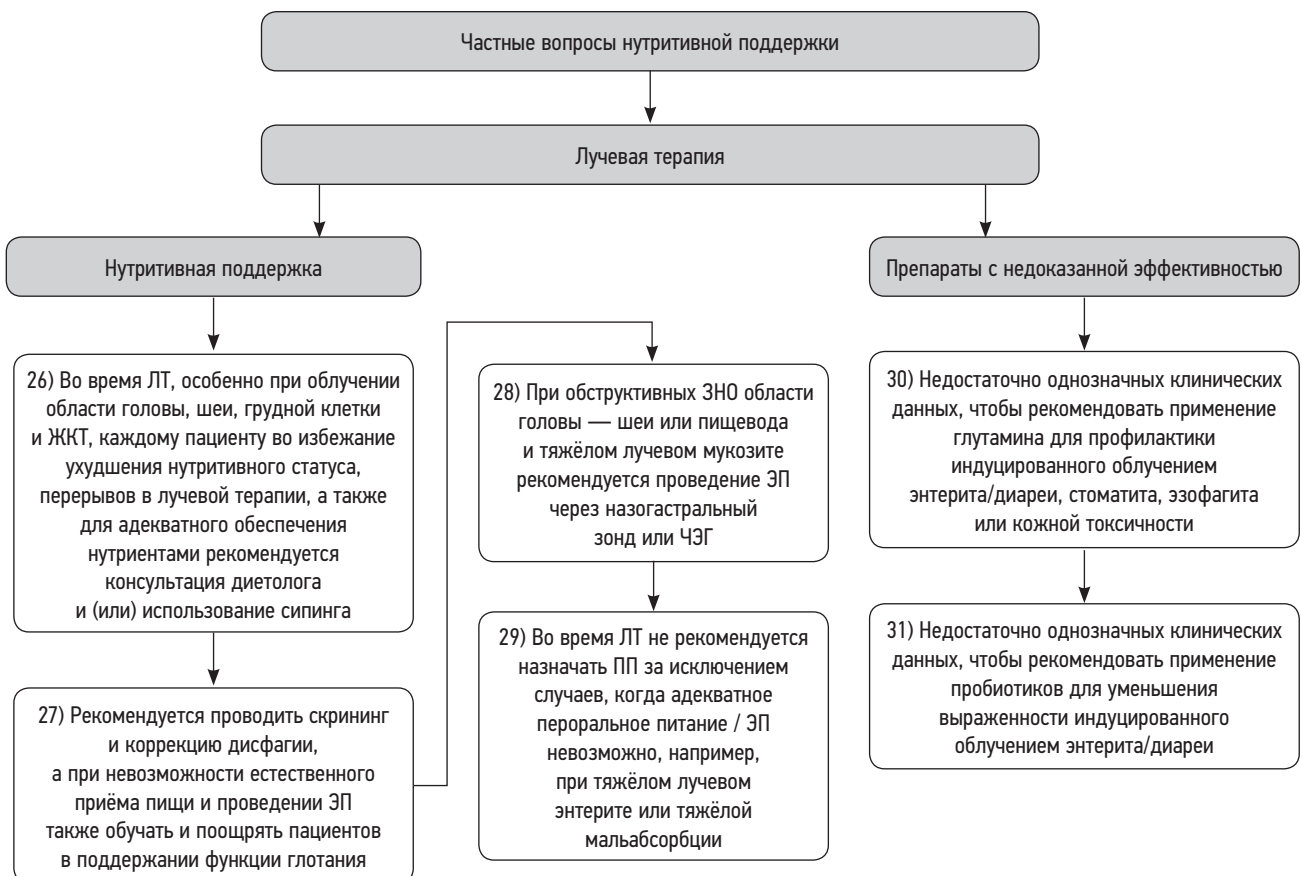


Рис. 4. Частные вопросы нутритивной поддержки: лучевая терапия. Модифицировано из [1].

Примечание. ЛТ — лучевая терапия; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЗНО — злокачественные новообразования; ПП — парентеральное питание; ЭП — энтеральное питание; ЧЭГ — чрескожная эндоскопическая гастростома.

Fig. 4. Particular issues of nutritional support: radiation therapy. Modified from [1].

Note: ЛТ — radiation therapy; ЖКТ — gastrointestinal tract; ЗНО — malignant neoplasms; ПП — parenteral nutrition; ЭП — enteral nutrition; ЧЭГ — percutaneous endoscopic gastrostomy.

306 ккал в 125 мл). Особые сенсорные компоненты этих смесей имеют ряд преимуществ. Например, для активации ощущений тройничного нерва и достижения более яркого восприятия вкуса пищи создана смесь с согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов. Она содержит алкалоид капсаицин (вещество естественного происхождения, имеющееся, в частности, в остром перце), который избирательно взаимодействует с рецептором TRPV1 и в низких дозах активирует его, что может усилить восприятие вкусов. Наоборот, при жалобах на чувство жжения в ротовой полости возможно назначение смеси с охлаждающим фруктово-ягодным вкусом, которая содержит производные ментола, активирующие периферические сенсорные нейроны. Ощущение изменения температуры в ротовой полости уменьшает интенсивность боли и чувство жжения. Аналогичное ментолу химическое вещество, входящее в состав энтеральной смеси, воздействует на рецептор TRPM8 — ионный канал, создающий чувство холода. Снижение температурного порога активации TRPM8 позволяет имитировать изменение температуры в ротовой полости, благодаря чему пациенты легче переносят боль при приёме пищи и охотнее принимают дополнительное питание при проведении лучевой терапии. Третий вариант — смесь с нейтральным вкусом, при использовании которой блокируется влияние дополнительных раздражителей и притупляются неприятные ощущения в ротовой полости. Она оптимальна для больных, не переносящих насыщенные вкусовые оттенки. Подобные инновационные решения позволяют составить индивидуальную программу нутритивной поддержки, в том числе для пациентов с дисгевзией, дизосмией и анорексией [14, 15].

Рекомендация 27. Рекомендуется проводить скрининг и коррекцию дисфагии, а при невозможности естественного приема пищи и проведении ЭП также обучать и поощрять пациентов в поддержании функции глотания (сильный консенсус).

Комментарий. Всех пациентов, имеющих трудности при глотании, следует обследовать до начала лечения, во время его проведения и во время последующего наблюдения. При выявлении дисфагии для устранения нарушений глотания следует назначить специальную гимнастику. Оценка тяжести дисфагии, профилактические и лечебные мероприятия должны проводиться регулярно [1]. Проведение специализированной гимнастики под контролем логопеда позволяет добиться оптимального функционального восстановления и увеличения реабилитационного потенциала пациентов после проведения противоопухолевого лечения орофарингеального рака [16].

Рекомендация 28. При обструктивных ЗНО области головы — шеи или пищевода и тяжёлом лучевом мукозите рекомендуется проведение ЭП через назогастральный зонд или ЧЭГ (чрескожную эндоскопическую гастростому) (сильный консенсус).

Рекомендация 29. Во время лучевой терапии не рекомендуется назначать ПП за исключением случаев, когда адекватное пероральное питание / ЭП невозможно, например, при тяжёлом лучевом энтерите или тяжёлой мальабсорбции (консенсус).

Комментарий. Пациенты с обструктивными опухольями области головы — шеи и пищевода, у которых ожидается развитие тяжёлого лучевого мукозита полости рта или пищевода, имеют повышенный риск потери МТ и обезвоживания, ухудшения физического состояния и качества жизни, отказа от лечения вследствие непереносимой токсичности. Дополнительными факторами развития тяжёлого мукозита у таких больных являются гипофарингеальная первичная локализация опухоли, IV стадия ЗНО, женский пол, комбинированная химиолучевая терапия. В таких случаях следует рассмотреть возможность упреждающего почти неизбежного развития тяжёлого мукозита и полной дисфагии назначения ЭП, что нередко позволяет сохранять стабильный нутритивный статус весь период лучевой терапии и последующего восстановления естественного питания. Эффективность такой тактики была подтверждена в нескольких обсервационных исследованиях и не вызывает сомнений. Отмечалось увеличение МТ, снижение частоты повторных госпитализаций и уменьшение частоты прерывания противоопухолевого лечения у пациентов, получавших ЭП на ранней стадии, по сравнению с более поздним назначением или вовсе его отсутствием. Исследования по оптимальному варианту проведения ЭП в таких случаях (через назогастральный зонд или гастростому) показали примерно равную их эффективность в поддержании МТ во время лучевой терапии, сопоставимые риски пневмоний и других инфекционных осложнений. Дислокация и необходимость повторной установки/смены зонда реже отмечается при использовании ЧЭГ, а длительность и тяжесть дисфагии меньше при использовании назогастрального зонда [1].

ПП, помимо стоимости и организационных сложностей, связанных с его проведением, ассоциировано с повышенным риском инфекционных осложнений, в том числе инфекцией кровотока и катетер-ассоциированной инфекцией. Поэтому при возможности проведения перорального питания / ЭП предпочтение всегда должно быть отдано именно им. Назначение ПП показано, если переносимость перорального питания / ЭП заведомо недостаточна для обеспечения пациента необходимым количеством энергии и нутриентов. Это наблюдается при развитии, например, некупируемой тошноты, повторной рвоты, при абдоминальном болевом синдроме, мальабсорбции или диарее; с этими симптомами, как правило, удаётся справиться в течение нескольких дней, после чего может быть возобновлено пероральное питание / ЭП. Примерно в 5% случаев, однако, кишечная недостаточность персистирует неопределённо долго, в таких случаях показано длительное ПП [1].

Рекомендация 30. Недостаточно однозначных клинических данных, чтобы рекомендовать применение глутамина для профилактики индуцированного облучением энтерита/диареи, стоматита, эзофагита или кожной токсичности (сильный консенсус).

Рекомендация 31. Недостаточно однозначных клинических данных, чтобы рекомендовать применение пробиотиков для уменьшения выраженности индуцированного облучением энтерита/диареи (сильный консенсус).

Комментарий. Существуют данные о потенциально возможном положительном влиянии глутамина на развитие радиационно-индуцированного мукозита и кожной токсичности. В двух небольших рандомизированных исследованиях было показано, что как ополаскивание полости рта раствором глутамина (16 г/день; 17 пациентов), так и внутривенное введение глутамина (0,3 г/кг/день; 29 пациентов), по сравнению с плацебо (хлоридом натрия), снижало частоту, тяжесть и продолжительность постлучевого

мукозита. Однако также было показано, что применение глутамина ассоциировано с повышенной частотой рецидивов ЗНО у пациентов после высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для более однозначной рекомендации применения глутамина требуется подтверждение его безопасности и более надёжные данные его эффективности. Похожая ситуация отмечается и в отношении пробиотиков: доказательства эффективности их применения получены в исследованиях невысокого уровня, результаты отдельных исследований противоречивы, а безопасность применения у пациентов с ослабленным иммунитетом изучена недостаточно [1].

Лекарственная противоопухолевая или паллиативная терапия (рис. 5)

Рекомендация 32. Во время проведения химиотерапии рекомендуется обеспечить адекватное питание и поддержание физической активности (сильный консенсус).

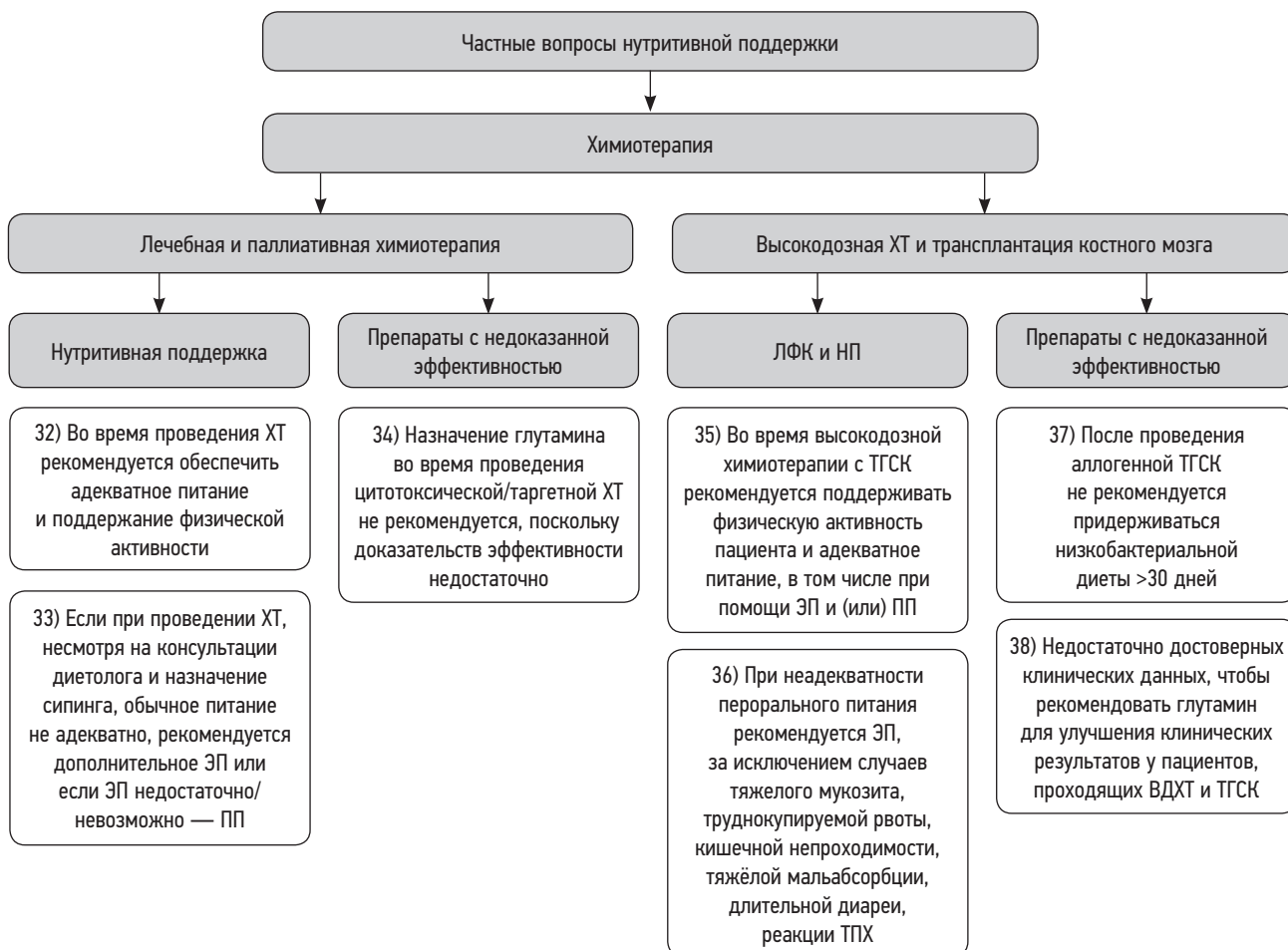


Рис. 5. Частные вопросы нутритивной поддержки: химиотерапия. Модифицировано из [1].

Примечание. ХТ — химиотерапия; ПП — парентеральное питание; ЭП — энтеральное питание; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТПХ — трансплантат против хозяина; НП — нутритивная поддержка; ЛФК — лечебная физическая культура.

Fig. 5. Particular issues of nutritional support: chemotherapy. Modified from [1].

Note: ХТ — chemotherapy; ПП — parenteral nutrition; ЭП — enteral nutrition; ВДХТ — high-dose chemotherapy; ТГСК — hematopoietic stem cell transplantation; ТПХ — graft versus host; НП — nutritional support; ЛФК — therapeutic physical culture.

Рекомендация 33. Если при проведении химиотерапии, несмотря на консультации диетолога и назначение сипинга, пациент не получает достаточное количество нутриентов, рекомендуется дополнительное ЭП, а если ЭП недостаточно или невозможно, то ПП (консенсус).

Комментарий. Разные варианты лекарственного противоопухолевого лечения ассоциированы с разной степенью нутриционных нарушений. В частности, потеря МТ является распространённым побочным эффектом таргетной терапии, а ингибиторы мультиткиназ приводят к заметному уменьшению именно мышечной массы. С другой стороны, низкая мышечная масса является фактором риска токсичности этого класса препаратов. Доказано, что стабилизация МТ у пациентов с новообразованиями ЖКТ и лёгких коррелирует со значительным улучшением выживаемости, однако в настоящее время исследований, анализирующих взаимосвязь между улучшением нутритивного статуса, эффективностью противоопухолевой терапии и увеличением выживаемости, немного [1]. В недавно опубликованной работе Н.А. Бриш и соавт. продемонстрировано, что применение нутритивной поддержки больных распространённым раком желудка на этапе противоопухолевой химиотерапии способствует увеличению эффективности лечения и увеличению бессобытийной выживаемости [17]. Работы, сравнивающие ЭП и ПП, показали, что ЭП коррелирует с более низкой частотой развития лекарственно-индуцированной нейтропении [1].

Рекомендация 34. Назначение глутамина во время проведения стандартной цитотоксической или таргетной терапии не рекомендуется, поскольку доказательств эффективности недостаточно (сильный консенсус).

Комментарий. Существуют исследования, доказывающие благоприятный эффект перорального и парентерального применения глутамина при развитии индуцированных химиотерапией мукозитов, рвоты, диареи и цитопении. В недавнем систематическом обзоре, анализирующем 15 проспективных и ретроспективных исследований онкологических больных, получавших химио-, лучевое или химиолучевое лечение, было показано положительное влияние пероральных добавок глутамина при мукозите в 11 из 15 исследований. Однако только в двух из шести проведённых проспективных и плацебо-контролируемых исследованиях сообщалось о пользе глутамина, в то время как в четырёх эффекта не было отмечено. Учитывая неоднозначность этих данных и отсутствие достоверной информации о влиянии глутамина на развитие опухоли, рекомендовать применение глутамина во время противоопухолевой терапии не представляется возможным [1].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Рекомендация 35. Во время высокодозной химиотерапии с ТГСК рекомендуется поддерживать физическую

активность пациента и адекватное питание, в том числе при помощи ЭП и (или) ПП (сильный консенсус).

Рекомендация 36. При неадекватности перорального питания рекомендуется ЭП, за исключением случаев тяжёлого мукозита, некупируемой рвоты, кишечной непроходимости, тяжёлой мальабсорбции, длительной диареи или характерной гастроинтестинальной реакции «трансплантат против хозяина» (сильный консенсус).

Комментарий. Значительная часть пациентов, направляемых на ВДХТ с аутологичной и особенно аллогенной ТГСК, имеют дефицит МТ. Обусловленный проведением высокодозной лучевой/химиотерапии типичный спектр побочных явлений, включающий тошноту, рвоту, воспаление слизистых оболочек, диарею и инфекционные осложнения, оказывает дополнительное влияние на пероральный приём пищи и потерю МТ, особенно в первые 40 дней после начала лечения. В связи с этим пациентов до начала лечения следует обследовать и оценивать степень возможной или уже существующей недостаточности питания, а затем во время ВДХТ и в период после ТГСК еженедельно контролировать адекватное поступление нутриентов, метаболизм и физическую активность больного. Мышечная слабость и потеря мышечной массы обусловлены рядом факторов: наличие ЗНО, предшествующая терапия, иммобилизация во время ВДХТ с ТГСК, побочные эффекты различных препаратов, например, кортикостероидов. В связи с этим рекомендуется поощрять и поддерживать пациентов при занятиях лечебной физкультурой, необходимых для поддержания мышечной массы и повышения физической активности до, во время и после проведения ВДХТ с ТГСК. Если наблюдается дефицит калорий или питательных веществ, для избежания или минимизации дальнейшей потери общей и тощей МТ нутритивная поддержка [подбор диеты, сипинг, ЭП и (или) ПП] должна начинаться как можно раньше. Искусственное питание следует назначать при невозможности пациента полноценно питаться перорально. При умеренном поражении ЖКТ предпочтительным является ЭП. Ряд исследований показали преимущество ЭП перед ПП при аллогенной ТГСК, в особенности по частоте инфекционных осложнений. Однако иногда назначение ПП имеет преимущество, поскольку может гарантированно обеспечить пациента нутриентами в условиях тяжёлого энтерита и мальабсорбции. При использовании ПП с высоким содержанием длинноцепочечных жирных кислот у пациентов, перенёвших аллогенную ТГСК, отмечено снижение выраженности острой реакции «трансплантат против хозяина».

После проведения аутологичной ТГСК назначение ПП необходимо в редких случаях. При проведении аллогенной ТГСК в случае развития тяжёлого токсического мукозита, инфекции ЖКТ или гастроинтестинальной реакции «трансплантат против хозяина» проведение ПП требуется чаще и в более длительные сроки [1].

Рекомендация 37. После проведения аллогенной ТГСК не рекомендуется придерживаться низкобактериальной диеты более 30 дней (сильный консенсус).

Комментарий. Индуцированная ВДХТ тяжёлая и длительная иммуносупрессия опасна риском развития инфекций пищевого происхождения. В 1980-е гг. после проведения ТГСК было предложено назначение нейтропенической диеты как средства предотвращения инфекций, вызываемых колонизирующими ЖКТ микроорганизмами. Кокрейновский обзор базы данных выявил 619 исследований, изучавших низкобактериальную диету при развитии вызванной химиотерапией нейтропении, однако среди этих исследований нашлось только три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), в каждом из которых были обнаружены методологические ограничения, а работ, в которых рассматривалась фаза постнейтропении, обнаружено не было. Авторы пришли к выводу, что доказательства в поддержку использования низкобактериальной диеты для профилактики инфекций и связанных с ними результатов лечения отсутствуют [1].

Рекомендация 38. Недостаточно достоверных клинических данных, чтобы рекомендовать глутамин для улучшения клинических результатов у пациентов, проходящих ВДХТ с ТГСК (сильный консенсус).

Комментарий. Некоторые нутриенты, в частности глутамин, способны влиять на физиологические механизмы восстановления повреждённых тканей. Глутамин был предложен в качестве протектора для защиты слизистой оболочки кишечника от воздействия агрессивной химио- и лучевой терапии, который к тому же способствует восстановлению кроветворной и иммунной системы после цитотоксичной (гемотоксичной) терапии, положительно влияет на азотистый баланс, синтез мышечного белка, антиоксидантную систему. Тем не менее в РКИ, сравнивавшем ПП с добавлением глутамина и без него у пациентов после аутологичной ТГСК, сообщалось о более тяжёлом оральном мукозите и большем количестве рецидивов в группе, получавшей глутамин. За последние годы было опубликовано только одно РКИ, в котором сравнивалось ПП, обогащённое глутамином, со стандартным ПП у 120 детей с онкогематологическими заболеваниями и ТГСК. По результатам исследования значимого различия в тяжести или продолжительности мукозита, приживлении трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина», частоте рецидивов или уровне смертности не выявлено. На основании этой информации использование глутамина при ВДХТ с ТГСК не рекомендуется [1].

Больные в ремиссии (рис. 6)

Рекомендация 39. Больным, завершившим противоопухолевое лечение, рекомендуются регулярные физические нагрузки (консенсус).

Комментарий. Для рекомендаций подобного рода существует достаточно доказательств. Физическая

активность является эффективной стратегией по улучшению аэробной выносливости, физической формы и функционального статуса у пациентов, завершивших противоопухолевое лечение (РКИ и метаанализы, убедительные доказательства). Несколько наблюдательных исследований показали, что физическая активность коррелирует с уменьшением числа рецидивов и смертности среди пациентов, завершивших лечение по поводу рака молочной железы и толстой кишки, однако в настоящее время доказательств взаимосвязи между физической активностью и смертностью при других ЗНО недостаточно (общая выживаемость: уровень доказательств низкий). Предварительные результаты рандомизированных клинических исследований физической активности свидетельствуют о положительных изменениях уровня циркулирующего инсулина, связанных с ним метаболических процессов и параметров воспаления [1]. В нашей стране подобных исследований не проводилось.

Рекомендация 40. Рекомендуется поддерживать оптимальную МТ [индекс массы тела (ИМТ) 18,5–25 кг/м²], вести здоровый образ жизни, включающий физическую активность и диету, основанную на овощах, фруктах и цельнозерновых продуктах с низким содержанием насыщенных жиров, красного мяса и алкоголя (сильный консенсус).

Комментарий. После окончания противоопухолевого лечения больным следует стремиться поддерживать здоровую МТ и на протяжении всей жизни избегать чрезмерного набора МТ, сочетая контроль калорийности пищевого рациона с физической активностью. Пациентам с избыточной МТ или ожирением следует прилагать усилия для её снижения, желательнее до тех пор, пока не будет достигнут целевой ИМТ. Показано, что ожирение и метаболический синдром являются независимыми факторами риска развития рецидива заболевания и снижения выживаемости при раке молочной железы и ЗНО желудка. Большое употребление в пищу красного мяса (говядины, свинины, баранины) связано с увеличением риска развития рака молочной железы и увеличения общей онкологической смертности. Не до конца ясно, как влияет растительная пища на частоту развития рецидивов ЗНО, однако сообщается, что добавление в рацион питания овощей и фруктов оказывает ограниченное защитное действие при ЗНО, связанных с курением или употреблением алкоголя. J.L. Pierce и соавт. обнаружили снижение частоты рецидивов рака молочной железы только у тех женщин, которые употребляли большое количество растительной пищи в сочетании с регулярной умеренной физической активностью, по сравнению с женщинами с меньшей физической активностью и (или) меньшим употреблением овощей и фруктов. Таким образом, после окончания противоопухолевого лечения следует рекомендовать диету, богатую фруктами и овощами [1].

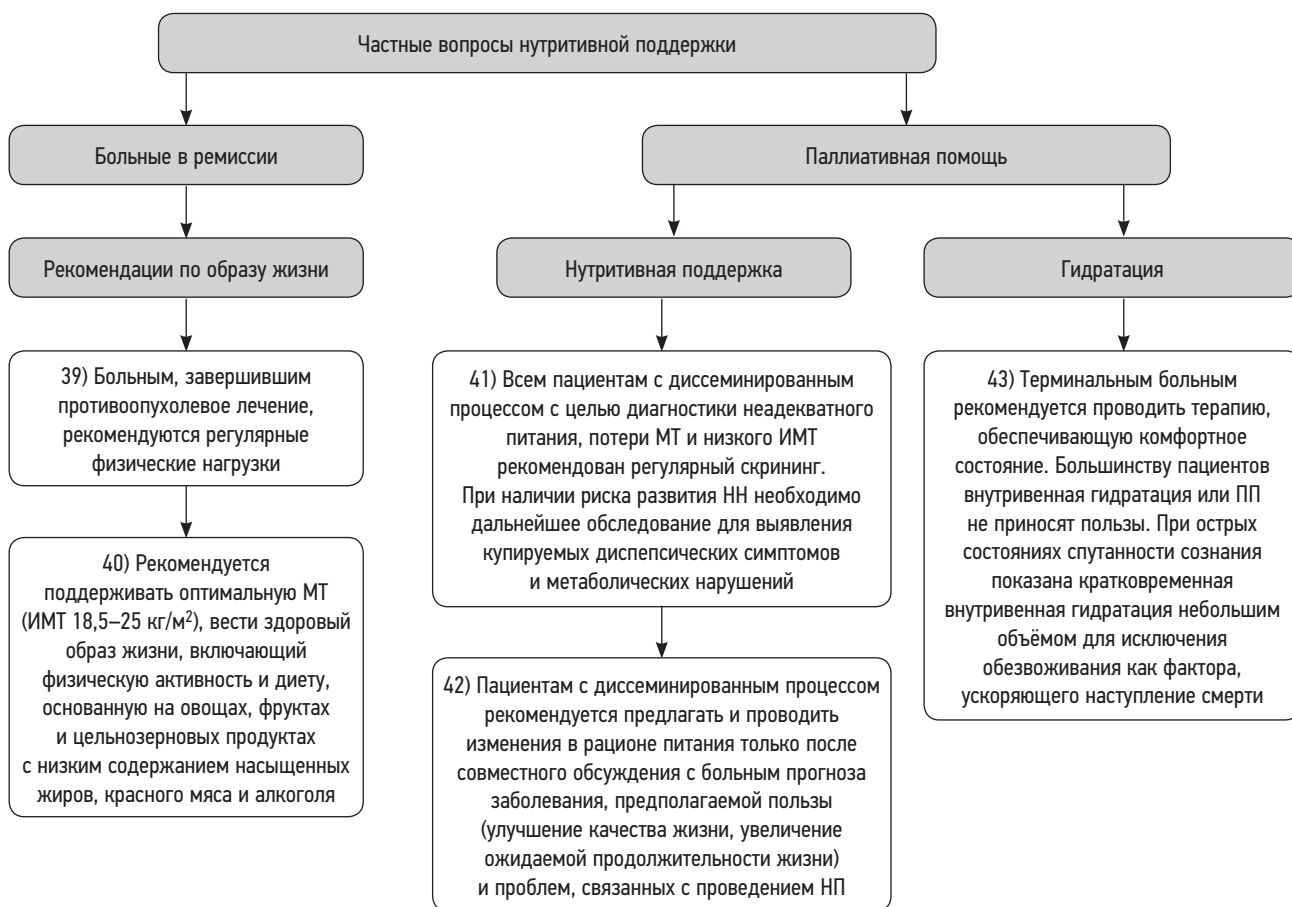


Рис. 6. Частные вопросы нутритивной поддержки: больные, находящиеся в ремиссии и получающие паллиативную помощь. Модифицировано из [1].

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; МТ — масса тела; НН — нутритивная недостаточность; НП — нутритивная поддержка; ПП — парентеральное питание.

Fig. 6. Particular issues of nutritional support: patients in remission and receiving palliative care. Modified from [1].

Note: ИМТ — body mass index; МТ — body weight; НН — nutritional deficiency; НП — nutritional support; ПП — parenteral nutrition.

Пациенты с диссеминированным злокачественным новообразованием, не получающие противоопухолевого лечения (паллиативная помощь)

Рекомендация 41. Всем пациентам с диссеминированным процессом с целью диагностики неадекватного питания, потери МТ и низкого ИМТ рекомендован регулярный скрининг. При наличии риска развития нутритивной недостаточности необходимо дальнейшее обследование для выявления купируемых диспепсических симптомов и метаболических нарушений (консенсус).

Рекомендация 42. Пациентам с диссеминированным процессом рекомендуется предлагать и проводить изменения в рационе питания только после совместного обсуждения с больным прогноза заболевания, предполагаемой пользы (улучшение качества жизни, увеличение ожидаемой продолжительности жизни) и проблем, связанных с проведением нутритивной поддержки (консенсус).

Комментарий. Пациентам с диссеминированным ЗНО рекомендуется проводить скрининг и оценку нутритивного статуса. Следует тщательно оценить все аспекты оказания нутритивной поддержки и прогноз заболевания. Ожидаемая продолжительность жизни имеет решающее значение. Если ожидаемая продолжительность жизни составляет несколько недель, следует уделить больше внимания уменьшению диспепсических симптомов, ограничиться неинвазивными вмешательствами, проводить психосоциальную и экзистенциальную терапию, что может способствовать облегчению тяжести состояния. При прогнозе выживаемости от нескольких месяцев до нескольких лет ухудшение нутритивного статуса снижает работоспособность, качество жизни, толерантность к противоопухолевым препаратам и выживаемость; в этом случае следует использовать диетотерапию с целью адекватного обеспечения энергией и белком, уменьшения метаболических нарушений, поддержания функционального состояния и сохранения субъективного качества жизни. Если такой пациент не в состоянии питаться самостоятельно, специализированное лечебное

питание может увеличить выживаемость. Может потребоваться профессиональная консультация диетолога и нутритивная поддержка, в том числе с применением сипинга, ЭП, ПП или комбинации методов. Если при отсутствии быстрого прогрессирования опухоли причиной плохого функционального состояния является снижение нутритивного обеспечения, состояние работоспособности не должно влиять на принятие решения о проведении нутритивной поддержки. С другой стороны, при быстрой прогрессии основного заболевания, происходящей на фоне противоопухолевой терапии, наличии симптомов активного системного воспаления и (или) статусе по шкале ECOG 3 и выше польза от нутритивной терапии сомнительна. В целом считается, что проведение лечебного питания без точных показаний всем пациентам, получающим противоопухолевую терапию, приносит больше вреда, чем пользы [1].

В отечественной практике опыт проведения сипинга у паллиативных больных небольшой. Показано, что применение дополнительного ЭП у этой когорты пациентов в течение 3 месяцев снижает темп падения ИМТ, опосредованно влияя на качество жизни и не влияя на её продолжительность [18].

Рекомендация 43. Терминальным больным рекомендуется проводить терапию, обеспечивающую комфортное состояние. Большинству пациентов внутривенная гидратация или ПП не приносит пользы. При острых состояниях спутанности сознания показана кратковременная внутривенная гидратация небольшим объёмом для исключения обезвоживания как фактора, ускоряющего наступление смерти (сильный консенсус).

Комментарий. Первоочередная цель терапии в терминальном периоде неизлечимого заболевания — комфортное состояние больного. Показано, что гидратация почти никогда не улучшает симптомы заболевания и не влияет на качество жизни онкологических больных в терминальном состоянии, но иногда может улучшить когнитивные функции. При этом гидратацию не следует использовать для облегчения жажды или сухости во рту (часто вызванной лекарственными препаратами, например, опиоидами); для достижения комфорта этих пациентов эффективны меры по уходу за полостью рта. Нутритивная поддержка в последние недели жизни малоэффективна или неэффективна вовсе, поскольку не приводит к улучшению функционального статуса пациента и не влияет на его комфорт. Фактически, при терминальном гипометаболизме обычное количество энергии и питательных субстратов становится избыточным и вызывает метаболический дистресс, а состояние комфорта больного обеспечивается очень небольшим объёмом жидкости и пищи. Более того, если пациент жалуется на чувство голода, он, скорее всего, не является терминальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от локализации опухолевого процесса, питание играет важную роль при проведении противоопухолевого лечения. Достоверные клинические данные ясно указывают на то, что проблемам нутритивного обеспечения нужно уделять большое внимание с момента постановки диагноза и не выпускать их из-под контроля во время как проведения специализированного лечения, так и реабилитации и на этапе паллиативной помощи. На сегодняшний день проблема диагностики белково-энергетической недостаточности по-прежнему актуальна, а обманчивая простота организации дополнительного или искусственного питания, не соответствующего потребностям пациента, обрачивается увеличением количества осложнений при проведении хирургического лечения, снижением эффективности цитостатической терапии и уменьшением общей и безрецидивной выживаемости онкологических больных. Обсуждаемое руководство, основанное на большом фактическом материале, призвано воплотить в клиническую практику современную стратегию нутритивной поддержки, чтобы своевременно предотвращать и лечить недостаточность питания у взрослых онкологических больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены при поддержке ООО «Нутриция».

Конфликт интересов. О.А. Обухова — лектор ООО «Нутриция», Л.Я. Вольф — медицинский менеджер по направлению «онкология» ООО «Нутриция». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.С. Иванова — разработка концепции статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.А. Обухова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; И.А. Курмуков — разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Л.Я. Вольф — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research and the preparation of the publication were carried out with the support of Nutricia LLC.

Competing interests. O.A. Obukhova is Lecturer of Nutricia LLC, L.Ya. Volf is a medical manager for oncology at Nutricia LLC. Otherwise, there is no competing interest.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research

and preparation of the article, read and approved the final version before publication). A.S. Ivanova — development of the concept of the article, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; O.A. Obukhova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and

writing of the text of the article; I.A. Kurmukov — development of the concept of the article, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; L.Ya. Volf — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer // *Clin Nutr.* 2021. Vol. 40, N 5. P. 2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
2. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1 // *Клиническое питание и метаболизм.* 2022. Т. 3, № 3. С. 140–152. doi: 10.17816/clinutr111900
3. Lobo D.N., Gianotti L., Adiamah A., et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group // *Clin Nutr.* 2020. Vol. 39, N 11. P. 3211–3227. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.038
4. Мельников П.В., Забелин М.В., Савенков С.В., и др. Перспективы и становление программы Fast track — Enhanced Recovery Program в онкопроктологической практике (обзор литературы и популяционное исследование) // *Колопроктология.* 2014. № 4 (50). С. 68–75.
5. Расулов А.О., Гордеев С.С., Овчинникова А.И., Ковалева Ю.Ю. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком // *Тазовая хирургия и онкология.* 2016. Т. 6, № 2. С. 18–23. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23
6. Сизоненко Н.А., Суков Д.А., Соловьев И.А., и др. Применение концепции Fast Track в хирургическом лечении больных колоректальным раком, осложненным острой обтурационной непроходимостью // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2018. Т. 13, № 2. С. 62–67.
7. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли.* 2021. Т. 11, № 3s2-1. С. 330–372. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
8. Порханов В.А., Жихарев В.А., Поляков И.С., и др. Стратегия реализации принципов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) после хирургических операций в лечении пациентов раком лёгкого // *Анестезиология и реаниматология.* 2017. Т. 62, № 5. С. 352–357.
9. Ильина О.В., Ручкин Д.В., Козырин И.А., Степанова Ю.А. Влияние полноты соблюдения программы ускоренного восстановления на результаты хирургического лечения рака желудка // *Высокотехнологическая медицина.* 2021. Т. 8, № 2. С. 31–45. doi: 10.52090/2542-1646_2021_8_2_31
10. Дроздов Е.С., Кошель А.П., Клоков С.С., Провоторов А.С. Протоколы ускоренной реабилитации в хирургической панкреатоло-

гии: опыт одного центра // *Сибирское медицинское обозрение.* 2020. № 2. С. 80–86.

11. Сергиенко А.Д., Обухова О.А. Распространенность нутритивной недостаточности среди онкологических больных, завершивших противоопухолевое лечение, и ее влияние на качество жизни // *Вопросы онкологии.* 2022. Т. 68, № S3. С. 395–396.

12. Корытова Л.И., Сокурено В.В., Васильев Г.Л., Кузнецов А.Д. Нутритивная поддержка и лучевая терапия больных раком головы и шеи, пищевода // *Вестник интенсивной терапии.* 2012. № 2. С. 33–37.

13. Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., и др. Динамика качества жизни у пациентов с раком полости рта, перенесших комбинированное/комплексное лечение, и его клиническая значимость // *Опухоли головы и шеи.* 2018. Т. 8, № 4. С. 39–47. doi: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-39-47

14. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., и др. Применение дополнительного орального питания при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование // *Вестник интенсивной терапии.* 2009. № 3. С. 47–52.

15. Обухова О.А., Курмуков И.А., Юнаев Г.С. Роль питательной поддержки при лечении злокачественных новообразований печени // *Клиническое питание и метаболизм.* 2020. Т. 1, № 3. С. 117–126. doi: 10.17816/clinutr54419

16. Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Алексеев В.А. Коррекция нарушений приема пищи у больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций // *Опухоли головы и шеи.* 2021. Т. 11, № 2. С. 41–49. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-41-49

17. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., и др. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком желудка // *Современная онкология.* 2021. Т. 23, № 3. С. 519–524. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201075

18. Манихас Г.М., Луфт В.М., Древаль Р.О., и др. Влияние лечебного энтерального питания на качество жизни онкологических больных, нуждающихся в паллиативной помощи // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022. Т. 11, № 2. С. 33–39. doi: 10.17116/onkolog20221102133

REFERENCES

1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5): 2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
2. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Cancer Patients: Part 1.

Clinical nutrition and metabolism. 2022;3(3):140–152. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr111900

3. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr.* 2020; 39(11):3211–3227. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.038

4. Melnikov PV, Zabelin MV, Savenkov SV, et al. Prospects and development of the Fast track — Enhanced Recovery Programm in oncoproctological practice (literature review and population study). *Coloproctology*. 2014;(4):68–75. (In Russ).
5. Rasulov AO, Gordeev SS, Ovchinnikova AI, Kovaleva YuYu. Results of ERAS protocol in patients with colorectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2016;6(2):18–23. (In Russ). doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-18-23
6. Sizonenko NA, Surov DA, Solovyov IA, et al. Application of the Fast Track concept in the surgical treatment of patients with colorectal cancer complicated by acute obstructive ileus. *Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):62–67. (In Russ).
7. Fedyanin MYu, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):330–372. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
8. Porkhanov VA, Zhikharev VA, Polyakov IS, et al. Strategy for implementing the principles of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) after surgery in the treatment of patients with lung cancer. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(5):352–357. (In Russ).
9. Ilyina OV, Ruchkin DV, Kozyrin IA, Stepanova YuA. Influence of the completeness of compliance with the accelerated recovery program on the results of surgical treatment of gastric cancer. *High-Tech Medicine*. 2021;8(2):31–45. (In Russ). doi: 10.52090/2542-1646_2021_8_2_31
10. Drozdov ES, Koshel AP, Klokov SS, Provotorov AS. Accelerated rehabilitation protocols in surgical pancreatology: experience of one center. *Siberian Medical Review*. 2020;(2):80–86. (In Russ).
11. Sergienko AD, Obukhova OA. The prevalence of nutritional deficiencies among cancer patients who completed anticancer treatment, and its impact on the quality of life. *Issues of Oncology*. 2022;68(S3):395–396. (In Russ).
12. Korytova LI, Sokurenko VV, Vasiliev GL, Kuznetsov AD. Nutritional support and radiation therapy in patients with cancer of the head and neck, esophagus. *Bulletin of Intensive Therapy*. 2012;(2):33–37. (In Russ).
13. Karpenko AV, Sibgatullin RR, Boyko AA, et al. Dynamics of quality of life of head and neck cancer patients after treatment. Clinical significance. *Head and Neck Tumors*. 2018;8(4):39–47. (In Russ). doi: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-39-47
14. Obukhova OA, Kashiya ShR, Kurmukov IA, et al. The use of supplementary oral nutrition during anticancer chemotherapy. Prospective randomized controlled trial. *Bulletin of Intensive Therapy*. 2009;(3):47–52. (In Russ).
15. Obukhova OA, Kurmukov IA, Yunaev GS. The Role of Nutritional Support in the Treatment of Liver Malignancies. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2020;1(3):117–126. (In Russ). doi: 10.17816/clinutr54419
16. Krasavina EA, Choyznov EL, Kulbakain DE, Aleekseev VA. Correction of eating disorders in patients with oral and oropharyngeal cancer after reconstructive plastic surgery. *Head and Neck Tumors*. 2021;11(2):41–49. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-41-49
17. Brish NA, Semiglazova TY, Karachun AM, et al. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):519–524. (In Russ). doi: 10.26442/18151434.2021.3.201075
18. Manikhas GM, Luft VM, Dreval RO, et al. The impact of therapeutic enteral nutrition on quality of life in cancer patients in need of palliative care. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):33–39. (In Russ). doi: 10.17116/onkolog20221102133

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Иванова Анастасия Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-4323>;
eLibrary SPIN: 2179-2310; e-mail: i.anastasia@hotmail.com

Курмуков Илдар Анварович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>;
eLibrary SPIN: 3692-5202; e-mail: kurmukovia@gmail.com

Вольф Лариса Яковлевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-8420>;
eLibrary SPIN: 3590-9746; e-mail: larisa.volf@danone.com

AUTHORS' INFO

* **Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>;
eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Anastasia S. Ivanova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-4323>;
eLibrary SPIN: 2179-2310; e-mail: i.anastasia@hotmail.com

Ildar A. Kurmukov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>;
eLibrary SPIN: 3692-5202; e-mail: kurmukovia@gmail.com

Larisa Ya. Volf;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-8420>;
eLibrary SPIN: 3590-9746; e-mail: larisa.volf@danone.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119857>

Нутритивная поддержка как часть базовой терапии пациента в остром периоде ишемического инсульта, находящегося на искусственной вентиляции лёгких в отделении реанимации и интенсивной терапии

К.Ю. Крылов^{1, 2}, С.В. Свиридов¹, И.В. Веденина¹, Р.С. Ягубян¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Инсульт остаётся преобладающей причиной инвалидизации населения (3,2 на 1000 чел. населения). Лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе. Неотъемлемой частью междисциплинарного подхода к лечению пациента с ишемическим инсультом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии является нутритивная поддержка как в течение острого периода заболевания, так и в фазе реабилитации, поскольку повреждение головного мозга всегда имеет метаболические последствия для организма пациента, а имеющаяся недостаточность питания, как преморбидная, так и после развития инсульта, значительно влияет на исходы заболевания. Распространённость недостаточности питания у пациентов с ишемическим инсультом широко варьирует. По разным данным, она колеблется от 6,1 до 62% в зависимости от метода определения белково-энергетической недостаточности. Несмотря на актуальность проблемы нутритивной поддержки пациентов с ишемическим инсультом, в литературе существует небольшое количество конкретных рекомендаций для этой категории пациентов. Данный обзор посвящён нутритивной поддержке пациентов, которым требуется проведение искусственной вентиляции лёгких или нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии более 48 ч.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нутритивная поддержка; интенсивная терапия; базисная терапия инсульта.

Как цитировать

Крылов К.Ю., Свиридов С.В., Веденина И.В., Ягубян Р.С. Нутритивная поддержка как часть базовой терапии пациента в остром периоде ишемического инсульта, находящегося на искусственной вентиляции лёгких в отделении реанимации и интенсивной терапии // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 207–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119857>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119857>

Nutritional support as part of the basic therapy of a patient in the acute period of ischemic stroke in the intensive care unit

Kirill Yu. Krylov^{1, 2}, Sergey V. Sviridov¹, Irina V. Vedenina¹, Ruben S. Yagubyan¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² N.N. Burdenko National medical research center of neurosurgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ischemic stroke remains the predominant cause of disability in the population (3.2 per 1000 population). Only 8% of ischemic stroke survivors can return to their previous work. Nutritional support is an integral part of the multidisciplinary approach to the treatment of ischemic stroke in the intensive care unit during the acute and rehabilitation phases. Brain damage always has metabolic consequences on the patient's body, and premorbid malnutrition and stroke-stroke malnutrition significantly affect disease outcomes. The incidence of malnutrition in patients with ischemic stroke varies widely, ranging from 6.1% to 62%, depending on the method for determining protein-energy malnutrition. Despite the relevance of the problem of nutritional support in patients with ischemic stroke, only a few specific recommendations are available in the literature for this category of patients. This review focuses on nutritional support for patients who require mechanical ventilation or admission in the intensive care unit for >48 h.

Keywords: ischemic stroke; nutritional support; intensive therapy; basic stroke therapy.

To cite this article

Krylov KYu, Sviridov SV, Vedenina IV, Yagubyan RS. Nutritional support as part of the basic therapy of a patient in the acute period of ischemic stroke in the intensive care unit. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):207–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr119857>

Received: 21.12.2022

Accepted: 18.01.2023

Published: 24.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 чел. населения) [1]. По данным Национального регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [1]. В 2016 г. заболеваемость инсультом составила 2,85 на 1000 чел. населения, а смертность — 0,4 [2].

Инсульт может приводить к различным физическим, когнитивным и психическим нарушениям, таким как нарушение подвижности и возможности себя обслуживать, болевому синдрому, зрительным нарушениям, дизартрии, дисфагии, нарушению памяти, психомоторному возбуждению, депрессии и изменению личности [3, 4]. Первые 24–72 ч для пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу являются критическими. Он должен находиться под интенсивным наблюдением с проведением базисной терапии в течение не менее 24 ч в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Под базисной терапией подразумеваются основные терапевтические стратегии, направленные на стабилизацию состояния тяжелобольных пациентов и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций [2]. Неотъемлемой частью базисной терапии ишемического инсульта в условиях ОРИТ является нутритивная поддержка.

Пациенты с ишемическим инсультом в зависимости от тяжести состояния и объёма поражения мозга подразделяются на две группы. Это пациенты, у которых сохранён уровень сознания и отсутствует необходимость в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), и пациенты с инсультом, которые вследствие тяжести повреждения структур головного мозга имеют сниженное сознание и требуют проведения ИВЛ или у них развивается тяжёлая дисфагия, требующая интубации трахеи или трахеостомии с протективной целью. В любом случае пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу чаще всего теряют способность к безопасному и адекватному потреблению пищи обычным путём, что, в свою очередь, приводит к снижению потребления пищевых субстратов и увеличению смертности, длительности госпитализации, частоты развития декубитальных язв, а также инфекций дыхательной системы и мочевых путей [5].

Нутритивная поддержка является неотъемлемой частью междисциплинарного подхода к лечению пациента с ишемическим инсультом как в течение острого периода заболевания, так и в фазу реабилитации, поскольку повреждение головного мозга всегда имеет метаболические последствия для организма пациента, а имеющаяся недостаточность питания, как преморбидная, так и после развития инсульта, значительно влияет на исходы заболевания. Следует отметить, что пациенты, находящиеся на ИВЛ со снижением уровня сознания до комы, нуждаются в другом уровне и объёме нутритивной поддержки, в отличие

от пациентов с невыраженными неврологическими нарушениями и отсутствием потребности в ИВЛ [6–13].

Распространённость недостаточности питания у пациентов с ишемическим инсультом широко варьирует [11, 14, 15]. По результатам обзора 18 исследований N.C. Foley и соавт. показали, что частота недостаточности питания у данной категории пациентов колебалась от 6,1 до 62%. Однако авторы обзора предположили, что такая вариабельность могла быть связана с различиями в методах оценки недостаточности питания [16].

Если у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу присутствует сахарный диабет и артериальная гипертензия, то риск возникновения недостаточности питания при поступлении повышается на 58%, а уже перенесённый инсульт в анамнезе достоверно повышает риск развития недостаточности питания при поступлении на 78% [17, 18].

Несмотря на неоспоримую актуальность проблемы нутритивной поддержки пациентов с ишемическим инсультом, в литературе существует небольшое количество конкретных рекомендаций для данной категории пациентов. Представляется необходимым объединить данные литературы и существующих в мире по этому вопросу клинических рекомендаций. Наш обзор посвящён нутритивной поддержке пациентов, которым требуется проведение ИВЛ или нахождение в ОРИТ более 48 ч.

СКРИНИНГ РИСКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

В рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN) по применению шкал риска развития нутритивной недостаточности существует две основные и наиболее часто применяемые шкалы по оценке данного риска. Это шкала Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) и шкала Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Шкала MUST должна применяться для пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, а шкала NRS 2002 — для пациентов, поступающих на лечение в стационар [19, 20]. Тем не менее во многих исследованиях для оценки риска недостаточности питания у пациентов с ишемическим инсультом зачастую применяется именно шкала MUST.

Однако следует отметить, что и шкала NRS 2002, и шкала MUST были созданы для пациентов, у которых заболевание и (или) недостаточность питания прогрессируют постепенно [21]. Их применение у пациентов, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии, невозможно и неэффективно. В своём исследовании С. Canales и соавт. ретроспективно анализировали взаимосвязь между шкалами NUTRIC и NRS 2002 и дефицитом белка и энергии у пациентов в ОРИТ. Проводился линейный регрессионный анализ с учётом возраста, пола, расы, индекса массы тела и продолжительности пребывания в ОРИТ. В исследование были

включены 312 взрослых пациентов ОПИТ. Средние показатели NUTRIC и NRS 2002 составляли 4 ± 2 и 4 ± 1 балл соответственно. Линейная регрессия продемонстрировала, что каждое увеличение показателя NUTRIC было связано с повышенным дефицитом белка на 49 г [$\beta=48,70$; 95% доверительный интервал (ДИ) 29,23–68,17] и более высоким дефицитом энергии на 752 ккал ($\beta=751,95$; 95% ДИ 447,80–1056,09). Логистическая регрессия продемонстрировала, что показатели NUTRIC >4 имели более чем в два раза больше шансов дефицита белка [отношение шансов (ОШ) 2,35; 95% ДИ 1,43–3,85] и дефицита калорий (6000 ккал) (ОШ 2,73; 95% ДИ 1,66–4,50) по сравнению с баллами NUTRIC. Также не наблюдалось связи показателей NRS 2002 с дефицитом макронутриентов у пациентов в ОПИТ. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что шкала NUTRIC значимо превосходит шкалу NRS 2002 по оценке риска недоедания у пациентов в ОПИТ [22].

Таким образом, использование шкалы NRS 2002 у пациентов в ОПИТ нецелесообразно и неэффективно. Из рекомендаций ESPEN по нутритивной поддержке пациентов в ОПИТ следует, что если пациент проводит в отделении 48 ч и более, его следует расценивать как пациента с высоким риском недостаточности питания и, следовательно, начинать проведение нутритивной поддержки [23]. Единственная шкала, которая достоверно отражает пациентов с более высоким риском недостаточности питания в ОПИТ, — это шкала NUTRIC, которая в основном состоит из показателей тяжести состояния [24, 25].

Однако пациенты с ишемическим инсультом несколько отличаются от других пациентов с неврологическими заболеваниями. Все пациенты в остром периоде ишемического инсульта должны проходить лечение в условиях ОПИТ в течение не менее 24 ч. Однако в большинстве случаев, исходя из состояния пациента при поступлении, становится понятно, что данный пациент уже через 24 ч сможет продолжить лечение в условиях линейного отделения. В таком случае возникает необходимость проводить скрининг риска развития недостаточности питания по шкале NRS 2002. Если же пациент с ишемическим инсультом, исходя из тяжести его состояния, задержится в ОПИТ более 48 ч, нет необходимости проводить скрининг риска недостаточности питания, а требуется начинать нутритивную поддержку по плану, предусмотренному для пациента, которому проводится интенсивная терапия, а оценку риска возникновения недостаточности питания пациенту в остром периоде ишемического инсульта необходимо проводить по шкале NUTRIC.

ПОТРЕБНОСТИ В ЭНЕРГИИ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Вопрос расчёта потребностей в энергии пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу является достаточно спорным и дискуссионным. Единого мнения относительно того, как рассчитать и какое количество энергии необходимо пациенту данной категории, не существует. В рекомендациях ESPEN [26] по нутритивной поддержке пациентов с неврологическими заболеваниями

питанию пациентов с инсультом посвящён отдельный раздел. Однако конкретных рекомендаций по количеству энергии, которую требуется доставить пациенту с ишемическим инсультом, там не приведено. Скорее всего, это связано с разнородностью пациентов с ишемическим инсультом, тяжестью их состояния и преморбидному состоянию.

Синдром гиперметаболизма хорошо известен у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой, но до конца чётко не установлен у пациентов с ишемическим инсультом. На потребности пациента с ишемическим инсультом в энергии и в целом на энергетические затраты покоя влияют инфекционно-воспалительные осложнения, возраст, тяжесть инсульта, наличие сопутствующей патологии, методы терапии и применение различных препаратов, проведение ИВЛ, уровень активности и масса тела. Эти факторы требуют от врача достаточно часто переоценивать потребности в энергии у данной категории пациентов. Лечение в остром периоде тяжёлого ишемического инсульта и интенсивная терапия, такая как использование барбитуратов и (или) индуцированной терапевтической гипотермии для снижения повышенного внутричерепного давления, также снижают энергетические затраты покоя, а следовательно, влияют на потребность пациента с ишемическим инсультом в энергии [27, 28]. После повреждения центральной нервной системы, вызванного ишемическим инсультом, метаболизм пациента меняется. В ответ на повреждение повышается сывороточная концентрация катехоламинов, кортизола, глюкагона, интерлейкина-6, интерлейкина-1RA и белков острой фазы, что, в свою очередь, меняет скорость и структуру метаболизма [29].

Н.М. Finestone и соавт. [29] в своём исследовании определяли потребности в энергии у пациентов с ишемическим инсультом методом непрямой калориметрии на 7, 11, 14, 21 и 90-й день после инсульта. Энергетические затраты покоя (ЭЗП), измеренные методом непрямой калориметрии, были в среднем на 10% выше рассчитанных по уравнению Харриса–Бенедикта. Однако в исследовании не было разделения пациентов по типу инсульта и различия между измеренными и рассчитанными ЭЗП были статистически не значимы [29]. Результаты исследования Н.М. Finestone и соавт. нашли подтверждение и в более маленьком исследовании, авторы которого проводили измерения ЭЗП методом непрямой калориметрии у пациентов с ишемическим инсультом на 24–72-й час и на 10–14-й день после инсульта. В результате проведённого исследования также не было найдено увеличения потребности в энергии пациента с ишемическим инсультом. Авторы предполагают, что данные результаты, скорее всего, связаны со снижением физической активности и изменением мышечного тонуса у данной категории пациентов [30].

В поперечном исследовании М. Kawakami и соавт., включавшем 95 пациентов, было обнаружено, что нет существенной разницы между ЭЗП у пациентов в подострой стадии инсульта в сравнении с контрольной группой (1271 — 284 ккал/сут и 1128 — 231 ккал/сут соответственно, $p=0,18$), однако показано, что левополушарный

инсульт отрицательно коррелировал с величиной ЭЗП. Авторы полагают, что это может быть связано с дисфункцией доминирующей стороны тела и связи левополушарных инсультов и депрессии [31].

Эти данные нашли подтверждение и в ряде других исследований [27, 29, 30] у хронических пациентов с ишемическим инсультом, находящихся на зондовом питании с гемипарезом. А. Leone и соавт. предположили, что снижение ЭЗП у пациентов, включённых в исследование, может быть связано не только со снижением активности и гемипарезом, но и с симпатической нервной системой и связанной с возрастом атрофией внутренних органов [32]. В своём исследовании J. Bardutzky и соавт. [27] пришли к выводу, что снижение ЭЗП у пациентов с ишемическим инсультом, требующих ИВЛ, связано с проведением глубокой седации, но также добавляли, что уравнение Харриса–Бенедикта можно использовать для оценки ЭЗП.

Напротив, пациенты с ишемическим инсультом, сохраняющие активность, и пациенты, которым, например, проводятся реабилитационные мероприятия, имеют повышенные потребности в энергии. В своём исследовании H. Noudijk и соавт. обнаружили, что у 10 пациентов с инсультом расход энергии в среднем был на 125% выше, чем у 12 пациентов группы контроля при выполнении различных задач на равновесие в положении стоя ($p < 0,05$), вероятно, из-за влияния инсульта на вестибулярную функцию и концентрацию внимания, необходимую для преодоления этого дефицита [33]. Кроме того, M.C. Serra и соавт. обнаружили, что пациенты, перенёвшие инсульт, потребляли больше кислорода во время физической активности, такой как ходьба на месте, по земле и беговой дорожке, по сравнению с потреблением кислорода в покое и со здоровым контролем ($p < 0,05$) [34].

Однако при снижении активности пациента и (или) присутствии парезов и параличей конечностей и (или) мышечной атрофии это снижает потребность в энергии пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу [6].

Становится понятным, что непрямая калориметрия является золотым стандартом и часто единственным наиболее точным методом определения потребностей в энергии пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Однако, как правило, рутинное использование данного метода в клинической практике крайне затруднено [6]. Поэтому для пациента с ишемическим инсультом, находящегося в тяжёлом состоянии и требующего ИВЛ, на наш взгляд, лучше использовать клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов «Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции лёгких» и рекомендации ESPEN для пациентов ОРИТ [23, 35].

Однако следует отметить, что необходимо дифференцировать пациентов по степени тяжести инсульта, объёму поражения головного мозга и потребности в ИВЛ, фазе инсульта, активности и наличию или отсутствию мышечной атрофии, поскольку эти факторы могут значимо

влиять на величину ЭЗП, а следовательно, на потребности в энергии пациента с ишемическим инсультом.

ПОТРЕБНОСТИ В БЕЛКЕ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Данных о величине потребности в белке пациента с ишемическим инсультом нами было обнаружено в литературе не очень много. В одной из найденных нами публикаций авторами предлагалось покрывать потребности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу из расчёта 1–1,5 г/кг/сут [36]. Однако не было уточнений, какой именно категории пациентов с ишемическим инсультом данный расчёт подходит.

В рекомендациях ESPEN [26], посвящённых нутритивной поддержке данной категории пациентов, также не указано, какое количество белка требуется пациенту с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Для пациента с ишемическим инсультом, находящегося в тяжёлом состоянии и требующего ИВЛ, также как и для расчёта потребности в энергии пациентов данной категории, лучше использовать клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов «Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции лёгких» и рекомендации ESPEN [23, 35] для пациентов ОРИТ.

Также создаётся впечатление, что пациентам с ишемическим инсультом и в дальнейшем в течение всего периода выздоровления и реабилитации требуется повышенное содержание белка в рационе питания. В исследовании L. Na и соавт., включающем 170 пациентов, разделённых на две группы — исследуемую с индивидуальным рационом и контрольную, получающую больничную пищу, индивидуальный рацион составлялся на основании измерения ЭЗП, и для каждого пациента предлагаемая диета была обогащена энергией и белком. Через 3 месяца значительно меньшая часть исследуемой группы потеряла 5% массы тела ($p=0,05$), а также пациенты из этой группы имели значительно более высокий показатель качества жизни ($p=0,009$). Следует отметить, что в течение наблюдения было потеряно 27% пациентов, включённых в исследование [37].

Необходимо подчеркнуть, что сопутствующие заболевания, такие как почечная и печёночная недостаточность, могут лимитировать количество белка, которое может получить пациент с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

ВЫБОР МЕТОДА И СПОСОБА ДОСТАВКИ ПИТАНИЯ

В основном пациенты, находящиеся в ОРИТ, требуют проведения ИВЛ. Но существует небольшая когорта пациентов с ишемическим инсультом, которые могут находиться в ОРИТ более 48 ч на самостоятельном дыхании.

Рекомендации ESPEN по нутритивной поддержке пациентов в ОРИТ предлагают начинать с перорального пути проведения нутритивной поддержки во всех случаях, когда это возможно и при невозможности проведения нутритивной поддержки перорально начинать раннее энтеральное зондовое питание [23]. Таких же предложений придерживаются и рекомендации ESPEN по нутритивной поддержке пациентов с неврологическими заболеваниями [26]. Однако прежде чем начинать пероральное энтеральное питание, необходимо провести скрининг на дисфагию у пациента с ишемическим инсультом [2, 26]. Только специалист по глотанию — логопед может определить дисфагию, какое количество питания и какой консистенции может съесть пациент с ишемическим инсультом через рот, и если этого количества недостаточно для того, чтобы покрыть необходимые потребности в энергетических и пластических субстратах, то пациенту при отсутствии противопоказаний будет проводиться зондовое питание [2, 26].

Как правило, при нахождении в ОРИТ пациент с ишемическим инсультом чаще всего будет получать нутритивную поддержку через назо- или орогастральный зонд. Рекомендуется начинать энтеральное зондовое питание при отсутствии противопоказаний, если пациент не может перорально потребить необходимое количество энергии и белка во время острой фазы ишемического инсульта в ОРИТ именно с желудочного доступа, если в конкретном отделении не принято отдельного протокола [6, 23, 26].

Однако если пациент с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу находится в ОРИТ в тяжёлом состоянии с проводимой ИВЛ, то, как правило, единственным способом проведения ему энтерального питания остаётся орогастральный или назогастральный зонд. Пациентам в сознании, находящимся в ОРИТ, оптимальное время установки зонда для питания не определено [38], поскольку установка назогастрального зонда может сопровождаться осложнениями и, безусловно, приносить дискомфорт пациенту [4]. Комбинация постинсультной дисфагии, других факторов, например, дизартрия, афазия и изменённый психический статус, всегда уникальна [4, 38, 39]. Также отсутствие комплаентности самого пациента, что часто бывает после ишемического

инсульта, может потребовать проведение седации после установки назогастрального зонда [4].

Существует несколько техник доставки (введения) смеси для энтерального зондового питания:

- болюсное;
- постоянное;
- постоянное ночное;
- постоянное цикличное;
- перемежающееся (табл. 1) [40–42].

Болюсное введение — это, с одной стороны, простой, быстрый и дешёвый способ доставки смеси для энтерального питания, с другой стороны, такой способ введения приводит к увеличению частоты развития вздутия живота, диареи и аспирации [40, 42], а также накладывает дополнительное время, затратные сложности, что в итоге снижает качество жизни [43]. Ночное кормление с помощью насоса позволяет доставлять 1,5–2 л смеси для энтерального питания в течение 8–12 ч с контролируемой скоростью [42], что снижает побочные эффекты, связанные с болюсным введением, а также необходимость кормления несколько раз в течение дня. Тем не менее для этого требуется более сложное и дорогое оборудование; это не всегда практично и подходит не для всех [43]. Такой способ противопоказан пациентам с высоким риском аспирации (так как во время сна трудно сохранять требуемый угол наклона в 30°) [40].

В рекомендациях ESPEN по проведению нутритивной поддержки пациентам в ОРИТ отмечено, что для доставки энтерального питания в ОРИТ лучше применять капельное введение смеси через желудочный доступ [23].

Таким образом, наиболее эффективным способом доставки смеси для энтерального питания через назогастральный зонд пациентам с ишемическим инсультом в ОРИТ является постоянное цикличное или перемежающееся введение с помощью энтеромата с постоянной контролируемой скоростью.

В случае если пациенту потребуется зондовое питание в течение длительного времени, следует установить гастростому чрескожным эндоскопическим способом (чрескожная эндоскопическая гастростомия — ЧЭГ). Рекомендации ESPEN для пациентов с неврологическими заболеваниями предлагают следующее: если пациент должен

Таблица 1. Техники доставки и методики их проведения (на основании [40–42])

Table 1. Delivery techniques and methodologies for their implementation (based on [40–42])

Техника доставки (введение)	Методика проведения
Болюсное	Введение смеси для энтерального питания в объёме от 100 до 400 мл с помощью шприца, как правило, самотёком за короткое время (10–30 мин) каждые 3–6 ч
Постоянное	Постоянно в течение 24 ч с помощью насоса для энтерального питания (энтеромата) или с помощью гравитационной капельной системы для введения
Постоянное ночное	Постоянно в течение ночного периода с помощью насоса для энтерального питания (энтеромата)
Постоянное цикличное	В течение 16–18 ч вводится с 2–4-часовым перерывом с помощью насоса для энтерального питания (энтеромата) или гравитационной капельной системы для введения
Перемежающееся	В течение 4–6 ч вводится с 2–4-часовым перерывом с помощью насоса для энтерального питания (энтеромата) или гравитационной капельной системы для введения

длительно получать зондовое питание (более 28 дней), необходимо выполнить ЧЭГ в стабильную клиническую фазу (по прошествии 14–28 дней после ишемического инсульта), а пациентам на ИВЛ ЧЭГ можно выполнить и на ранней стадии — как правило, в течение 1 недели [2, 26].

Не всегда удаётся достигать полного покрытия потребностей в энергии и белке у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения с помощью энтерального зондового питания. У пациентов с ишемическим инсультом, находящихся в ОРИТ, может быть повышенное внутричерепное давление, что может задерживать опорожнение желудка [6].

Имеются убедительные доказательства того, что большая часть пациентов с ишемическим инсультом не удовлетворяют расчётную потребность в энергии как в больнице, так и после выписки. В последовательном когортном исследовании, включавшем 36 пациентов, среднее потребление энергии во время пребывания в больнице составило 60% от предполагаемой средней потребности, а через 6 месяцев оно улучшилось только до 81% [44]. В другом последовательном когортном исследовании из 100 включённых в него пациентов с острым инсультом большинство потребляли <50% от их расчётной средней потребности в энергии (33%). Пациенты, которые удовлетворяли свои потребности в энергии в течение 2 недель приёма, составляли только 10% от включённых в исследование [45]. В ещё одном исследовании, посвящённом применению обычного больничного рациона, пищи с изменённой консистенцией и энтерального зондового питания, показано, что среднее потребление энергии всей группой в четыре разных момента пребывания в больнице (на 7, 11, 14 и 21-й день) варьировало от 80,3 до 90,9% от расчётной потребности в энергии, при этом энтеральное зондовое питание оказалось наиболее подходящим [46].

В случае противопоказаний для проведения перорального и энтерального зондового питания парентеральное питание следует начинать применять в течение 3–7 дней. Раннее и нарастающее парентеральное питание показано в отсутствие питания и противопоказаний к энтеральному питанию [23]. Введение смеси для парентерального питания проводится только с помощью специального насоса с постоянной скоростью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ишемическим инсультом проведение нутритивной поддержки является неотъемлемой частью базисной терапии инсульта в ОРИТ. Нутритивную поддержку данной категории пациентов следует проводить из расчёта 25–35 ккал/кг/сут в зависимости от периода инсульта [41]. Как правило, для пациентов, находящихся в ОРИТ, питание проводится из расчёта 25–30 ккал/кг/сут [23, 35] и 1,2–1,5 г/кг/сут белка [23, 35]. Если возможно, то следует начинать с перорального питания с обязательным предварительным скринингом на дисфагию. При невозможности пациента перорально получать всё необходимое количество энергии и белка, в том числе вследствие дисфагии, необходимо начинать энтеральное зондовое питание.

Учитывая высокую потребность пациентов в остром периоде ишемического инсульта и меняющиеся потребности в энергии, энтеральное зондовое питание лучше проводить с помощью высокоэнергетических (1,2–2 ккал/мл) и высокобелковых смесей в зависимости от фазы метаболического ответа на критическое состояние. Смеси с пищевыми волокнами лучше использовать уже на этапе реабилитации вследствие их плохой переносимости в остром периоде, особенно если пациенту требуется вазопрессорная поддержка. Не следует игнорировать и введение пропофола для седации пациентов с ишемическим инсультом в ОРИТ, поскольку 1 мл эмульсии пропофола дополнительно доставляет пациенту 1,1 ккал [6].

Энтеральное зондовое питание лучше начинать проводить через зонд, установленный в желудок, постоянным циклическим или перемежающимся методом с помощью энтеромата. Если пациенту будет требоваться энтеральное зондовое питание более 28 дней, следует установить ЧЭГ [2, 23, 26, 35].

При невозможности проведения перорального и энтерального зондового питания пациентам с ишемическим инсультом необходимо проводить дополнительное или полное парентеральное питание [23, 35].

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 — организация, формирование концепции, редактирование статьи; И.В. Веденина — организация, редактирование статьи, подбор литературных источников, Р.С. Ягубян — 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. 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. K.Yu. Krylov — concept, selection of literary sources, writing an article; S.V. Sviridov — organization, concept, article editing; I.V. Vedenina — organization, article editing, selection of literary sources, R.S. Yagubyan — article editing, selection of literary sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2012 год: статистические материалы. Москва, 2013. 180 с.
2. Ажжигитов Р.Г., Алекаян Б.Г., Алферова В.В., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. Москва, 2021. 260 с.
3. Donnan G.A., Dewey H.M. Stroke and nutrition: FOOD for thought // *Lancet*. 2005. Vol. 365, N 9461. P. 729–730. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17996-3
4. Rowat A. Enteral tube feeding for dysphagic stroke patients // *Br J Nurs*. 2015. Vol. 24, N 3. P. 138–145. doi: 10.12968/bjon.2015.24.3.138
5. Bouziana S.D., Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke // *J Nutr Metab*. 2011. P. 167898. doi: 10.1155/2011/167898
6. Corrigan M.L., Escuro A.A., Celestin J., Kirby D.F. Nutrition in the stroke patient // *Nutr Clin Pract*. 2011. Vol. 26, N 3. P. 242–252. doi: 10.1177/0884533611405795
7. Davis J.P., Wong A.A., Schluter P.J., et al. Impact of premorbid undernutrition on outcome in stroke patients // *Stroke*. 2004. Vol. 35, N 8. P. 1930–1934. doi: 10.1161/01.STR.0000135227.10451.c9
8. Dávalos A., Ricart W., Gonzalez-Huix F., et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome // *Stroke*. 1996. Vol. 27, N 6. P. 1028–1032. doi: 10.1161/01.str.27.6.1028
9. Compan B., di Castri A., Plaze J.M., Arnaud-Battandier F. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using the MNA // *J Nutr Health Aging*. 1999. Vol. 3, N 3. P. 146–151
10. Axelsson K., Asplund K., Norberg A., Alafuzoff I. Nutritional status in patients with acute stroke // *Acta Med Scand*. 1988. Vol. 224, N 3. P. 217–224. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb19364.x
11. Choi-Kwon S., Yang Y.H., Kim E.K., et al. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes // *Acta Neurol Scand*. 1998. Vol. 98, N 3. P. 187–192. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07292.x
12. Foley N.C., Salter K.L., Robertson J., et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? // *Stroke*. 2009. Vol. 40, N 3. P. e66–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518910
13. Gariballa S.E., Parker S.G., Taub N., Castleden C.M. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke // *Am J Clin Nutr*. 1998. Vol. 68, N 2. P. 275–281. doi: 10.1093/ajcn/68.2.275
14. Finestone H.M., Greene-Finestone L.S., Wilson E.S., Teasell R.W. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors // *Arch Phys Med Rehabil*. 1995. Vol. 76, N 4. P. 310–316. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80655-5
15. Unosson M., Ek A.C., Bjurulf P., et al. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke // *Stroke*. 1994. Vol. 25, N 2. P. 366–371. doi: 10.1161/01.str.25.2.366
16. Foley N.C., Martin R.E., Salter K.L., Teasell R.W. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke // *J Rehabil Med*. 2009. Vol. 41, N 9. P. 707–13. doi: 10.2340/16501977-0415
17. Chai J., Chu F.C., Chow T.W., Shum N.C. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary // *Singapore Med J*. 2008. Vol. 49, N 4. P. 290–296.
18. Lieber A.C., Hong E., Putrino D., et al. Nutrition, Energy Expenditure, Dysphagia, and Self-Efficacy in Stroke Rehabilitation: A Review of the Literature // *Brain Sci*. 2018. Vol. 8, N 12. P. 218. doi: 10.3390/brainsci8120218
19. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin Nutr*. 2003. Vol. 22, N 4. P. 415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
20. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 1. P. 1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
21. Kondrup J. Nutritional-risk scoring systems in the intensive care unit // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014. Vol. 17, N 2. P. 177–182. doi: 10.1097/MCO.0000000000000041
22. Canales C., Elsayes A., Yeh D.D., et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019. Vol. 43, N 1. P. 81–87. doi: 10.1002/jpen.1181
23. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
24. 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
25. 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
26. 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
27. Bardutzky J., Georgiadis D., Kollmar R., Schwab S. Energy expenditure in ischemic stroke patients treated with moderate hypothermia // *Intensive Care Med*. 2004. Vol. 30, N 1. P. 151–154. doi: 10.1007/s00134-003-1988-4
28. Bardutzky J., Georgiadis D., Kollmar R., et al. Energy demand in patients with stroke who are sedated and receiving mechanical ventilation // *J Neurosurg*. 2004. Vol. 100, N 2. P. 266–71. doi: 10.3171/jns.2004.100.2.0266
29. Finestone H.M., Greene-Finestone L.S., Foley N.C., Woodbury M.G. Measuring longitudinally the metabolic demands of stroke patients: resting energy expenditure is not elevated // *Stroke*. 2003. Vol. 34, N 2. P. 502–507. doi: 10.1161/01.str.0000053031.12332.fb
30. Weekes E., Elia M. Resting energy expenditure and body composition following cerebro-vascular accident // *Clin Nutr*. 1992. Vol. 11, N 1. P. 18–22. doi: 10.1016/0261-5614(92)90058-x
31. Kawakami M., Liu M., Wada A., et al. Resting Energy Expenditure in Patients with Stroke during the Subacute Phases — Relationships with Stroke Types, Location, Severity of Paresis, and Activities of Daily Living // *Cerebrovasc Dis*. 2015. Vol. 39, N 3-4. P. 170–175. doi: 10.1159/000375155
32. Leone A., Pencharz P.B. Resting energy expenditure in stroke patients who are dependent on tube feeding: a pilot study // *Clin Nutr*. 2010. Vol. 29, N 3. P. 370–372. doi: 10.1016/j.clnu.2009.10.006
33. Houdijk H., ter Hoeve N., Nooijen C., et al. Energy expenditure of stroke patients during postural control tasks // *Gait Posture*. 2010. Vol. 32, N 3. P. 321–326. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.05.016
34. Serra M.C., Treuth M.S., Hafer-Macko C.E., Ryan A.S. Increased Energy Cost of Mobility in Chronic Stroke. // *J Gerontol Geriatr Res*. 2016. Vol. 5, N 6. P. 356. doi: 10.4172/2167-7182.1000356
35. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., и др. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при про-

ведении длительной искусственной вентиляции легких // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 5. С. 6–17. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516

36. Brunner C.S. Neurologic impairment. In: Matarese L.E., Gottschlich M.M., editors. *Contemporary Nutrition Support Practice: A Clinical Guide*. 2nd ed. St. Louis, MO: Saunders, 2003. P. 384–395.

37. Ha L., Hauge T., Iversen P.O. Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital // *BMC Geriatr*. 2010. Vol. 10. P. 75. doi: 10.1186/1471-2318-10-75

38. González-Fernández M., Ottenstein L., Atanelov L., Christian A.B. Dysphagia after Stroke: an Overview // *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013. Vol. 1, N 3. P. 187–196. doi: 10.1007/s40141-013-0017-y

39. Martino R., Foley N., Bhogal S., et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications // *Stroke*. 2005. Vol. 36, N 12. P. 2756–2763. doi: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb

40. Stroud M., Duncan H., Nightingale J.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients // *Gut*. 2003. Vol. 52, Suppl. 7. P. vii1–vii12. doi: 10.1136/gut.52.suppl_7.vii1

41. National Collaborating Centre for Acute Care. *Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition*. London: NICE, 2006. 176 p.

42. Blumenstein I., Shastri Y.M., Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 26. P. 8505–8524. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8505

43. Stavroulakis T., Baird W.O., Baxter S.K., et al. The impact of gastrostomy in motor neurone disease: challenges and benefits from a patient and care perspective // *BMJ Support Palliat Care*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 52–59. doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000609

44. Perry L. Eating and dietary intake in communication-impaired stroke survivors: a cohort study from acute-stage hospital admission to 6 months post-stroke // *Clin Nutr*. 2004. Vol. 23, N 6. P. 1333–1343. doi: 10.1016/j.clnu.2004.04.009

45. Nip W.F., Perry L., McLaren S., Mackenzie A. Dietary intake, nutritional status and rehabilitation outcomes of stroke patients in hospital // *J Hum Nutr Diet*. 2011. Vol. 24, N 5. P. 460–469. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01173.x

46. Foley N., Finestone H., Woodbury M.G., et al. Energy and protein intakes of acute stroke patients // *J Nutr Health Aging*. 2006. Vol. 10, N 3. P. 171–175.

REFERENCES

1. *Medical and demographic indicators of the Russian Federation. 2012: statistical materials*. Moscow; 2013. 180 p. (In Russ).

2. Akzhigitov RG, Alekyan BG, Alferova VV, et al. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 260 p. (In Russ).

3. Donnan GA, Dewey HM. Stroke and nutrition: FOOD for thought. *Lancet*. 2005;365(9461):729–730. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17996-3

4. Rowat A. Enteral tube feeding for dysphagic stroke patients. *Br J Nurs*. 2015;24(3):138–145. doi: 10.12968/bjon.2015.24.3.138

5. Bouziana SD, Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. *J Nutr Metab*. 2011;167898. doi: 10.1155/2011/167898

6. Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):242–252. doi: 10.1177/0884533611405795

7. Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, et al. Impact of premorbid undernutrition on outcome in stroke patients. *Stroke*. 2004;35(8):1930–1934. doi: 10.1161/01.STR.0000135227.10451.c9

8. Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke*. 1996;27(6):1028–1032. doi: 10.1161/01.str.27.6.1028

9. Compan B, di Castri A, Plaze JM, Arnaud-Battandier F. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using the MNA. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(3):146–151.

10. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I. Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand*. 1988;224(3):217–224. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb19364.x

11. Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, et al. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(3):187–192. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07292.x

12. Foley NC, Salter KL, Robertson J, et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? *Stroke*. 2009;40(3):e66–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518910

13. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2):275–281. doi: 10.1093/ajcn/68.2.275

14. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(4):310–316. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80655-5

15. Unosson M, Ek AC, Bjurulf P, von Schenck H, Larsson J. Feeding dependence and nutritional status after acute stroke. *Stroke*. 1994;25(2):366–371. doi: 10.1161/01.str.25.2.366

16. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med*. 2009;41(9):707–713. doi: 10.2340/16501977-0415

17. Chai J, Chu FC, Chow TW, Shum NC. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary. *Singapore Med J*. 2008;49(4):290–296.

18. Lieber AC, Hong E, Putrino D, et al. Nutrition, Energy Expenditure, Dysphagia, and Self-Efficacy in Stroke Rehabilitation: A Review of the Literature. *Brain Sci*. 2018;8(12):218. doi: 10.3390/brainsci8120218

19. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–421. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0

20. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002

21. Kondrup J. Nutritional-risk scoring systems in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(2):177–182. doi: 10.1097/MCO.0000000000000041

22. Canales C, Elsayes A, Yeh DD, et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(1):81–87. doi: 10.1002/jpen.1181

23. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
24. 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
25. 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
26. 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
27. Bardutzky J, Georgiadis D, Kollmar R, Schwab S. Energy expenditure in ischemic stroke patients treated with moderate hypothermia. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):151–154. doi: 10.1007/s00134-003-1988-4
28. Bardutzky J, Georgiadis D, Kollmar R, et al. Energy demand in patients with stroke who are sedated and receiving mechanical ventilation. *J Neurosurg.* 2004;100(2):266–271. doi: 10.3171/jns.2004.100.2.0266
29. Finestone HM, Greene-Finestone LS, Foley NC, Woodbury MG. Measuring longitudinally the metabolic demands of stroke patients: resting energy expenditure is not elevated. *Stroke.* 2003;34(2):502–507. doi: 10.1161/01.str.0000053031.12332.fb
30. Weekes E, Elia M. Resting energy expenditure and body composition following cerebro-vascular accident. *Clin Nutr.* 1992; 11(1):18–22. doi: 10.1016/0261-5614(92)90058-x
31. Kawakami M, Liu M, Wada A, et al. Resting Energy Expenditure in Patients with Stroke during the Subacute Phases — Relationships with Stroke Types, Location, Severity of Paresis, and Activities of Daily Living. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):170–175. doi: 10.1159/000375155
32. Leone A, Pencharz PB. Resting energy expenditure in stroke patients who are dependent on tube feeding: a pilot study. *Clin Nutr.* 2010;29(3):370–372. doi: 10.1016/j.clnu.2009.10.006
33. Houdijk H, ter Hoeve N, Nooijen C, et al. Energy expenditure of stroke patients during postural control tasks. *Gait Posture.* 2010;32(3):321–326. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.05.016
34. Serra MC, Truth MS, Hafer-Macko CE, Ryan AS. Increased Energy Cost of Mobility in Chronic Stroke. *J Gerontol Geriatr Res.* 2016;5(6):356. doi: 10.4172/2167-7182.1000356
35. Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Metabolic monitoring and nutritional support following long-term mechanical ventilation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022;(5):6–17. (In Russ). doi: 10.17116/anaesthesiology20220516
36. Brunner CS. Neurologic impairment. In: Matarese LE, Gottschlich MM, editors. *Contemporary Nutrition Support Practice: A Clinical Guide.* 2nd ed. St. Louis, MO: Saunders; 2003. P:384–395.
37. Ha L, Hauge T, Iversen PO. Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital. *BMC Geriatr.* 2010;10:75. doi: 10.1186/1471-2318-10-75
38. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after Stroke: an Overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2013;1(3):187–196. doi: 10.1007/s40141-013-0017-y
39. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke.* 2005; 36(12):2756–2763. doi: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb
40. Stroud M, Duncan H, Nightingale J; British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut.* 2003;52(Suppl. 7):vii1–vii12. doi: 10.1136/gut.52.suppl_7.vii1
41. National Collaborating Centre for Acute Care. *Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.* London: NICE; 2006. 176 p.
42. Blumenstein I, Shastri YM, Stein J. Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8505–8524. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8505
43. Stavroulakis T, Baird WO, Baxter SK, et al. The impact of gastrostomy in motor neurone disease: challenges and benefits from a patient and care perspective. *BMJ Support Palliat Care.* 2016;6(1):52–59. doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000609
44. Perry L. Eating and dietary intake in communication-impaired stroke survivors: a cohort study from acute-stage hospital admission to 6 months post-stroke. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1333–1343. doi: 10.1016/j.clnu.2004.04.009
45. Nip WF, Perry L, McLaren S, Mackenzie A. Dietary intake, nutritional status and rehabilitation outcomes of stroke patients in hospital. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5):460–469. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01173.x
46. Foley N, Finestone H, Woodbury MG, et al. Energy and protein intakes of acute stroke patients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(3):171–175.

ОБ АВТОРАХ

* **Крылов Кирилл Юрьевич**, к.м.н.;

адрес: Россия, 117513, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10;
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

Веденина Ирина Викторовна, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-6767>;
eLibrary SPIN: 6199-6980; e-mail: viv54@mail.ru

Ягубян Рубен Сергеевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-890X>;
eLibrary SPIN: 5617-6196

AUTHORS' INFO

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

address: 1, Bldg. 10, Ostrovityanova St., Moscow, 125047, 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

Irina V. Vedenina, MD, Cand Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-6767>;
eLibrary SPIN: 6199-6980; e-mail: viv54@mail.ru

Ruben S. Yagubyan, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-890X>;
eLibrary SPIN: 5617-6196

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей

Э.А. Сатвалдиева^{1, 2}, Г.З. Ашурова^{1, 2}¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан² Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре приведены метаанализы по питанию у пациентов в критических состояниях, рекомендации ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020) и SSC (2020) по педиатрическому сепсису. Руководство ESPNIC (2020), основанное на новых доказательствах, дополняет большинство существующих рекомендаций ASPEN (2017) по критической педиатрии. Детские рекомендации SSC (2020) не выявили прямых доказательств и достаточных данных для разработки сильных рекомендаций в вопросах питания детей с сепсисом / септическим шоком (СШ). Многие вопросы остаются нерешёнными, что потребует систематического изучения. В поиске литературы по оценке и коррекции белково-энергетической недостаточности в педиатрической интенсивной терапии мало рандомизированных клинических исследований. За последнее десятилетие был опубликован ряд как небольших, так и крупных исследований в педиатрии с рекомендациями нутритивной терапии. Однако если учитывать неоднородность детских ОРПТ по возрасту и патологии пациентов, тяжести заболевания и наличию сопутствующей патологии, состоянию нутритивного статуса, нереально ожидать, что одна стратегия питания будет применима ко всем реанимационным пациентам. Поэтому большинство клиницистов подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к питанию у детей с учётом патологии, её тяжести, исходного состояния питания, а также соотношения риска/пользы разных методов нутритивной терапии. Проведённый расширенный поиск литературы по изучаемой проблеме не выявил сильных рекомендаций по питанию для детей с сепсисом/СШ. Это диктует необходимость будущих исследований по изучению и коррекции белково-энергетической недостаточности у детей с сепсисом/СШ.

Ключевые слова: сепсис у детей; нутритивная терапия; белково-энергетическая недостаточность; синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма; энтеральное питание; критические состояния.

Как цитировать

Сатвалдиева Э.А., Ашурова Г.З. Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 217–229. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Nutritional therapy for protein-energy malnutrition in children with sepsis

Elmira A. Satvaldieva^{1, 2}, Gulchehra Z. Ashurova^{1, 2}

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² National Children's Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

This review presents meta-analyses on nutrition in patients with critical illness using ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), and SSC (2020) pediatric sepsis guidelines. The ESPNIC (2020) guideline, based on new evidence, complements most of the existing ASPEN (2017) guidelines for critical pediatrics. Children's SSC (2020) did not find direct evidence and sufficient data to develop strong nutritional recommendations for children with sepsis/SS. Many issues remain unresolved, requiring systematic analysis. In the literature search, only a few randomized clinical trials have focused on the assessment and correction of protein-energy malnutrition in pediatric intensive care. Over the past decade, small and large pediatric studies have recommended nutritional therapy. However, given the heterogeneity of children admitted to intensive care units in terms of age, pathology, disease severity, presence of comorbidities, and nutritional status, it is unrealistic to expect that one nutrition strategy applies to all patients requiring intensive care. Therefore, most clinicians emphasize the need for an individualized approach to nutrition support in children, taking into account the pathology, severity, initial nutritional status, and risk–benefit ratio of different nutritional therapies. An extensive search of the literature on the problem did not reveal strong nutritional recommendations for children with sepsis/SS, which dictates the need for future research on the topic and correction of protein-energy malnutrition in children with sepsis/SS.

Keywords: sepsis in children; nutritional therapy; protein-energy deficiency; hypercatabolism–hypermetabolism syndrome; enteral nutrition; critical conditions.

To cite this article

Satvaldieva EA, Ashurova GZ. Nutritional therapy for protein-energy malnutrition in children with sepsis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4): 217–229. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr111170>

Received: 03.10.2022

Accepted: 22.12.2022

Published: 11.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценкам исследователей, ежегодная заболеваемость сепсисом в детской популяции составляет 4,2 млн случаев, из них среди новорождённых детей — 3 млн. В результате неонатального сепсиса 3 из 10 смертей предположительно вызваны устойчивыми к антимикробным препаратам возбудителями [1, 2]. В настоящее время этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала почти идентичной в большинстве отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) крупных медицинских учреждений. Её называют по первым буквам вида возбудителей (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) по ESKAPE [англ. «выхода нет», escape (искажён.) — побег]. Все эти бактерии характеризуются нарастающей устойчивостью ко всем зарегистрированным антибиотикам с формированием феномена панрезистентности, что является ведущим фактором, вызывающим отсутствие клинического ответа на лечение и быстрое развитие сепсиса и септического шока (СШ) [3].

Согласно новому определению, сепсис — жизнеугрожающая дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию [4]. В детской популяции сепсис чаще может развиваться в уязвимых группах, таких как новорождённые, госпитализированные пациенты, дети с вирусом иммунодефицита человека и аутоиммунными заболеваниями [3, 4]. Патогенез педиатрического сепсиса, включая неонатальный, имеет те же закономерности развития, что и у взрослых. Всё чаще клиницисты для оценки критериев мультиорганной дисфункции при инфекции у детей используют шкалу pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment). Хотя бактериемия бывает позитивной в 30–45% случаев сепсиса [5], микробиологический мониторинг остаётся неотъемлемой частью диагностического поиска. Большое значение в диагностике сепсиса также может иметь определение в крови маркеров системного воспаления — С-реактивного белка и прокальцитонина, последний ещё используют в алгоритмах антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией [6–8].

Ранняя диагностика и лечение сепсиса сильно усложняются из-за его патогенеза, выраженной индивидуальной вариабельности клиническо-лабораторных проявлений, иммунного статуса. Главной движущей силой в формировании разнообразных клинических проявлений сепсиса является эндогенный ответ организма в целях ограничения инфекции. В свою очередь, потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органной дисфункции и белково-энергетической недостаточности, что является ведущими причинами смерти пациентов в ОРИТ [9].

Нутритивная терапия, являясь важным компонентом интенсивной терапии сепсиса/СШ, направлена на предот-

ращение прогрессирования мультисистемного синдрома, органно-системных повреждений, повышение иммунной защиты и снижение летальности.

Поиск

В поиске публикаций по оценке нутритивного статуса и нутриционной поддержки у детей с сепсисом были использованы ключевые слова *sepsis in children*, *nutrition*, *critical conditions*. Проведён поиск и анализ литературы из баз данных Научной электронной библиотеки *eLibrary.ru*, *PubMed*, *Google Scholar* и *ScienceDirect*. Выявлено недостаточное количество работ по педиатрическому сепсису (исключение — неонатальный сепсис), отсутствуют протоколы по оценке питательного статуса и его коррекции у детей с диагностированным сепсисом/СШ. Проведён обзор педиатрических рекомендаций по сепсису/СШ *Surviving Sepsis Campaign (SSC-2020)*. Дополнительно проведён обзор статей по клиническим исследованиям нутритивной терапии у детей в критических состояниях и руководствах *SSC (2012, 2021)*, *ASPEN/SCCM (2017)*, *ESPEN (2020)*. Несмотря на большой охват литературного поиска с 2009 г., эксперты руководства *ASPEN/SCCM (2017)* признают недостаток доказательств высокого уровня в отношении опыта питания в условиях детского ОРИТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Достаточно полно проблема нутритивной коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма при критических состояниях у детей отражена в мультицентровых обзорах [10, 11].

В патогенез развития системного воспалительного ответа при сепсисе вовлечены гуморально-клеточные реакции, противовоспалительные и провоспалительные механизмы, диссеминированные повреждения в системе микроциркуляции с эндотелиальной дисфункцией/деструкцией [9, 12]. Все гормонально-медиаторные изменения связаны в основном с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата в лимфоидных клетках, что приводит к стресс-индуцированной иммунной дисфункции [12].

Основной чертой метаболических нарушений, развивающихся при сепсисе, является сочетание повышенной потребности организма в разных субстратах для адаптации к высоким затратам энергии с нарастающей толерантностью тканей к ним. Сегодня это объединено в единый синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Именно синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в развитии сепсис-индуцированной органной дисфункции, так как он представляет собой суммарный метаболический ответ организма на системную воспалительную реакцию с выбросом большого количества биологически активных веществ. Для синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма характерно увеличение скорости обмена веществ более чем в два раза по отношению к основному

обмену, что способствует резкому увеличению потребности в кислороде, гиперпродукции CO_2 , отрицательному азотистому балансу и др. (табл. 1).

В результате прогрессирования синдрома гиперметаболизма развивается белково-энергетическая недостаточность, значительно растёт катаболизм протеинов, что способствует выраженному снижению массы тела ребёнка. Распад протеинов оказывает влияние не только на скелетную мускулатуру, но и на структуру дыхательных мышц, приводя к снижению их силы и массы, вследствие чего развивается респираторная недостаточность со снижением объёма вентиляции лёгких, и пациент достаточно быстро попадает на механическую вентиляцию. Неконтролируемый системный стресс приводит к дальнейшему усугублению сепсис-индуцированной органной дисфункции с развитием сердечно-сосудистой недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, печёночно-почечных повреждений, а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При белково-энергетической недостаточности функции ЖКТ как органа с интенсивными процессами обмена поражаются одними из первых, так как на 50–80% питание кишечника обеспечивается за счёт внутриполостного субстрата, необходимого для роста и регенерации его клеточных структур.

Исследования последних лет показали, что главным звеном в патогенезе развития синдрома полиорганной дисфункции при критических состояниях является синдром кишечной недостаточности (СКН) [8, 9]. Угнетение моторики ЖКТ в сочетании с нарушениями полостного пищеварения, морфо-циркуляторными изменениями в кишечной стенке способствуют бактериальной транслокации в системную циркуляцию [13, 14]. Сама бактериальная транслокация является важным патогенетическим звеном в развитии сепсис-органной дисфункции. В целом СКН замыкает порочный круг формирования и поддержания синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В свою очередь, кишечник, обладая высокой степенью метаболической и иммунной активности, сам требует адекватного обеспечения нутриентами для сохранения всех своих функций [14–16].

Таким образом, необходимость проведения ранней адекватной нутритивной терапии у пациентов с синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма с целью коррекции повышенных энергозатрат и оптимального субстратного обеспечения организма является обязательным компонентом в комплексном лечении сепсиса [17]. И основная цель нутритивной терапии направлена на предотвращение прогрессирования мультивоспалительного синдрома и органной дисфункции, повышение иммунной

Таблица 1. Основные характеристики простого голодания и гиперметаболизма [12]

Table 1. Main characteristics of Simple Fasting and Hypermetabolism [12]

№	Характеристика	Простое голодание	Гиперметаболизм
1	Сердечный выброс	–	++
2	Общее периферическое сопротивление сосудов	Без изменений	–
3	Потребление O_2	–	++
4	Энергетические потребности	–	+++
5	Активность медиаторов	Без изменений	++
6	Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
7	Респираторный коэффициент	0,75	0,85
8	Первичный субстрат	Липиды	Липиды, углеводы и протеины
9	Протеолиз	+	+++
10	Окисление протеинов	+	+++
11	Синтез острофазных белков в печени	+	+++
12	Уреогенез	+	+++
13	Гликогенолиз	+	+++
14	Глюконеогенез	+	+++
15	Липолиз	++	+++
16	Кетонемия	++++	+
17	Скорость развития нутритивной недостаточности	+	++++

Примечание. – — снижение; + — повышение.

Note: – — decrease; + — increase.

защиты и снижение летальности у данной категории пациентов. Однако питание детей естественным путём в интенсивной терапии может быть связано с рядом проблем: невозможностью проведения кормления, высокой потребностью в нутриентах, непереносимостью / плохой усвояемостью нутриентов и др. Раннее включение энтерального питания (ЭП) в интенсивную терапию сепсиса способствует сохранению микробиоты кишечника, оказывает местный трофический эффект, повышает барьерную функцию ЖКТ.

Сегодня при существующей разноплановой информации о белково-энергетическом дефиците у пациентов с сепсисом/СШ не разработаны доступные методы ранней диагностики и адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма. Диагностические критерии сепсиса у детей подобны [18], но не идентичны взрослым и основываются на решениях Международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису [8].

Согласно рекомендациям SSC (2012), при всех клинических ситуациях, когда пациенты с сепсисом не имеют возможности адекватного естественного питания, им абсолютно показано назначение должной нутритивной поддержки разными методами: сипинга, зондового (энтерального) питания и (или) ПП.

Основные рекомендации SSC (2012) по нутритивной терапии сепсиса/СШ отражены в следующих положениях.

1. Приоритетом является назначение орального или ЭП при его хорошей переносимости, а не полное голодание или внутривенное введение глюкозы в течение первых 48 ч с момента подтверждения диагноза сепсиса/СШ (2С).
2. Начало с низкодозового кормления с постепенным расширением объёма при его нормальной переносимости (2В).
3. Более предпочтительно использование внутривенного введения глюкозы совместно с ЭП в первую неделю с момента диагностики сепсиса/СШ, чем полное парентеральное питание (ПП) или смешанное парентерально-энтеральное питание (2В).
4. Более предпочтительно использование лечебного питания без иммуномодулирующих добавок, чем с ними.

В обновлённый гайдлайн SSC 2021 [19] не внесено значимых изменений по нутритивной поддержке при сепсисе, что говорит о недостаточном количестве рандомизированных клинических исследований в этом направлении даже у взрослых пациентов. Дана лишь одна рекомендация с низким уровнем достоверности, в которой предложено для взрослых пациентов с сепсисом/СШ в отсутствие противопоказаний к ЭП его раннее начало в течение 72 ч после поступления в ОРИТ [19]. Обоснование: раннее начало ЭП у септических пациентов предотвращает бактериальную транслокацию, ослабляет воспалительную реакцию и может приводить к снижению инсулинорезистентности [20, 21]. На основании поиска (2016–2018) выявлено лишь одно многоцентровое рандомизированное

клиническое исследование (44 ОРИТ, $n=2410$), в котором проведён анализ пациентов, находившихся на инвазивной механической вентиляции лёгких с шоком в двух группах — раннего ЭП и раннего ПП [22]. У 62% пациентов был подтверждён сепсис. Существенного эффекта у пациентов в пользу раннего ЭП нет. Качество доказательств низкое. Учитывая отсутствие видимого вреда, экспертами SSC (2021) рекомендовано назначение раннего ЭП пациентам с сепсисом/СШ.

Гайдлайн SSC (2021), подробно описывающий разные аспекты диагностики и лечения сепсиса у взрослых, уделяет внимание нутритивной поддержке всего 1 страницу с низким уровнем доказательности. Понятно, что гайдлайн не прямое руководство к действию, но он отражает передовой практический опыт в вопросах питания пациентов с сепсисом/СШ.

Рекомендации европейских нутрициологов (ESPEN) по нутритивной поддержке сепсиса содержат всего два основных положения:

- 1) если пациентам с сепсисом сложно наладить естественное питание в течение первых трёх суток, то им следует назначить ПП в течение 24–48 ч, если ЭП противопоказано;
- 2) пациентам, получающим ЭП менее целевого показателя, следует дополнительно через двое суток назначить ПП.

Как известно, ограничения по раннему добавлению ПП в основном связаны с нефизиологичностью метода, а также риском развития широкого спектра таких осложнений, как инфекционные, тромбоэмболические, метаболические, технические и др.

Поиск литературы в основном выявил исследования по нутритивной терапии у детей при различных критических состояниях: шоковые состояния (единичные по СШ), острый респираторный дистресс-синдром, травмы, ожоги, пациенты на механической вентиляции и др. Так, в совместном руководстве ASPEN/SCCM (2017) [23] даны рекомендации по нутритивной терапии у детей старше 1 мес и младше 18 лет, находящихся в критическом состоянии, в целях отражения передового опыта нутритивной поддержки в педиатрии (анализ около 2000 клинических испытаний и когортных исследований).

Основные рекомендации по питанию у детей согласно руководству ASPEN/SCCM (2017) отражают следующие положения.

1. Рекомендованное минимальное потребление белка — 1,5 г/кг/сут. Обоснование: показано, что потребление белка выше этого минимума предотвращает кумулятивный отрицательный белковый баланс [10, 24, 25].
2. Рекомендовано раннее ЭП в течение 24–48 ч после поступления тяжелобольного ребёнка в ОРИТ. Обоснование: косвенные данные, изученные у детей с критическими состояниями; выявлена более низкая смертность у детей в группе с ранним ЭП, чем в группе без ЭП [11, 25].

3. Рекомендовано проведение ЭП через назогастральный зонд. У детей с высоким риском аспирации и (или) неспособных переносить желудочное питание используют постпилорический участок или участок тонкой кишки.
4. Рекомендовано отсрочить начало ПП детям, хорошо усваивающим ЭП. Недостаточно исследований.
5. Не рекомендовано иммунное питание у детей, находящихся в критических состояниях. Противоречивые исследования.

В наблюдательном исследовании [24] набрана перспективная когорта детей, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ($n=76$, средний возраст 21 мес) Авторы рекомендуют потребление белка $\geq 1,5$ г/кг/день и потребление энергии ≥ 58 ккал/кг/день, необходимых для баланса азота и энергии. Исследование устанавливает взаимосвязь между потреблением энергии и белка. В других подобных исследованиях [10, 25] отмечены одинаковые целевые уровни белка и калорий к концу недели, которые варьировали в пределах 1,5–1,9 г/кг/сут и 58–69 ккал/кг/сут соответственно. Так, в крупном международном многоцентровом исследовании (59 ОРИТ, 15 стран) была поставлена цель изучить связь между потреблением белка и 60-дневной смертностью. В исследовании принимали участие дети в критическом состоянии [$n=1245$, средний возраст 1,7 (0,4–7,0) года], нуждающиеся в ИВЛ (≥ 48 ч). Результаты исследования показали, что более высокое потребление белка может быть связано с низкой 60-дневной смертностью у детей, находящихся на ИВЛ ($p < 0,001$) [10].

Недавнее исследование J.J. Wong et al. [$n=107$, средний возраст 5,2 (1,0–10,4) года] также убедительно показало, что раннее начало нутритивной поддержки с адекватным содержанием белка было связано с улучшением клинических исходов у детей с острым респираторным дистресс-синдромом (табл. 2) [25]. Причём дотация белка, по данным автора, может иметь большее значение, чем общая калорийность (показаны лучшие результаты).

Целесообразность раннего ЭП подтверждает мультицентровый ретроспективный обзор [$n=5015$, средний возраст 2,4 (0,5–9,8) года], проведённый в 12 педиатрических центрах у детей с критическими состояниями. Выявлено, что в группе детей с ранним ЭП отмечалась более низкая смертность в сравнении с пациентами, не получившими ЭП. Продолжительность ИВЛ и возраст детей не отличались между группами [11]. Авторами предложено

назначение ЭП в первые 24–48 ч с последующим пошаговым увеличением его объёма с обеспечением не менее 2/3 необходимой суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения в ОРИТ с рекомендуемым минимумом белка 1,5 г/кг/сут (категория доказательств C). Авторы данного исследования подтверждают связь между ранним ЭП и улучшением выживаемости (отношение шансов 0,51; $p=0,001$), что показано в их большой выборке данных.

Во многих других исследованиях [26–30] подтверждаются преимущества раннего ЭП как физиологичного пути доставки питательных веществ, сохранности моторно-эвакуаторной, иммунной и барьерной функции ЖКТ у детей, находящихся в критических состояниях.

По вопросу иммунного питания в литературе много дискуссий и неоднозначных выводов, в основном это связано с малой выборкой данных и недостаточным количеством исследований. Так, в работах G. Briassoulis и соавт. [31–33] исследованы 50 детей в критическом состоянии [31], 40 детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой [33] и 30 детей с СШ [31]. Использована смесь для иммунопитания (GLN, L-аргинин, антиоксиданты и жирные кислоты ω -3, клетчатка, витамин E, β -каротин, цинк, медь, селен) или стандартная детская смесь в группах исследования. При поступлении пациента потребление энергии рассчитывалось так, чтобы в 1–5-й дни обеспечить 0,5, 1, 1,25, 1,5 и 1,5 прогнозируемого BMR (скорость основного обмена, рассчитанного с помощью уравнения Шофилда) соответственно. Авторы исследования не получили значимых различий по потреблению энергии, белка, смертности, продолжительности ИВЛ в группах и пришли к выводам, что иммунопитание возможно у детей в критическом состоянии. Небольшая выборка исследования не подтвердила важных различий иммунопитания по сравнению со стандартной смесью.

В другом РКИ [34] у детей ($n=293$) в критических состояниях проводилась оценка эффективности иммунного питания (цинка, селена, глутамин и метоклопрамида) по сравнению с введением сывороточного белка детям контрольной группы. Существенных различий в частоте развития госпитальных осложнений и длительности ИВЛ авторы не выявили. Но подчеркивают, что у детей с ослабленным иммунитетом (их небольшое число) наблюдалось значительное снижение госпитальных инфекций / сепсиса по сравнению с контрольной группой, принимавшей сывороточный протеин.

Таблица 2. Исходы пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на основе адекватного потребления калорий, n (%) [25]

Table 2. Outcomes of Patients with ARDS based on adequate of caloric intake, n (%) [25]

Клинический результат	Недостаточное количество калорий ($n=81$)	Достаточное количество калорий ($n=26$)
Смертность в отделении реанимации и интенсивной терапии	49 (60,5)	9 (34,6)
Полиорганная дисфункция	58 (72,5)	14 (53,8)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	6 (7,4)	1 (3,8)

В то же время в РКИ В.М. Larsen и соавт. [35, 36] ($n=32$, средний возраст 40 (0,6) недель, гестационный возраст, $3,5\pm 0,5$ кг) было изучено влияние двух разных липидных эмульсий на фосфолипиды плазмы [35] и иммунные биомаркеры [36]. Пациенты с врождёнными пороками сердца с предстоящей операцией на сердце с искусственным кровообращением были распределены в две группы. В основной группе ($n=16$) использовали Липоплюс: 50% триглицеридов со средней цепью, 40% триглицеридов с длинной цепью, 10% рыбий жир. В контрольной группе ($n=16$) — Интралипид (100% соевое масло). Пациенты были рандомизированы для получения одной из двух липидных эмульсий в составе полного ПП (ППП), которое проводили в течение 1–4 дней до операции и 10 дней после операции. Липиды начинали с 0,5 г/кг, повышая до 3,5 г/кг/сут. Энтеральное потребление ограничивали до 30 ккал/кг/с. Результаты исследования показали в основной и контрольной группе более низкий уровень прокальцитонина через 1 день после операции ($p=0,01$), более низкое отношение $\omega-6$ к $\omega-3$ ($p=0,0001$), более высокую концентрацию $\omega-3$ ($p=0,001$), более высокий уровень фосфолипидов EPA в плазме ($p < 0,05$). Повышение уровня фосфолипидов EPA в плазме было связано со снижением концентрации фосфолипидов LTB4 в плазме ($p < 0,05$), более низкой концентрацией лимфоцитов ($p < 0,05$) [35]. Концентрация фактора некроза опухоли α (TNF- α) в основной группе была ниже, чем в контрольной (5,9 и 14,8 пг/мл, $p=0,003$). Уровень TNF- α в плазме коррелировал положительно с выживаемостью в контрольной группе ($p=0,01$) и отрицательно — с длительностью нахождения в ОРИТ в группе ($p=0,004$) с длительным временем лечения ($p=0,02$) [36].

В работе Ю.В. Ерпулевой [37] проведён обзор литературы по использованию глутамин в ПП у детей в критических состояниях. Автор приводит метаанализы последнего десятилетия, где подчёркивается эффективность ПП с дополнительным введением глутамин у пациентов. Авторы данных исследований подчеркивают, что иммунное питание приводит к улучшению иммунного статуса, повышению барьерной функции кишечника, улучшает клеточный метаболизм, снижает органно-системное повреждение. В работах показано раннее восстановление белкового обмена на фоне иммунного питания и улучшение клинических исходов [38, 39]. Опубликованные работы последнего десятилетия показали безопасность глутамин в схемах ПП у детей в критических состояниях и отсутствие серьёзных осложнений [40–42].

Другое исследование по изучению эффективности иммунного питания у детей в критических состояниях также демонстрирует его положительные стороны [43]. Объектом исследования ($n=40$, 2–15 лет) были дети с тяжёлыми сочетанными и термическими травмами. В группе детей, получавших глутамин + ПП, отмечено снижение продолжительности механической вентиляции (в среднем на трое суток) на фоне более быстрой нормализации уровня белка, чем в группе детей, не получавших глутамин + ПП.

Авторы рекомендуют использование глутамин в схеме ПП у детей с ожогами и тяжёлыми сочетанными травмами. В гайдлайне ESPNIC-2020 (Европейское общество педиатрической и неонатальной интенсивной терапии) по питанию детей и новорождённых в критическом состоянии сделан акцент на том, что сегодня имеется явный дефицит крупных РКИ в этом направлении. Опубликованная литература имеет низкий уровень доказательности. Ограниченные данные привели к большим различиям в мировой практике нутритивного питания у детей в критических состояниях [44].

Основные рекомендации ESPNIC-2020 по питанию включают следующие положения:

1. Раннее ЭП рекомендуется начать в течение 24 ч после поступления ребенка в ОРИТ, если нет противопоказаний.
2. Раннее ЭП рекомендуется доношенным новорождённым и детям, стабильным на фоне медикаментозной гемодинамической поддержки.
3. Потребление энергии у детей в острой фазе критического состояния не должно превышать расход энергии в покое. При расчёте потребления энергии после острой фазы заболевания нужно учитывать энергетический долг, реабилитацию, физическую активность и рост ребенка.
4. При ЭП рекомендовано потребление белка 1,5 г/кг/сут в острой фазе заболевания.
5. Для предотвращения гипогликемии внутривенное введение глюкозы должно быть достаточным, необходимо избегать её чрезмерного введения.
6. Не рекомендовано использование иммунопитания у новорождённых и детей в критическом состоянии из-за недостаточности доказательств.
7. Отказ от ПП на срок до одной недели рекомендован новорождённым и детям в срок независимо от питательного статуса при обеспечении микронутриентами.
8. Липидные эмульсии с рыбьим жиром или без него рекомендованы в качестве лечения первого выбора для ПП [36].

В свою очередь, анализ Международных рекомендаций по лечению СШ и связанной с сепсисом органной дисфункции у детей в рамках кампании по борьбе с сепсисом (2020) выявил лишь несколько основных рекомендаций в отношении питания детей [45], которые перекликаются с вышеуказанными:

1. Нет рекомендации по поводу раннего гипокалорийного/трофического ЭП с последующим медленным переходом на полное ЭП по сравнению с ранним полным ЭП у детей с СШ или сепсис-органной дисфункцией в отсутствие противопоказаний к ЭП. Обоснование: недостаточно работ по сепсису/СШ. Однако в работе [46] было отмечено, что у детей в критическом состоянии постепенный поэтапный переход к повышению объёма ЭП сокращает время, которое очень важно в достижении целей нутритивной поддержки.

2. Предпочтение — раннее ЭП в течение 48 ч после поступления детей с СШ или сепсис-индуцированной органной недостаточностью в отсутствие противопоказаний к ЭП с его последующим поэтапным увеличением до достижения целевых показателей. Обоснование: ни в одном исследовании не изучалась стратегия улучшения ЭП у детей с СШ или другой связанной с сепсисом органной дисфункцией.
3. После адекватной гемодинамической реанимации ЭП может быть показано детям с СШ, если в дальнейшем нет необходимости в увеличении дозы вазоактивных препаратов. Обоснование: косвенные данные исследований в детской популяции, где отмечено применение ЭП на фоне ненарастающих/снижающих доз вазоактивных препаратов без усиления побочных эффектов и (или) желудочно-кишечных осложнений [47, 48].
4. Рекомендовано воздержаться от ПП в первые 7 дней нахождения в ОРИТ детям с СШ или сепсис-органной дисфункцией. Обоснование: не опубликованы исследования по ПП у детей с сепсисом/СШ.
5. Рекомендовано отказаться от применения специализированных липидных эмульсий у детей с СШ или сепсис-органной дисфункцией. Обоснование: недостаточно доказательств в поддержку применения специализированных липидных эмульсий.
6. Рекомендовано не использовать селен, глутамин, аргинин, цинк у детей с СШ или сепсис-индуцированной полиорганной недостаточностью. Обоснование: в РКИ G. Briassoulis и соавт. [32] обследовали детей ($n=30$) с СШ. Использована смесь для иммунопитания (GLN, L-аргинин, антиоксиданты и жирные кислоты ω -3, клетчатка, витамин E, β -каротин, цинк, медь, селен) или стандартная детская смесь в группах исследования. Не было различий между группами по выживаемости (80 и 87%), продолжительности механической вентиляции ($10,4 \pm 2,2$ и $11,4 \pm 2,5$ дня). В другой работе [34] проводилось сравнение двух групп ($n=283$): контрольной, где применяли смесь с сывороточным белком, и основной (смесь с цинком, селеном, глутамином и метоклопрамидом) внутривенно. Авторы также не выявили различий между госпитальными осложнениями и сепсисом за 100 дней ($p=0,81$), PICU LOS ($p=0,16$) или 28-дневной летальностью: 8/139 (5,8%) против 15/145 (10,3%).

Однако представленные рекомендации носят слабый характер и низкий или очень низкий уровень доказательности. Рекомендации по детскому сепсису SSC (2020), основанные на расширенном поиске литературы по изучаемой проблеме, не выявили прямых доказательств и достаточных данных для разработки сильных рекомендаций в вопросах питания для детей с сепсисом/СШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем обзоре приведены данные метаанализов по питанию у пациентов в критических состояниях,

рекомендации ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), по детскому сепсису SSC (2020). Однако до сих пор многие вопросы в критической медицине остаются нерешёнными. Так, несмотря на большой охват литературного поиска с 2009 г., эксперты руководства ASPEN/SCCM (2017) признают недостаток доказательств высокого уровня в отношении опыта нутритивной терапии в условиях детского ОРИТ. Согласно данному гайдлайну, большой интерес представляет оптимальное потребление белка и его корреляция с клиническими исходами [10, 11, 24, 26]. Выбор оптимального пути [ЭП и (или) ПП] и времени доставки субстратов остаётся вопросом продолжающихся исследований в критической педиатрии [22]. Как и у взрослых пациентов, ЭП остаётся приоритетным методом нутритивной поддержки у детей [26–30]. В настоящее время считается доказанным, что простое сохранение нормального ЭП способствует поддержанию иммунитета всего организма [9, 44, 45].

В последнее время подчёркнута оптимизация ЭП дополнительным отсроченным введением ПП у детей. Однако роль и время начала дополнительного ПП для восполнения недостаточности ЭП неизвестны, они должны быть индивидуализированы в каждом конкретном случае [23, 48].

Руководство ESPNIC (2020), основанное на новых доказательствах, дополняет большинство существующих рекомендаций ASPEN (2017) по критической педиатрии. За последнее десятилетие был опубликован ряд небольших и крупных исследований в педиатрии с рекомендациями нутритивной терапии. Но детский ОРИТ — это неоднородность пациентов по возрасту, патологии, типу заболевания, тяжести состояния, наличию сопутствующей патологии и осложнений, состоянию нутритивного статуса, поэтому нереально ожидать, что одна стратегия питания будет применима ко всем критическим пациентам. Сегодня большинство исследователей говорят о необходимости индивидуализированного подхода к нутритивной терапии в зависимости от исходного статуса питания и тяжести пациента с обязательным соотношением риска и пользы разных методов питания [19, 23, 49, 50].

По вопросу иммунного питания в литературе также много дискуссий и неоднозначных выводов, в основном это связано с малой выборкой данных и недостаточным количеством исследований. Вышеуказанные гайдлайны и руководства не рекомендуют иммунное питание у пациентов в критическом состоянии. Однако исследования в этом направлении продолжаются, и работы последнего десятилетия показали безопасность фармаконутриента глутамин в схемах ПП у детей в критических состояниях [38–42].

Таким образом, на основании анализа изученной литературы по питанию в критической медицине можно сформулировать основные положения нутритивной поддержки у детей с сепсисом/СШ:

1. Своевременность назначения. Приоритет раннего начала ЭП — в течение первых 24–48 ч после поступления тяжелобольного ребенка в ОРИТ при отсутствии противопоказаний. Поэтапный подход к увеличению

- ЭП с обеспечением не менее 2/3 суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения, рекомендуемый минимум белка — 1,5 г/кг/сут [10, 11, 48]. Обоснование: как отмечалось выше, целенаправленных РКИ по питанию у детей с сепсисом/СШ нет. Косвенные данные по нутритивной терапии у детей в критических состояниях [10, 11, 24, 26] на достаточной выборке материала подтверждают увеличение выживаемости в группах раннего ЭП. Ранний старт ЭП способствовал заживлению ран после операций, снижал риск госпитальных осложнений, сокращал сроки пребывания на механической вентиляции лёгких и в целом снижал общую летальность.
2. Целесообразно начинать проведение гипокалорийного/трофического ЭП с его последующим постепенным увеличением до целевых показателей у детей с сепсисом/СШ при отсутствии противопоказаний к ЭП [21, 49, 50]. Обоснование: гипокалорийное/трофическое питание предотвращает атрофию слизистой оболочки кишечника, снижает риск развития бактериальной транслокации и органной дисфункции.
 3. Детям с СШ на фоне вазоактивных препаратов может быть показано ЭП, если в дальнейшем нет необходимости в увеличении их дозы. Обоснование: результаты ряда исследований у детей с шоком, получающих вазоактивные препараты, показали возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов и осложнений [47, 48].
 4. Рекомендовать ПП со 2–3-х суток нахождения ребёнка в ОРИТ, когда ЭП неадекватно или противопоказано. Обоснование: отсутствуют работы у детей с сепсисом/СШ. Неизвестны роль и время начала ППП, дополнительного ПП. Все эти факты не могут стать причиной отсроченного ПП через 7 дней после поступления ребёнка в ОРИТ. Необходимы целенаправленные исследования.
 5. При выраженном синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма может быть показано смешанное парентерально-энтеральное питание [19, 23]. Обоснование: необходимы исследования в этом направлении.
 6. При нарушении функции ЖКТ, когда ЭП противопоказано, рекомендовано назначение ППП. Можно рекомендовать иммунное питание, глутамин 1,5–2,0 мл/кг/сут [37–43].
 7. Липидные эмульсии с рыбьим жиром или без него могут быть рекомендованы в качестве лечения первого выбора для ПП [36, 44].
 8. Рекомендован индивидуализированный подход к назначению нутритивной терапии детям с сепсисом/СШ [23, 44, 45, 49].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // *J Pediatr Intensive Care*. 2019. Vol. 8, N 1. P. 3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проведённый обзор по питанию у пациентов в критических состояниях на основании статей и рекомендаций ASPEN/SCCM (2017), SSC (2012, 2021), ESPNIC (2020), по педиатрическому сепсису SSC (2020), до сих пор остаются нерешёнными многие вопросы, которые требуют систематического изучения. В этих руководствах большинство рекомендаций по питанию основаны на консенсусе или доказательствах низкого уровня, что подчёркивает недостаточность доказательной базы нутритивной терапии детей с сепсисом/СШ и необходимость будущих исследований в этом направлении.

Учитывая, что популяция детских ОРИТ крайне неоднородна по тяжести патологии, питательному статусу, возрасту, сопутствующей патологии и другим критериям, необходим индивидуальный подход к проведению нутритивной терапии с целью улучшения клинических исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведении поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.З. Ашурова — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Э.А. Сатвалдиева — концепция работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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. 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. G.Z. Ashurova — data collection and analysis, text writing; E.A. Satvaldieva — conception of the work, approval of the final version for publication.

2. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review // *Lancet Respir Med*. 2018. Vol. 6, N 3. P. 223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8

3. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135> Дата обращения: 28.12.2022
4. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34, N 6. P. 1589–1596. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
6. Gotts J.E., Matthay M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management // *BMJ*. 2016. Vol. 353. P. i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585
7. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // *Arch Intern Med*. 2011. Vol. 171, N 15. P. 1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41, N 2. P. 580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б.П. Гельфанда. 4-е изд. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с.
10. Mehta N.M., Bechard L.J., Zurakowski D., et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study // *Am J Clin Nutr*. 2015. Vol. 102, N 1. P. 199–206. doi: 10.3945/ajcn.114.104893
11. Mikhailov T.A., Kuhn E.M., Manzi J., et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014. Vol. 38, N 4. P. 459–466. doi: 10.1177/0148607113517903
12. Селиванова А.В. Гормонально-метаболические изменения у больных, находящихся в критическом состоянии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 11. С. 13–17.
13. Bengmark S. Nutrition of the critically ill — a 21st-century perspective // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 162–207. doi: 10.3390/nu5010162
14. Nespoli L., Coppola S., Gianotti L. The role of the enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients // *Nutrients*. 2012. Vol. 4, N 9. P. 1230–1236. doi: 10.3390/nu4091230
15. Hur H., Kim S.G., Shim J.H., et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial // *Surgery*. 2011. Vol. 149, N 4. P. 561–568. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
16. Sartelli M., Catena F., Ansaloni L., et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study // *World J Emerg Surg*. 2012. Vol. 7, N 1. P. 36. doi: 10.1186/1749-7922-7-36
17. Doig G.S., Simpson F., Sweetman E.A., et al.; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. 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
18. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21, N 2. P. e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
19. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med*. 2021. Vol. 47, N 11. P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
20. 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
21. 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
22. Reignier J., Boisramé-Helms J., Brisard L., et al.; NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10116. P. 133–143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3
23. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 5. P. 706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
24. Jotterand Chaparro C., Laure Depeyre J., Longchamp D., et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? // *Clin Nutr*. 2016. Vol. 35, N 2. P. 460–467. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
25. Wong J.J., Han W.M., Sultana R., et al. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 6. P. 1007–1013. doi: 10.1177/0148607116637937
26. Prakash V., Parameswaran N., Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. 2016. Vol. 42, N 3. P. 481–482. doi: 10.1007/s00134-015-4176-4
27. Abdul Manaf Z., Kassim N., Hamzaid N.H., Razali N.H. Delivery of enteral nutrition for critically ill children // *Nutr Diet*. 2013. Vol. 70. P. 120–125. doi: 10.1111/1747-0080.12007
28. Mikhailov T.A., Gertz S.J., Kuhn E.M., et al. Early Enteral Nutrition Is Associated With Significantly Lower Hospital Charges in Critically Ill Children // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018. Vol. 42, N 5. P. 920–925. doi: 10.1002/jpen.1025
29. Carpenito K.R., Prusinski R., Kirchner K., et al. Results of a Feeding Protocol in Patients Undergoing the Hybrid Procedure // *Pediatr Cardiol*. 2016. Vol. 37, N 5. P. 852–859. doi: 10.1007/s00246-016-1359-x. Erratum in: *Pediatr Cardiol*. 2016. Vol. 37, N 5. P. 991.
30. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Раннее энтеральное питание при критических состояниях // *Вестник интенсивной терапии*. 2012. № 1. С. 65–67.
31. Briassoulis G., Filippou O., Hatzi E., et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial // *Nutrition*. 2005. Vol. 21, N 7-8. P. 799–807. doi: 10.1016/j.nut.2004.12.006
32. Briassoulis G., Filippou O., Kanariou M., Hatzis T. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic

- shock // *Intensive Care Med.* 2005. Vol. 31, N 6. P. 851–858. doi: 10.1007/s00134-005-2631-3
33. Briassoulis G., Filippou O., Kanariou M., et al. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial // *Pediatr Crit Care Med.* 2006. Vol. 7, N 1. P. 56–62. doi: 10.1097/01.pcc.0000192339.44871.26
34. Carcillo J.A., Dean J.M., Holubkov R., et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial // *Pediatr Crit Care Med.* 2012. Vol. 13, N 2. P. 165–173. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823896ae
35. Larsen B.M., Field C.J., Leong A.Y., et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b4, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015. Vol. 39, N 2. P. 171–179. doi: 10.1177/0148607113505326
36. Larsen B.M., Goonewardene L.A., Joffe A.R., et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial // *Clin Nutr.* 2012. Vol. 31, N 3. P. 322–329. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.006
37. Ерпулева Ю.В. Раствор глутамина в парентеральном питании детей в критических состояниях // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 11, № 4. С. 555–560. doi: 10.17816/psaic1012
38. Bober-Olesińska K., Kornacka M.K. Ocena wpływu suplementacji glutamina żywienia pozajelitowego na częstość występowania martwiczego zapalenia jelit, szpitalnej sepsy oraz czas leczenia w szpitalu u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała // *Med Wieku Rozwoj.* 2005. Vol. 9, N 3-1. P. 325–333.
39. Poindexter B.B., Ehrenkranz R.A., Stoll B.J., et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113, N 5. P. 1209–1215. doi: 10.1542/peds.113.5.1209
40. Briassouli E., Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies // *Clin Dev Immunol.* 2012. P. 749189. doi: 10.1155/2012/749189
41. Holecek M. Side effects of long-term glutamine supplementation // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013. Vol. 37, N 5. P. 607–616. doi: 10.1177/0148607112460682
42. Griffiths R.D., Allen K.D., Andrews F.J., Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection // *Nutrition.* 2002. Vol. 18, N 7-8. P. 546–552. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1
43. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Золкина И.В. Эффективность использования раствора глутамина у детей с тяжёлой ожоговой и сочетанной травмой в отделении интенсивной терапии // *Вестник интенсивной терапии.* 2013. № 1. С. 49–51.
44. Tume L.N., Valla F.V., Joosten K., et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, N 3. P. 411–425. doi: 10.1007/s00134-019-05922-5
45. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, suppl. 1. P. 10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
46. Hamilton S., McAleer D.M., Ariagno K., et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals* // *Pediatr Crit Care Med.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 583–589. doi: 10.1097/PCC.0000000000000179
47. Panchal A.K., Manzi J., Connolly S., et al. Safety of Enteral Feedings in Critically Ill Children Receiving Vasoactive Agents // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016. Vol. 40, N 2. P. 236–241. doi: 10.1177/0148607114546533
48. King W., Petrillo T., Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004. Vol. 28, N 5. P. 334–338. doi: 10.1177/0148607104028005334
49. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. doi: 10.17816/psaic969
50. Mehta N.M. Feeding the gut during critical illness — it is about time // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014. Vol. 38, N 4. P. 410–414. doi: 10.1177/0148607114522489

REFERENCES

1. De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2019;8(1):3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
3. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135> Accessed: Dec 28, 2022
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–1596. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
6. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585
7. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318

8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
9. Gelfand BR, editor. *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment.* 4th ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. 408 p. (In Russ).
10. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199–206. doi: 10.3945/ajcn.114.104893
11. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):459–466. doi: 10.1177/0148607113517903
12. Selivanova AV. Hormonal and metabolic changes in critically ill patients. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2012;(11):13–17. (In Russ).
13. Bengmark S. Nutrition of the critically ill — a 21st-century perspective. *Nutrients.* 2013;5(1):162–207. doi: 10.3390/nu5010162
14. Nespoli L, Coppola S, Gianotti L. The role of the enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients. *Nutrients.* 2012;4(9):1230–1236. doi: 10.3390/nu4091230
15. Hur H, Kim SG, Shim JH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery.* 2011;149(4):561–568. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
16. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36. doi: 10.1186/1749-7922-7-36
17. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al.; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. 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
18. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
20. 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
21. 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
22. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al; NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018;391(10116):133–143. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3
23. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
24. Jotterand Chaparro C, Laure Depeyre J, Longchamp D, et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? *Clin Nutr.* 2016;35(2):460–467. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
25. Wong JJ, Han WM, Sultana R, et al. Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):1007–1013. doi: 10.1177/0148607116637937
26. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):481–482. doi: 10.1007/s00134-015-4176-4
27. Abdul Manaf Z, Kassim N, Hamzaid NH, Razali NH. Delivery of enteral nutrition for critically ill children. *Nutr Diet.* 2013;70:120–125. doi: 10.1111/1747-0080.12007
28. Mikhailov TA, Gertz SJ, Kuhn EM, et al. Early Enteral Nutrition Is Associated With Significantly Lower Hospital Charges in Critically Ill Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(5):920–925. doi: 10.1002/jpen.1025
29. Carpenito KR, Prusinski R, Kirchner K, et al. Results of a Feeding Protocol in Patients Undergoing the Hybrid Procedure. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(5):852–859. doi: 10.1007/s00246-016-1359-x. Erratum in: *Pediatr Cardiol.* 2016;37(5):991.
30. Lekmanov AU, Erpuleva YuV. Early enteral nutrition in critical conditions. *Bulletin of Intensive Therapy.* 2012;(1):65–67. (In Russ).
31. Briassoulis G, Filippou O, Hatzis E, et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2005;21(7-8):799–807. doi: 10.1016/j.nut.2004.12.006
32. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Hatzis T. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):851–858. doi: 10.1007/s00134-005-2631-3
33. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Papassotiropoulos I, Hatzis T. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):56–62. doi: 10.1097/01.pcc.0000192339.44871.26
34. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):165–173. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823896ae
35. Larsen BM, Field CJ, Leong AY, et al. Pretreatment with an intravenous lipid emulsion increases plasma eicosapentanoic acid and downregulates leukotriene b4, procalcitonin, and lymphocyte concentrations after open heart surgery in infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(2):171–179. doi: 10.1177/0148607113505326
36. Larsen BM, Goonewardene LA, Joffe AR, et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2012;31(3):322–329. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.006
37. Erpuleva YuV. Glutamine solution in the parenteral nutrition for children with critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(4):555–560. doi: 10.17816/psaic1012

38. Bober-Olesińska K, Kornacka MK. Ocena wpływu suplementacji glutamina żywienia pozajelitowego na częstość występowania martwiczego zapalenia jelit, szpitalnej sepsy oraz czas leczenia w szpitalu u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(3 Pt 1):325–333.
39. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(5):1209–1215. doi: 10.1542/peds.113.5.1209
40. Briassouli E, Briassoulis G. Glutamine randomized studies in early life: the unsolved riddle of experimental and clinical studies. *Clin Dev Immunol.* 2012;749189. doi: 10.1155/2012/749189
41. Holeczek M. Side effects of long-term glutamine supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(5):607–616. doi: 10.1177/0148607112460682
42. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition.* 2002;18(7-8):546–552. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00817-1
43. Lekmanov AU, Erpuleva YuV, Zolkina IV. Efficiency of using glutamine solution in children with severe burn and concomitant trauma in the intensive care unit. *Bulletin of Intensive Care.* 2013;(1):49–51. (In Russ).
44. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):411–425. doi: 10.1007/s00134-019-05922-5
45. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl. 1):10–67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6
46. Hamilton S, McAleer DM, Ariagno K, et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(7):583–589. doi: 10.1097/PCC.0000000000000179
47. Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al. Safety of Enteral Feedings in Critically Ill Children Receiving Vasoactive Agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):236–241. doi: 10.1177/0148607114546533
48. King W, Petrillo T, Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):334–338. doi: 10.1177/0148607104028005334
49. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(2):241–292. doi: 10.17816/psaic969
50. Mehta NM. Feeding the gut during critical illness — it is about time. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):410–414. doi: 10.1177/0148607114522489

ОБ АВТОРАХ

* **Сатвалдиева Эльмира Абдусаматовна**, д.м.н., профессор;
адрес: Республика Узбекистан, 100007,
Ташкент, ул. Чиланзар, д. Г9/9/16;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>;
eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: Satvaldieva.el@gmail.com

Ашурова Гулчехра Закиржоновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>;
eLibrary SPIN: 7063-0126; e-mail: gulibaur@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Elmira A. Satvaldieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: G9/9/16, Chilanzar St., Tashkent, 100007,
Republic of Uzbekistan;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>;
eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: Satvaldieva.el@gmail.com

Gulchehra Z. Ashurova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>;
eLibrary SPIN: 7063-0126; e-mail: gulibaur@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных

И.Г. Никитин¹, Л.А. Бруцкая², Н.А. Гультяева², А.С. Подхватилина²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Витамин D — жирорастворимое соединение, которое человек получает с пищей или синтезирует самостоятельно при воздействии солнечного света с кожей.

Метаболизм витамина D модулируется многими внутренними и внешними факторами, включая генетический полиморфизм, тип кожи (пигментацию), возраст, состояние здоровья, время года, географическую широту, одежду и питание. Некоторые из них являются модифицируемыми, т.е. могут регулироваться человеком.

Для оценки уровня витамина D в организме рекомендуется использовать определение в сыворотке крови концентрации общего 25(OH)D — основной циркулирующей формы, которая отражает как поступление витамина D с пищей и нативными препаратами, так и синтезированный витамин D в коже под воздействием ультрафиолетового облучения.

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых пациентов. Проблема, обусловленная возрастом, связана с более частыми оперативными вмешательствами в анамнезе и хроническими заболеваниями, требующими приёма медикаментозной терапии, которая в свою очередь может влиять на метаболизм этого витамина. Дефицит витамина D у пожилых людей требует постоянного и длительного приёма колекальциферола, однако нельзя забывать о рисках лекарственного взаимодействия и полипрагмазии. Диагностика и терапия дефицита витамина D у пожилых людей должны проходить с учётом всех особенностей этой группы пациентов.

В статье обсуждаются особенности метаболизма витамина D в пожилом возрасте; представлены нозологии, предрасполагающие к развитию дефицита витамина D, способы диагностики и коррекции дефицита этого витамина, в том числе рассматривается взаимосвязь тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с уровнем витамина D.

Требуется дальнейшее изучение возможных лекарственных взаимодействий и возможных дополнительных эффектов витамина D, а также его вклад в течение сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; остеопороз; питание; переломы; диагностика.

Как цитировать

Никитин И.Г., Бруцкая Л.А., Гультяева Н.А., Подхватилина А.С. Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 230–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

Issues of diagnostics and treatment of vitamin D deficiency in older patients

Igor G. Nikitin¹, Ludmila A. Brutskaya², Nadezhda A. Gultiaeva², Anastasiya S. Podkhvatilina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Centre of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble compound that a person obtains from food or synthesizes independently when the skin is exposed to sunlight.

Vitamin D metabolism is modulated by various intrinsic and extrinsic factors, including genetic polymorphism, skin type (pigmentation), age, health, season, latitude, clothing, and diet. Some of them are modifiable, i.e., they can be controlled by humans.

To assess the vitamin D level in the body, the recommendation was to determine the concentration of total 25(OH)D in the blood serum, the main circulating form, which reflects both the intake of vitamin D from food and native preparations and the synthesized vitamin D in the skin under the influence of ultraviolet irradiation. This study focused on the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in older patients.

The age-related problem is associated with a more frequent history of surgery and chronic diseases requiring drug therapy, which in turn can affect the metabolism of this vitamin. Vitamin D deficiency in older people requires constant and long-term use of cholecalciferol; however, the risks of drug interactions and polypharmacy should not be overlooked.

The diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in older people should consider all the characteristics of this group. Moreover, this study presents the features of vitamin D metabolism in older people, nosologies predisposing to the development of vitamin D deficiency, methods for diagnosing and correcting vitamin D deficiency, and relationship between severe COVID-19 and vitamin D levels.

Further study of possible drug interactions, additional effects of vitamin D, and its contribution to comorbidities is warranted.

Keywords: vitamin D; osteoporosis; fractures; bone; food; diagnostic tests.

To cite this article

Nikitin IG, Brutskaya LA, Gultiaeva NA, Podkhvatilina AS. Issues of diagnostics and treatment of vitamin D deficiency in older patients. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):230–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

BACKGROUND

Vitamin D deficiency is a common problem. Approximately 40% of Europeans have vitamin D deficiency (plasma 25(OH)D concentration <20 ng/ml or <50 nmol/l), and 13% of them have severe vitamin D deficiency (plasma concentration <12 ng/ml or <30 nmol/l) [1]. In the Russian Federation, 70%–95% of adults were found to have plasma 25(OH)D levels <30 ng/ml (below the reference level of most laboratory tests) [2], which may be due to both a low level of endogenous vitamin D synthesis resulting from insufficient solar irradiation, and insufficient vitamin D consumption from food. Taking appropriate measures to improve vitamin D status and maintaining the optimal blood concentration of 25(OH)D in the population will improve the condition of the musculoskeletal system and reduce the risk and mitigate the course of certain chronic diseases [3].

Vitamin D and its metabolic effects have been known for a long time. Rickets as a classic disease associated with vitamin D deficiency was first described in the 17th century. In 1928, Adolf Otto Reinhold Windaus was awarded the Nobel Prize in Chemistry for the discovery of 7-dehydrocholesterol, a precursor of vitamin D [4].

In recent years, widespread media coverage about the potential health benefits of vitamin D supplementation has led to a significant increase in interest on the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. Herein, we consider older person, one of the most vulnerable risk groups for vitamin D deficiency, and the diagnostic, and therapeutic aspects that the clinician may deal with among this group of patients.

VITAMIN D METABOLISM

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that an individual can obtain from food or synthesize themselves after skin exposure to sunlight. There are two forms of the vitamin: D₂ and D₃. D₃, or colecalciferol, is the most important source for animals and is produced in human skin; D₂, or ergocalciferol, differs from D₃ by a methyl group in C24 and a double bond in C22–C23, and is produced by plants and fungi [5]. The two forms of vitamin D are biologically equivalent in terms of their ability to cure rickets, and most of the stages involved in their metabolism are identical. However, at high doses, vitamin D₂ is less effective than vitamin D₃ due to differences in pharmacokinetics [6, 7].

In humans, D₃ is produced from 7-dehydrocholesterol (7-DHC), an intermediate in cholesterol synthesis. Exposure to beta rays of ultraviolet light (ultraviolet B, UVB) in the range of 290–315 nm causes an electrocyclic rearrangement of the ring at the C9–C10 position, leading to the formation of previtamin D (PreD₃). After PreD₃ formation, thermal isomerization to vitamin D₃ (VitD₃) occurs due to a shift of the hydrogen atom from C19 to C9 [8]. The synthesis of colecalciferol depends on the concentration of 7-DHC, which, in turn, depends on the activity of 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7). This enzyme catalyzes the reversible reduction of 7-DHC to cholesterol [9].

According to most authors, the biochemical regulation of DHCR7 is a crucial aspect in the production of vitamin D, since reduced activity of this enzyme can redirect the pathway from cholesterol to vitamin D biosynthesis [10] (Fig. 1).

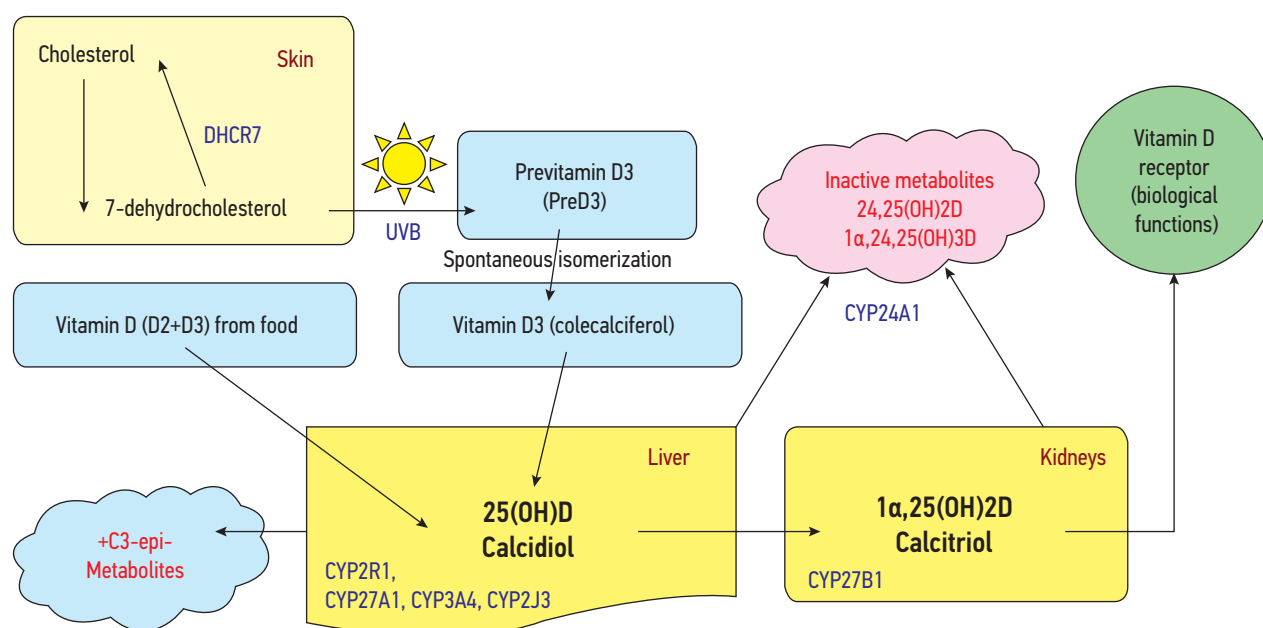


Fig. 1. Main stages of vitamin D metabolism.

Vitamin D metabolism is modulated by multiple intrinsic and extrinsic factors, including genetic polymorphism, skin type (pigmentation), age, health status, behavior under sun exposure, season, latitude, clothing, and diet. Some of these factors are modifiable, that is, can be controlled by humans. For example, complete avoidance of sun exposure, even because of fear of going out, can aggravate vitamin D deficiency [11]. On the other hand, prolonged exposure to sunlight can trigger the occurrence of skin cancer. The use of sunscreen for daily and recreational photoprotection does not interfere with the synthesis of vitamin D in the skin, even when applied under optimal conditions [12], and is associated with exposure to rays of different wavelengths. Due to the geographic and climatic conditions of Russia, the contribution of vitamin D synthesis in the skin under the action of sunlight is significantly limited for the majority of Russians [13].

Colecalciferol (D_3) and ergocalciferol (D_2) are biologically inert. To be activated and converted into their active forms, they must undergo two stages of hydroxylation [14].

The transport of vitamin D metabolites is mainly carried out by vitamin D-binding proteins (85%), whereas 15% of the transport is performed by albumin due to its lower affinity [15]. Vitamin D-binding protein is a highly polymorphic protein with at least 120 isoforms, isolated by electrophoresis [16]. Its concentration in blood serum significantly exceeds (up to 20 times) that of vitamin D metabolites; therefore, vitamin D-binding sites are occupied by only 5% of circulating vitamin D-binding proteins [17, 18].

The initial hydroxylation of dietary or skin-synthesized vitamin D occurs primarily in the liver. In the liver, with the involvement of the enzyme 25-hydroxylase, a hydroxyl group is attached to colecalciferol in the 25th position, and 25-hydroxycalciferol (calcidiol) is formed. There are several isoforms of 25-hydroxylase, such as CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, and CYP2J3 [19]. CYP2R1 expression is believed to be modulated by age and the metabolic environment. 25(OH)D levels decrease and are less responsive to therapy in elderly patients. Roizen et al. [20] attributed this finding to a decrease in CYP2R1 activity during aging, since the CYP2R1 mRNA, and protein content in the liver tissue of male mice decreased progressively with age. Moreover, the ratio of 25(OH)D to inactive colecalciferol was positively correlated with CYP2R1 mRNA and decreased steadily with age.

Calcidiol (25(OH)D) is the main circulating form of vitamin D; however, its activation requires additional hydroxylation, which results in the formation of calcitriol ($1\alpha,25(OH)_2D$). This second hydroxylation occurs predominantly in the kidneys, mediated by the CYP27B1 enzyme. In addition to the kidneys, keratinocytes, and immune cells that express CYP27B1 may be involved in this reaction. The regulation of $1,25(OH)_2D$ production in non-renal cells occurs differently, as they can produce $1,25(OH)_2D$ for their own needs in an autocrine and/or paracrine manner. If CYP27B1 activity is not controlled, it may lead to the overproduction of $1,25(OH)_2D$, which can lead to hypercalcemia and/or hypercalciuria (as in

sarcoidosis) [21]. In the kidney, CYP27B1 activity is induced by parathyroid hormone and inhibited by fibroblast growth factor 23 (FGF23) and $1,25(OH)_2D$. In other tissues, CYP27B1 is mainly regulated by cytokines such as tumor necrosis factor and interferon- γ [22]. It is also known that dexamethasone inhibits CYP27B1, reducing both the concentration of CYP2R1 mRNA and protein in the liver (by 50% and 26%, respectively) and its production by alveolar macrophages [23].

To maintain a constant level of active vitamin D and avoid an excess of its active forms in blood plasma, several reactions of vitamin D inactivation are needed, such as the process of 24-hydroxylation, which is regulated reciprocally by 1α -hydroxylation. The enzyme CYP24A1 (24-hydroxylase) converts 25(OH)D and $1,25(OH)_2D$ into non-biologically active metabolites excreted in the bile. CYP24A1 dysfunction leads to the production of elevated plasma levels of $1,25(OH)_2D_3$ and is associated with idiopathic childhood hypercalcemia or kidney stones [24]. Other minor metabolic pathways of vitamin D have also been described. For example, under the action of 3-epimerase, metabolites with partial biological activity are formed [25]. Inactive metabolites ($24,25(OH)_2D$; $1\alpha,24,25(OH)_3D$) can also be formed in the liver [26].

The main mediator of the biological action of vitamin D is its receptor. The vitamin D receptor (VDR) is a 50,000 Da polypeptide comprising of a single amino acid chain. It is almost ubiquitous in the body, since it is expressed in at least 30 tissues involved in bone metabolism (intestine, bones, joints, kidneys) or other extraskeletal organs (heart, immune system, adipose tissue, and many others) [26]. Its binding sites can be located in various regions, including introns, and distal intergenic regions of regulated genes. Vitamin D receptor coregulators provide cell-specific genomic regulation [27, 28]. The vitamin D receptor functions as a transcription factor and can modulate genes encoding chromatin modifier enzymes, thereby modulating the human epigenome. For example, histone H3 lysine demethylase (KDM6B/JMJD3), which is essential in development, has been shown to be induced by $1,25(OH)_2D/VDR$, subsequently modulating vitamin D metabolism. Pereira et al. demonstrated that $1,25(OH)_2D/VDR$ induces JMJD3 RNA in human colon cancer cells, indicating the role of $1,25(OH)_2D$ in colon cancer epigenomic events [29].

DIAGNOSTIC PROBLEMS IN VITAMIN D DEFICIENCY

To assess the level of vitamin D in the body, it is recommended to determine the concentration of total 25(OH)D in blood serum, as this is the main circulating form of vitamin D, with a half-life of approximately 2–3 weeks, which reflects both the vitamin D intake from food and native drugs, and that synthesized in the skin under the influence of ultraviolet irradiation [30].

Vitamin D is not subject to circadian changes; however, its concentration may vary depending on the time of the year.

The lowest 25(OH)D values are recorded in spring (in March for the Northern Hemisphere), and the highest values are noted after summer (August and September for the Northern Hemisphere) [31].

In certain clinical conditions, such as suspected CYP24A1 deficiency, hypophosphatemic syndrome, and granulomatous, or lymphoproliferative diseases, the blood serum levels of 1,25(OH)2D and 24,25(OH)2D can be measured as an additional diagnostic method. 1,25(OH)2D circulates in blood at concentrations up to 1,000 times lower than that of 25(OH)D and has a significantly shorter half-life of approximately 4 h. This metabolite is highly regulated by parathyroid hormone, FGF23 protein, calcium, and phosphorus in the blood and does not reflect the reserves of 25(OH)D in the body. The use of these methods is currently limited by the low prevalence and availability of these research methods [32–34].

The possible use of other markers of vitamin D level, such as free 25(OH)D (not bound to carrier proteins) or the 25(OH)D/24,25(OH)2D ratio, has been actively discussed. Due to the low evidence base and the relatively high cost in clinical practice of screening for vitamin D deficiency, their use is also not recommended [35]. However, if 24-hydroxylase deficiency is suspected, the determination of the 25(OH)D to 24,25(OH)2D ratio can be indicated as a screening method, as well as the determination of 24,25(OH)2D [32].

The first tests to assess vitamin D status in humans were performed manually. At the beginning of the XX century, the most popular biological method for vitamin D testing was the line test developed by McCollum et al. [36]. This analysis, performed entirely *in vivo* in rats, was time consuming, inconsistent, inaccurate, and cumbersome. The first *in vitro* test, a biological assay to measure 25(OH)D, was reported in 1971 by Haddad et al. [37], which became known as the “competitive protein-binding assay.” Three decades later, in 2001, a fully automated form of the assay (Nichols Advantage) [38] was released. However, by 2005, the assay was eventually discontinued due to cross-reactivity of the vitamin D-binding protein with other metabolites derived from vitamin D, which led to an overestimation of the 25(OH)D values. In the early 1980s, the study team of B.W. Hollis [39] used an immunological approach based on the affinity between antibodies and antigens to quantify the concentration of 25(OH)D, which improved the specificity of 25(OH)D detection compared to the competitive binding assay.

Modern methods for determining the blood level of 25(OH)D can be divided into two large groups, namely immunoassay based (radioimmunoassay, chemiluminescent immunoassay, enzyme immunoassay, electrochemiluminescent immunoassay) and chromatographic methods (liquid chromatography mass spectrometry) [40]. The latest method for measuring vitamin D is the simultaneous analysis of eight vitamin D analogs using liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS). The new assay can be used to simultaneously measure the levels of six forms of vitamin D and two epimers, which is a significant improvement over

existing methods. These features make this assay useful in research and clinical practice, where specific and accurate measurement of different forms is required [41]. The sensitivity and specificity of vitamin D assays have improved significantly in recent years, but analytical variation in samples due to matrix effects and antibody specificity is still a major concern. Due to these uncertainties, LC/MS/MS provides better separation and more accurate quantification of 25(OH)D, but its low throughput makes the method impractical for routine and large-scale use. The high cost and technical knowledge required to operate the HPLC/MS/MS (high-performance liquid chromatography combined with mass spectrometry) equipment make this method available only in specialized laboratories. Thus, a unified approach or method that combines the performance and convenience of immunoassays and the resolution and sensitivity of LC/MS/MS is essential to meet the growing demand and reduce the time and cost of vitamin D assays [42].

In addition, there is still a problem of standardization of 25(OH)D determination by different laboratory methods. Due to the insufficient coverage of methods for determining 25(OH)D by standardization, it is difficult to develop criteria for interpreting the vitamin D status in the entire range of results obtained, from deficiency to toxicity [43]. The VDSP (Vitamin D Standardization Program) international collaboration is working to provide a solution for this problem. It recommends that test kit manufacturers and large commercial or clinical laboratories should participate in a certification program developed by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) to ensure consistent results across different 25(OH)D assays. For smaller laboratories, there are performance testing schemes and external quality assessment programs such as the Vitamin D External Quality Assessment Scheme, including those developed by the College of American Pathologists (CAP) [44]. Under conditions of insufficient availability of standardized methods, it may be justified to use the same method for the dynamic assessment of the 25(OH)D level [2].

Immunoassay methods are more commonly used in clinical laboratories to measure the concentration of 25(OH)D because of their automation and fast results. However, when using these methods, cross-reactivity between various metabolites is possible, particularly with the inactive metabolite 24,25(OH)2D, which can reduce the test specificity. Chromatographic methods, in turn, do not always detect 3- ϵ -25(OH)D (a metabolite with partial biological activity), resulting in a decrease in the sensitivity of the above method [45].

Plasma vitamin D levels can be significantly reduced in the presence of inflammation, as almost all 25(OH)D values are below reference values when C-reactive protein levels are >40 mg/l, making interpretation difficult [46]. The optimal level of detectable vitamin D remains a matter of debate. Most researchers agree that 25(OH)D levels <12 ng/ml (30 nmol/l) are recognized as obviously insufficient for all ages, since they are associated with an increased risk of rickets

and osteomalacia, and levels >100 ng/ml (250 nmol/l) are potentially toxic, as they increase the risk of hypercalcemia and its consequences [31]. A blood concentration of 25(OH)D <20–30 ng/mL (50–75 nmol/L) is considered by most authors to be a sign of vitamin D deficiency [47, 48]. The classification of vitamin D levels, according to the recommendations of the Russian Association of Endocrinologists, is presented in Table 1 [2].

When correcting vitamin D deficiency, it is recommended to adhere to the target range of 30–60 ng/ml (75–150 nmol/l), since there is no evidence for additional positive effects with higher levels of 25(OH)D, and exceeding these values naturally in human is uncommon even in populations with year-round exposure to natural sunlight [2].

Repeated measurements of serum 25(OH)D levels should not be performed earlier than 8 weeks after the start of treatment [49, 50], but, according to some reports, even 12 weeks or more may be required before measurement [51].

CHARACTERISTICS OF VITAMIN D METABOLISM IN ELDERLY PEOPLE

Chronic diseases and history of surgical interventions and other pathologies, including those requiring regular drug therapy, are more frequently reported in older people, and all these factors can affect vitamin D metabolism.

The ability of the skin to synthesize vitamin D decreases with age. This was demonstrated by measuring the levels of 7-dehydrocholesterol (provitamin D₃) in a certain area of the epidermis and dermis in people of different ages, and previtamin D₃ in their skin after UV exposure [52]. It was revealed that the skin's ability to produce vitamin D in elderly people is three times lower than that of young people [53], probably due to a change in DHCR7 activity, as described previously [10].

The risk of vitamin D deficiency is higher in patients who go out less often and those who try to completely avoid sun exposure [54]. As previously stated, the necessary use of sunscreen for daily and recreational photoprotection in such cases does not interfere with vitamin D synthesis [12].

Older persons tend to have a low intake of foods containing vitamin D, which is associated with the relative

lactose intolerance in this group of patients. Conditions such as malabsorption, including celiac disease, short bowel syndrome, history of gastric bypass surgery, inflammatory bowel disease, chronic pancreatic insufficiency, and cystic fibrosis [55], and intake of drugs that disrupt the absorption of vitamin D precursors (cholesterol) in the intestine (Cholestyramine, orlistat) [56] also predispose to vitamin D deficiency due to impaired absorption. A history of gallectomy does not significantly affect vitamin D levels [57].

Vitamin D synthesis is disrupted by antiretroviral drugs [58] and drugs that induce p450 hepatic enzymes that activate vitamin D cleavage, such as phenobarbital, carbamazepine, dexamethasone, and other glucocorticosteroids, nifedipine, spironolactone, clotrimazole, and rifampicin [59].

In patients with chronic liver diseases such as cirrhosis, 25-hydroxylation may be impaired, resulting in active vitamin D deficiency [60]. In hepatic insufficiency, vitamin D deficiency can also occur due to a decrease in the level of serum transport proteins and an acceleration of its catabolism [61].

An increased depletion of vitamin D reserves in the body may occur in chronic granulomatous diseases, primary hyperparathyroidism, and some types of lymphomas, due to acceleration of its conversion into the active form (1,25(OH)₂D) [62, 63].

Among kidney diseases, nephrotic syndrome potentiates the loss of vitamin D in urine and its binding to proteins [64]. In chronic kidney disease, there may be an impairment of vitamin D activation [30].

In addition to the difficulties in absorption and metabolism of vitamin D, which exacerbate the development of vitamin D deficiency in the elderly, there are several diseases in which an optimal level of vitamin D can improve the disease outcomes. First, vitamin D deficiency is associated with osteoporosis. In Russia, osteoporosis occurs in approximately 30% (34% of women and 27% of men) of individuals aged 50 years and older, while its incidence increases with age [65]. Osteoporosis can lead to fractures of the vertebral bodies and other bones of the skeleton, most often long bones, which entails high material costs in the field of healthcare, leads to incapacity for work and disability, and increases mortality [66].

Table 1. Interpretation of the concentrations of 25(OH)D, according to the Russian Association of Endocrinologists

Classification	Blood 25(OH)D concentration
Severe vitamin D deficiency	<10 ng/ml (<25 nmol/L)
Vitamin D deficiency	<20 ng/ml (<50 nmol/L)
Vitamin D insufficiency	≥20 and <30 ng/ml (≥50 and <75 nmol/L)
Target levels of vitamin D	30–60 ng/ml (75–150 nmol/L)
Adequate vitamin D levels	30–100 ng/ml (75–250 nmol/L)
Levels with possible vitamin D toxicity manifestation	>10 ng/ml (>250 nmol/L)
Vitamin D-associated toxicity (hypercalcemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, ectopic calcification)	Any 25(OH)D levels

Low vitamin D levels can lead to reduced intestinal absorption of calcium, resulting in secondary hyperparathyroidism with increased mobilization of calcium from bones, decreased bone mineral density, and osteoporosis. Vitamin D supports the formation and metabolic processes in muscle tissue, especially at the level of fast muscle fibers, which predisposes persons with vitamin D deficiency to falls [67, 68]. Although vitamin D preparations are not considered as drugs for the treatment of osteoporosis, they should be administered at doses of at least 800 IU per day, in combination with calcium preparations (500–1000 mg/day), during anti-osteoporotic therapy, as the efficiency of this combination of anti-osteoporotic therapy has been demonstrated by the results of a randomized controlled trial [66]. The combination of vitamin D and calcium also appears to be beneficial in preventing falls in older adults with 25(OH)D levels <50 nmol/L (20 ng/mL), which may be relevant to fracture prevention measures [69].

Vitamin D levels may also influence the course of Parkinson's disease. This neurodegenerative disorder is characterized by neuronal death in the substantia nigra pars compacta, which reduces the ability to synthesize dopamine, resulting in tremor, postural instability, bradykinesia, and rigidity. Parkinson's disease commonly affects older people, and an older age is a major risk factor for developing this condition [70, 71]. Vitamin D₃ supplementation may improve motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease, thereby improving quality of life [72].

Vitamin D is involved in the maintenance of innate and adaptive immunity, and an impairment of vitamin D metabolism or vitamin D insufficiency can lead to dysregulation of the immune response [73].

There is evidence that vitamin D deficiency may be a predictor of increased incidence of acute respiratory infections in institutionalized older adults, and that vitamin D supplementation may reduce the risk of morbidity [74].

The relationship between COVID-19 infection and vitamin D levels has been extensively studied, and not all retrospective studies have shown such a correlation after adjusting for confounding variables. However, there is insufficient evidence to associate severity and mortality from COVID-19 with vitamin D sufficiency [75]. Interpretation of these studies is difficult due to the finding that plasma levels of vitamin D can be significantly lowered by inflammation, as almost all 25(OH)D levels are below the reference values when the C-reactive protein level >40 mg/l [46]. Therefore, patients with higher levels of C-reactive protein may be erroneously classified as vitamin D deficient, and high levels of C-reactive protein may potentially be a marker of severe COVID-19 infection [76].

In the elderly, there is an association between vitamin D deficiency and increased risk of heart failure [77], and evidence that vitamin D supplementation may improve depression indices in patients over the age of 60 years [78]. The authors explain this by the fact that there are many vitamin D receptors associated with depression in the

hippocampus, and that vitamin D metabolites can cross the blood-brain barrier.

A possible relationship between vitamin D deficiency and sarcopenia is also being discussed. However, whether vitamin D supplementation has beneficial effects in patients with sarcopenia, such as the suppression of muscle atrophy and increased muscle strength, remains controversial, partially due to the complex mechanisms underlying the effect of vitamin D on muscle tissue [79]. It is probable that the effect of vitamin D on muscle strength and physical performance depends on the level of physical activity of older people. Therefore, older people are advised to avoid both physical inactivity and vitamin D deficiency [80].

Obesity is accompanied by a decrease in the bioavailability of vitamin D, and as the body mass index increases, patients experience a decrease in the serum concentration of 25(OH)D and an increase in the level of parathyroid hormone in the blood. In the prevention and treatment of vitamin D deficiency in obese individuals, higher doses of colecalciferol are required. Pathogenetically, this increased need for vitamin D is due to the distribution of the vitamin in a larger volume of adipose tissue [81].

The pleiotropic effect of vitamin D on body tissues is of considerable interest due to the possible role of its metabolism in the development of pathological conditions and diseases. However, the levels of 25(OH)D concentration in blood serum necessary to achieve extraosseous effects may not coincide with the levels that are sufficient to achieve classical effects, and in cases where the contribution of an insufficient level of vitamin D is proven, they should be investigated as part of the development of appropriate therapeutic measures [82].

General population screening for vitamin D deficiency is not currently recommended, but most authors agree that 25(OH)D should be investigated in patients of certain risk groups. Groups of patients at high risk of severe vitamin D deficiency and for whom biochemical screening is indicated include [2]: elderly patients (>60 years) with history of a fall or low energy fracture; obese patients (body mass index ≥ 30 kg/m²); patients with malabsorption syndrome, inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcerative colitis), celiac disease, cystic fibrosis, after bariatric surgery, with radiation enteritis; patients with chronic kidney disease stage C3a and above (glomerular filtration rate <60 ml/min); patients with hepatic insufficiency stage II–IV; patients with granulomatous diseases (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, berylliosis, coccidioidomycosis); patients with lymphoproliferative diseases (lymphomas); patients with bone diseases (rickets, osteomalacia, osteoporosis); patients with hyperparathyroidism (of any origin); patients with dark skin; patients taking glucocorticoids, antiretrovirals, antifungals, antiepileptic drugs, cholestyramine, orlistat); and pregnant and lactating women.

According to Pludowski et al. [83], biochemical screening is also indicated for patients with musculoskeletal pain;

chronic autoimmune diseases (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis); hospitalized patients; and older people with a history of falls or low-traumatic fractures.

CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY

As a supplement, most people are advised to use colecalciferol rather than ergocalciferol [84]. If a patient refuses to take colecalciferol for any reason (veganism, history of allergic reactions), measurements by HPLC, standardized VDSP, or LC-MS/MS analysis will be required to monitor 25(OH)D levels during ergocalciferol therapy.

According to most recommendations, consider the optimal dose of colecalciferol for the adult population is at least 800–1000 IU [2, 83, 85]. With a reduced vitamin D level, higher doses of colecalciferol (up to 6000–7000 IU daily) can be used for up to 1–3 months while controlling blood 25(OH)D levels. Certain groups of patients (e.g., patients with obesity and malabsorption syndrome, individuals with dark skin pigmentation) may require up to 4,000 IU daily to prevent the development of deficiency [83].

In chronic kidney disease and some progressive liver diseases, vitamin D activation may be impaired, which will require therapy with its active metabolites [30], namely calcitriol in severe liver lesion (since this form of the hormone does not need additional metabolic steps to acquire biological activity), and alfacalcidol in patients with end-stage chronic kidney disease accompanied by a decrease in 1 α -hydroxylase activity [86].

According to Russian recommendations for the correction of vitamin D deficiency [2], the indications for prescribing its active metabolites include: secondary hyperparathyroidism in end-stage chronic kidney disease, hypoparathyroidism (autoimmune, congenital, postoperative, etc.), pseudohypoparathyroidism (a rare genetic disease, manifested by an impairment of phosphorus-calcium metabolism due to resistance to parathyroid hormone), vitamin D-resistant rickets, vitamin D-dependent rickets, and severe hypocalcemia.

Active vitamin D metabolites in secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease, and in combination therapy for osteoporosis can be used as relative indications [2]. However, even in patients with end-stage renal insufficiency and hereditary disorders of vitamin D metabolism, including those receiving therapy with active vitamin D metabolites, with an established decrease in the concentration of 25(OH)D, its correction with native vitamin D (colecalciferol) is an obligatory stage of treatment [2].

Active vitamin D metabolites and their analogs are not detected in significant amounts when studying vitamin D concentration in the blood serum. Therefore, while taking these drugs, it is necessary to control the calcium content in blood serum and urine, and to adjust the dose of the drug in case of hypercalcemia/hypercalciuria [87, 88].

The routine use of vitamin K supplements in the treatment of vitamin D deficiency and insufficiency is not recommended, and although some randomized controlled trials have shown its possible benefits (increased bone mineral density, reduced levels of undercarboxylated osteocalcin), this does not provide clear conclusions about its benefits [89].

For the treatment of established vitamin D deficiency, the Endocrine Society recommends 50,000 IU of vitamin D weekly for 8 weeks, followed by maintenance with 50,000 IU vitamin D every 2 weeks continuously. It is important to note that individual responses to a given dose of vitamin D vary greatly depending on weight, medications taken, health conditions, genetics, the method of 25(OH)D measurement, and others. This is the reason why it is recommended to check the serum concentration of 25(OH)D after 3–6 months of vitamin D intake for possible dose adjustments [90].

Daily, weekly, or monthly dosing regimens may be used as they result in similar serum 25(OH)D concentrations [91, 92]. However, some experts prefer daily doses, as native vitamin D itself may be biologically significant, and its half-life is only approximately 24 h. In randomized controlled trials using high doses of vitamin D, both the absence and an increase in the incidence of falls and fractures were reported [93]. A meta-analysis of vitamin D supplementation and musculoskeletal health outcomes revealed no difference between daily and intermittent doses of vitamin D [94].

Russian recommendations for the correction of vitamin D deficiency suggest choosing the optimal dosage regimen, taking into account the patient's preferences for the maximum expected adherence to treatment [2]. For the correction of vitamin D deficiency (serum 25(OH)D \geq 20 and $<$ 30 ng/mL), it is recommended to use half the total loading dose (100,000 IU cumulatively over 1 month) followed by maintenance doses. Patients with obesity, malabsorption syndrome, and those taking drugs that disrupt the metabolism of vitamin D are recommended to take higher (2–3 times) loading doses of colecalciferol to treat deficiency (800,000–1,200,000 IU) and insufficiency (400,000–600,000 IU) of vitamin D, with a transition to a maintenance dose of at least 3,000–6,000 IU/day [2].

It is noteworthy that, in the VITAL study, there were no safety problems with regard to hypercalcemia, kidney stones, or renal failure with daily intake of 50 μ g (2000 IU) of vitamin D [95]. Single doses above 50,000 IU of vitamin D should be avoided [83].

Adequate intake of the required amount of colecalciferol with food is limited by its low content in food stuff, and the low availability of food grown in natural conditions. For comparison, some foods rich in vitamin D can be cited as an example (Table 2) [96].

Given the high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among older people, requiring constant, and long-term intake of colecalciferol, the risks of drug interactions and polypharmacy should also be considered. For example, the use of thiazide diuretics in combination with calcium and vitamin D supplements may cause hypercalcemia in

Table 2. Examples of high vitamin D foods

Product	Vitamin D content, IU
Cod liver oil	400–1,000 in 1 teaspoon
Salmon, freshly caught in the wild	600–1,000 per 100 g
Salmon, fresh, farm-raised	100–250 per 100 g
Canned salmon	300–600 per 100 g
Canned sardines	300 per 100 g
Canned mackerel	250 per 100 g
Canned tuna	236 per 100 g
Egg yolk	20 in 1 yolk

older individuals or those with impaired renal function or hyperparathyroidism. Atorvastatin, a lipid-lowering drug, increases the concentration of 25(OH)D, and the simultaneous use of vitamin D with atorvastatin reduces the concentration of the latter. Undoubtedly, further studies are required to elucidate potential drug interactions with vitamin D, especially for drugs metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) [97].

CONCLUSIONS

The diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in the elderly should take into account all the characteristics of this group of patients. Further study of possible drug interactions and possible additional effects of vitamin D, and its contribution to comorbidities, is required.

REFERENCES

- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
- Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(4):4–26. (In Russ). doi: 10.14341/osteo12937
- Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):15–20. (In Russ). doi: 10.14341/osteo10038
- Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1357–1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
- Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci.* 2013;4:136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
- Warner M. Cholecalciferol. *Pharmacy Today.* 2020;26(6):16.
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
- Tian XQ, Holick MF. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via β -cyclodextrin complexation. *J Biol Chem.* 1995;270(15):8706–8711. doi: 10.1074/jbc.270.15.8706
- Prabhu AV, Luu W, Li D, et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog Lipid Res.* 2016;(64):138–151. doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003
- Prabhu AV, Luu W, Sharpe LJ, Brown AJ. Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to Vitamin D synthesis. *J Biol Chem.* 2016;291(16):8363–8373. doi: 10.1074/jbc.M115.699546
- Goldray D, Mizrahi-Sasson E, Merdler C, et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(7):589–592. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb01247.x
- Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916–931. doi: 10.1111/bjd.17992
- Gromova OA, Torshin IY. Vitamin D-paradigm shift. Moscow: Torus Press; 2015. 464 p. (In Russ).
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016

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. 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. I.G. Nikitin, L.A. Brutskaia — curation, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; N.A. Gulyaeva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing of the text; A.S. Podkhvatilina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article.

15. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol*. 2020;(10):910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
16. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
17. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):773–786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006
18. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
19. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*. 2003;278(39):38084–38093. doi: 10.1074/jbc.M307028200
20. Roizen JD, Casella A, Lai M, et al. Decreased serum 25-hydroxyvitamin D in aging male mice is associated with reduced hepatic Cyp2r1 abundance. *Endocrinology*. 2018;159(8):3083–3089. doi: 10.1210/en.2017-03028
21. Larner DP, Adams JS, Hewison M. Regulation of renal and extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D, Pike WJ, Bouillon R, et al., editors. *Vitamin D*. 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2018.
22. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review. *Bone Rep*. 2018;(8):255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004
23. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):1985–1992. doi: 10.1002/jbmr.3884
24. Yasuda K, Nishikawa M, Okamoto K, et al. Elucidation of metabolic pathways of 25-hydroxyvitamin D3 mediated by CYP24A1 and CYP3A using Cyp24a1 knockout rats generated by CRISPR/Cas9 system. *J Biol Chem*. 2021;(296):100668. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100668
25. Tuckey RC, Cheng CY, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;(186):4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
26. Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017;22(1):27–41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6
27. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — Addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
28. Wan LY, Zhang YQ, Chen MD, et al. Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor. *Molecules*. 2015;20(4):12389–12399. doi: 10.3390/molecules200712389
29. Pereira F, Barbáchano A, Silva J, et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet*. 2011;20(23):4655–4665. doi: 10.1093/hmg/ddr399
30. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
31. Klingberg E, Oleröd G, Konar J, et al. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort. *Endocrine*. 2015;49(3):800–808. doi: 10.1007/s12020-015-0548-3
32. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase deficiency due to CYP24A1 sequence variants: comparison with other vitamin D — mediated hypercalcemia disorders. *J Endocr Soc*. 2021;5(9):bvab119. doi: 10.1210/jendso/bvab119
33. Liberman UA. Vitamin D-resistant diseases. *J Bone Miner Res*. 2007;22(Suppl. 2):105–107. doi: 10.1359/jbmr.07s210
34. Bergwitz C, Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralization. *Endocr Dev*. 2009;(16):133–156. doi: 10.1159/000223693
35. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: a statement from the third international conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417
36. McCollum EV, Simmonds N, Becker J, et al. Studies on experimental rickets. XXVI. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the “line test” for vitamin d studies. *J Biol Chemistry*. 1925;65(1):97–100.
37. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33(6):992–995. doi: 10.1210/jcem-33-6-992
38. Roth HJ, Zahn I, Alkier R, Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. *Clin Lab*. 2001;47(7-8):357–365.
39. Hollis BW, Napoli JL. Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status. *Clin Chem*. 1985;31(11):1815–1819.
40. Máčková L, Bičíková M. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients*. 2021;13(6):1758. doi: 10.3390/nu13061758
41. Shah I, Petroczi A, Naughton DP. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Cent J*. 2012;6(1):112. doi: 10.1186/1752-153X-6-112
42. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S, et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;(180):105–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003
43. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;(173):117–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002
44. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;72(Suppl. 243):32–40. doi: 10.3109/00365513.2012.681935
45. Carter GD, Jones JC, Shannon J, et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: potential interference from other circulating vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;(164):134–138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018
46. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):64–71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
48. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14(10):e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547

50. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Report on vitamin D and health. London, UK: SACN & Public Health England; 2016.
51. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1407–1415. doi: 10.1007/s00198-008-0814-9
52. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134
53. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494
54. Naeem Z. Vitamin d deficiency—an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010;4(1):V–VI.
55. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1667–1674. doi: 10.1185/03007995.2010.483658
56. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194–208. doi: 10.1177/0884533612467824
57. Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med*. 2018;8(4):139–146. doi: 10.4103/ajm.AJM_20_18
58. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*. 2003;17(4):513–520. doi: 10.1097/00002030-200303070-00006
59. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731
60. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
61. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338–352. doi: 10.1111/liv.12106
62. Karakelides H, Geller JL, Schroeter AL, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1496–1499. doi: 10.1359/jbmr.060608
63. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2122–2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772
64. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, et al. 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet*. 1977;310(8029):105–108. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90118-0
65. Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Guide to osteoporosis. Moscow: BINOM, Laboratoriya znaniy; 2003. 523 p. (In Russ).
66. Belaya ZE, Belova KY, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ). doi: 10.14341/osteo12930
67. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ). doi: 10.14341/probl201662460-84
68. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):234–239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048
69. Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(11):5531–5537. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031
70. Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;(386):896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
71. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;(3):17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13
72. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sci*. 2020;10(5):284. doi: 10.3390/brainsci10050284.
73. Pigarova EA, Pleshchev AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology*. 2015;36(1):62–66. (In Russ).
74. Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, et al. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;(40):309–313. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012
75. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
76. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;(509):235–243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008
77. Porto CM, de Lima Silva V, da Luz JS, et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Failure*. 2018;5(1):63–74. doi: 10.1002/ehf2.12198
78. Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2065–2070. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011
79. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: Potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment. *Nutrients*. 2020;12(10):3189. doi: 10.3390/nu12103189
80. Yang A, Lv Q, Chen F, et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):678–689. doi: 10.1002/jcsm.12545
81. Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84–90. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
82. Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90–101. (In Russ). doi: 10.14341/osteo2017390-101
83. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central And Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483
84. Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. *Endocrine Pract*. 2018;24(12):1099–1102. doi: 10.4158/EP-2018-0415
85. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603–2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney

- Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;76(113):S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188
87. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):531–542. doi: 10.1007/s00774-008-0868-y
88. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):85–102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2
89. Kuang X, Liu C, Guo X, et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(4):3280–3297. doi: 10.1039/c9fo03063h
90. Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3
91. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430–3435. doi: 10.1210/jc.2008-0241
92. Jorde R, Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med Hypotheses.* 2018;(111):61–65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017
93. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019;8(2):R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432
94. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(11):847–858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
95. Manson JA, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
96. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
97. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):194–208. doi: 10.1177/0884533612467824

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *Am J Clin Nutr.* 2016. Vol. 103, N 4. P. 1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2021. Т. 24, № 4. С. 4–26. doi: 10.14341/osteo12937
3. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии.* 2018. Т. 21, № 3. С. 15–20. doi: 10.14341/osteo10038
4. Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A., et al. ESPEN micronutrient guideline // *Clin Nutr.* 2022. Vol. 41, N 6. P. 1357–1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
5. Jäpelt R.B., Jakobsen J. Vitamin D in plants: A review of occurrence, analysis, and biosynthesis // *Front Plant Sci.* 2013. N 4. P. 136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
6. Warner M. Cholecalciferol // *Pharmacy Today.* 2020. Vol. 26, N 6. P. 16.
7. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr.* 2012. Vol. 95, N 6. P. 1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
8. Tian X.Q., Holick M.F. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via β -cyclodextrin complexation // *J Biol Chem.* 1995. Vol. 270, N 15. P. 8706–8711. doi: 10.1074/jbc.270.15.8706
9. Prabhu A.V., Luu W., Li D., et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production // *Prog Lipid Res.* 2016. N 64. P. 138–151. doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003
10. Prabhu A.V., Luu W., Sharpe L.J., Brown A.J. Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to Vitamin D synthesis // *J Biol Chem.* 2016. Vol. 291, N 16. P. 8363–8373. doi: 10.1074/jbc.M115.699546
11. Goldray D., Mizrahi-Sasson E., Merdler C., et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital // *J Am Geriatr Soc.* 1989. Vol. 37, N 7. P. 589–592. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb01247.x
12. Passeron T., Bouillon R., Callender V., et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status // *Br J Dermatol.* 2019. Vol. 181, N 5. P. 916–931. doi: 10.1111/bjd.17992
13. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Москва: Торус Пресс, 2015. 464 с.
14. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem Biol.* 2014. Vol. 21, N 3. P. 319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
15. Bouillon R., Schuit F., Antonio L., Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. N 10. P. 910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
16. Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. N 10. P. 317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
17. Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 29, N 5. P. 773–786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006
18. Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. Vol. 144, Pt A. P. 132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
19. Cheng J.B., Motola D.L., Mangelsdorf D.J., Russell D.W. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 39. P. 38084–38093. doi: 10.1074/jbc.M307028200
20. Roizen J.D., Casella A., Lai M., et al. Decreased serum 25-hydroxyvitamin D in aging male mice is associated with reduced hepatic Cyp2r1 abundance // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159, N 8. P. 3083–3089. doi: 10.1210/en.2017-03028

21. Lerner D.P., Adams J.S., Hewison M. Regulation of renal and extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D., Pike W.J., Bouillon R., et al., editors. *Vitamin D*. 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press, 2017.
22. Bikle D.D., Patzek S., Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review // *Bone Rep*. 2018. N 8. P. 255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004
23. Bouillon R., Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas // *J Bone Miner Res*. 2019. Vol. 34, N 11. P. 1985–1992. doi: 10.1002/jbmr.3884
24. Yasuda K., Nishikawa M., Okamoto K., et al. Elucidation of metabolic pathways of 25-hydroxyvitamin D₃ mediated by CYP24A1 and CYP3A using Cyp24a1 knockout rats generated by CRISPR/Cas9 system // *J Biol Chem*. 2021. N 296. P. 100668. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100668
25. Tuckey R.C., Cheng C.Y., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019. N 186. P. 4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
26. Caprio M., Infante M., Calanchini M., et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects // *Eat Weight Disord*. 2017. Vol. 22, N 1. P. 27–41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6
27. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — Addressing the skin as source and target // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, N 4. P. 234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
28. Wan L.Y., Zhang Y.Q., Chen M.D., et al. Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor // *Molecules* 2015. Vol. 20, N 4. P. 12389–12399. doi: 10.3390/molecules200712389
29. Pereira F., Barbáchano A., Silva J., et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells // *Hum Mol Genet*. 2011. Vol. 20, N 23. P. 4655–4665. doi: 10.1093/hmg/ddr399
30. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D // *Rev Endocr Metab Disord*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
31. Klingberg E., Oleröd G., Konar J., et al. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort // *Endocrine*. 2015. Vol. 49, N 3. P. 800–808. doi: 10.1007/s12020-015-0548-3
32. Azer S.M., Vaughan L.E., Tebben P.J., Sas D.J. 24-Hydroxylase deficiency due to CYP24A1 sequence variants: comparison with other vitamin D — mediated hypercalcemia disorders // *J Endocr Soc*. 2021. Vol. 5, N 9. P. bvab119. doi: 10.1210/jendso/bvab119
33. Liberman U.A. Vitamin D-resistant diseases // *J Bone Miner Res*. 2007. Vol. 22, Suppl. 2. P. 105–107. doi: 10.1359/jbmr.07s210
34. Bergwitz C., Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation // *Endocr Dev*. 2009. N 16. P. 133–156. doi: 10.1159/000223693
35. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., et al. Controversies in vitamin D: a statement from the third international conference // *JBM Plus*. 2020. Vol. 4, N 12. P. e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417
36. McCollum E.V., Simmonds N., Becker J., et al. Studies on experimental rickets. XXVI. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the “line test” for vitamin D studies // *J Biol Chemistry*. 1925. Vol. 65, N 1. P. 97–100.
37. Haddad J.G., Chyu K.J. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol // *J Clin Endocrinol Metab*. 1971. Vol. 33, N 6. P. 992–995. doi: 10.1210/jcem-33-6-992
38. Roth H.J., Zahn I., Alkier R., Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol // *Clin Lab*. 2001. Vol. 47, N 7-8. P. 357–365.
39. Hollis B.W., Napoli J.L. Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status // *Clin Chem*. 1985. Vol. 31, N 11. P. 1815–1819.
40. Máčová L., Bičíková M. Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 1758. doi: 10.3390/nu13061758
41. Shah I., Petroczi A., Naughton D.P. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry // *Chem Cent J*. 2012. Vol. 6, N 1. P. 112. doi: 10.1186/1752-153X-6-112
42. Shah I., Akhtar M.K., Hisaindee S., et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018. N 180. P. 105–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003
43. Binkley N., Dawson-Hughes B., Durazo-Arvizu R., et al. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017. N 173. P. 117–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002
44. Sempos C.T., Vesper H.W., Phinney K.W., et al. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization // *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012. Vol. 72, Suppl. 243. P. 32–40. doi: 10.3109/00365513.2012.681935
45. Carter G.D., Jones J.C., Shannon J., et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: potential interference from other circulating vitamin D metabolites // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016. N 164. P. 134–138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018
46. Duncan A., Talwar D., McMillan D.C., et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements // *Am J Clin Nutr*. 2012. Vol. 95, N 1. P. 64–71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812
47. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, N 1. P. 53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
48. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D // *EFSA J*. 2016. Vol. 14, N 10. P. e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
50. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Report on vitamin D and health. London, UK: SACN & Public Health England, 2016.
51. Bacon C.J., Gamble G.D., Horne A.M., et al. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly // *Osteoporos Int*. 2009. Vol. 20, N 8. P. 1407–1415. doi: 10.1007/s00198-008-0814-9
52. MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃ // *J Clin Invest*. 1985. Vol. 76, N 4. P. 1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134
53. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health // *Dermatoendocrinol*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 51–108. doi: 10.4161/derm.24494
54. Naeem Z. Vitamin d deficiency—an ignored epidemic // *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010. Vol. 4, N 1. P. V–VI.

55. Czernichow S., Fan T., Nocea G., Sen S.S. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France // *Curr Med Res Opin.* 2010. Vol. 26, N 7. P. 1667–1674. doi: 10.1185/03007995.2010.483658
56. Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature // *Nutr Clin Pract.* 2013. Vol. 28, N 2. P. 194–208. doi: 10.1177/0884533612467824
57. Kweder H., Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status // *Avicenna J Med.* 2018. Vol. 8, N 4. P. 139–146. doi: 10.4103/ajm.AJM_20_18
58. Cozzolino M., Vidal M., Arcidiacono M.V., et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D // *AIDS.* 2003. Vol. 17, N 4. P. 513–520. doi: 10.1097/00002030-200303070-00006
59. Gröber U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 158–166. doi: 10.4161/derm.20731
60. Sizar O., Khare S., Goyal A., Givler A. Vitamin D deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
61. Stokes C.S., Volmer D.A., Grünhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease // *Liver Int.* 2013. Vol. 33, N 3. P. 338–352. doi: 10.1111/liv.12106
62. Karakelides H., Geller J.L., Schroeter A.L., et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase // *J Bone Miner Res.* 2006. Vol. 21, N 9. P. 1496–1499. doi: 10.1359/jbmr.060608
63. Grey A., Lucas J., Horne A., et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90, N 4. P. 2122–2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772
64. Schmidt-Gayk H., Grawunder C., Tschöpe W., et al. 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome // *Lancet.* 1977. Vol. 310, N 8029. P. 105–108. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90118-0
65. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
66. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo12930
67. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84
68. Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J., et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study // *J Am Geriatr Soc.* 2007. Vol. 55, N 2. P. 234–239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048
69. Ling Y., Xu F., Xia X., et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis // *Clin Nutr.* 2021. Vol. 40, N 11. P. 5531–5537. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031
70. Kalia L., Lang A. Parkinson's disease // *Lancet.* 2015. N 386. P. 896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
71. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., et al. Parkinson disease // *Nat Rev Dis Primers.* 2017. N 3. P. 17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13
72. Hribar C.A., Cobbald P.H., Church F.C. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, N 5. P. 284. doi: 10.3390/brainsci10050284
73. Пигарова Е.А., Плещеев А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // *Иммунология.* 2015. Т. 36, № 1. С. 62–66.
74. Kuwabara A., Tsugawa N., Ao M., et al. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: a prospective 1-year cohort study // *Clin Nutr ESPEN.* 2020. N 40. P. 309–313. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012
75. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity // *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, N 10. P. 1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
76. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T., et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis // *Clin Chim Acta.* 2020. N 509. P. 235–243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008
77. Porto C.M., De Lima Silva V., da Luz J.S., et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly // *ESC Heart Failure.* 2018. Vol. 5, N 1. P. 63–74. doi: 10.1002/ehf2.12198
78. Alavi N.M., Khademalhosseini S., Vakili Z., Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: a randomized clinical trial // *Clin Nutr.* 2019. Vol. 38, N 5. P. 2065–2070. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011
79. Uchitomi R., Oyabu M., Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: Potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 10. P. 3189. doi: 10.3390/nu12103189
80. Yang A., Lv Q., Chen F., et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020. Vol. 11, N 3. P. 678–689. doi: 10.1002/jcsm.12545
81. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21, № 4. С. 84–90. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
82. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2017. Т. 20, № 3. С. 90–101. doi: 10.14341/osteo2017390-101
83. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central And Eastern European Expert Consensus Statement // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N 7. P. 1483. doi: 10.3390/nu14071483
84. Binkley N.C., Wiebe D.A. It's time to stop prescribing ergocalciferol // *Endocrine Pract.* 2018. Vol. 24, N 12. P. 1099–1102. doi: 10.4158/EP-2018-0415
85. Chevalley T., Brandi M.L., Cashman K.D., et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group // *Aging Clin Exp Res.* 2022. Vol. 34, N 11. P. 2603–2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int Suppl.* 2009. Vol. 76, N 113. P. S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188
87. O'Donnell S., Moher D., Thomas K., et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls // *J Bone Miner Metab.* 2008. Vol. 26, N 6. P. 531–542. doi: 10.1007/s00774-008-0868-y

88. Nuti R., Brandi M.L., Checchia G., et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures // *Intern Emerg Med*. 2019. Vol. 14, N 1. P. 85–102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2
89. Kuang X., Liu C., Guo X., et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Food Funct*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 3280–3297. doi: 10.1039/c9fo03063h
90. Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries // *Eur J Clin Nutr*. 2020. Vol. 74, N 11. P. 1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3
91. Ish-Shalom S., Segal E., Salganik T., et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. Vol. 93, N 9. P. 3430–3435. doi: 10.1210/jc.2008-0241
92. Jorde R., Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D // *Med Hypotheses*. 2018. N 111. P. 61–65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017
93. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // *Endocr Connect*. 2019. Vol. 8, N 2. P. R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432
94. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6, N 11. P. 847–858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
95. Manson J.A., Cook N.R., Lee I.M., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 1. P. 33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
96. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
97. Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., Hamilton-Reeves J.M. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature // *Nutr Clin Pract*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 194–208. doi: 10.1177/0884533612467824

AUTHORS' INFO

* **Anastasiya S. Podkhvatilina**, MD;
address: 3, Ivankovskoe highway, 125367, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>;
eLibrary SPIN: 2818-8561; e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Ludmila A. Brutsкая, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5192-6212>;
eLibrary SPIN: 1654-0859; e-mail: ludmila3to@mail.ru

Nadezhda A. Gultiaeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-0077>;
eLibrary SPIN: 4311-8989; e-mail: primlrc@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Подхватилина Анастасия Сергеевна**;
адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>;
eLibrary SPIN: 2818-8561; e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Бруцкая Людмила Алексеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5192-6212>;
eLibrary SPIN: 1654-0859; e-mail: ludmila3to@mail.ru

Гультяева Надежда Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-0077>;
eLibrary SPIN: 4311-8989; e-mail: primlrc@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку