

FEDERAL RESEARCH AND CLINICAL CENTER  
OF INTENSIVE CARE MEDICINE AND REHABILITOLGY

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



-R-S-P-E-N-

# Клиническое питание и метаболизм

Том 4 · Выпуск 1

# Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 · Issue 1

2023



ECO • VECTOR

<http://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](mailto:info@eco-vector.com)

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

## РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (968) 545 78 20

E-mail: [adv2@eco-vector.com](mailto:adv2@eco-vector.com)

## РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

E-mail: [cnm@eco-vector.com](mailto: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](http://www.journals.eco-vector.com)
- [www.akc.ru](http://www.akc.ru)
- [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

## OPEN ACCESS

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

## ИНДЕКСАЦИЯ

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

## ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *Е.П. Врублевская*

Корректор: *Е.П. Врублевская*

Верстка: *Е.А. Трухтанова*

Сдано в набор 15.05.2023.

Подписано в печать 25.05.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 6,75. Усл. печ. л. 6,3. Уч.-изд. л. 3,7.

Цена свободная.

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

# Клиническое питание и метаболизм

Том 4 | Выпуск 1 | 2023

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, к.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

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

ORCID: 0000-0002-8018-3366

Обухова О.А., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0197-7721

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

ORCID: 0000-0002-8121-4160

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

ORCID: 0000-0002-0460-5440

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

ORCID: 0000-0001-9262-9233

Цветков Д.С., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1905-8627

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

ORCID: 0000-0002-7460-9519

## Редакционный совет

Александрович Ю.С., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0002-2131-4813

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

ORCID: 0000-0001-9964-5199

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

ORCID: 0000-0003-4462-1530

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

ORCID: 0000-0003-1582-4152

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

ORCID: 0000-0002-5930-0118

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

ORCID: 0000-0003-0798-1625

Лейдерман И.Н., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0001-8519-7145

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

ORCID: 0000-0001-5996-825X

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 несёт 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», 2023

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](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## ADVERTISE

### Adv. department

Phone: +7 (968) 545 78 20  
E-mail: [adv2@eco-vector.com](mailto:adv2@eco-vector.com)

## EDITORIAL OFFICE

### Executive editor

Elena A. Philippova  
E-mail: [cnm@eco-vector.com](mailto: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](http://www.journals.eco-vector.com)

## PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory  
for all published articles

## INDEXATION

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

## TYPESET

complete in Eco-Vector  
Copyeditor: *E.P. Vrublevskeya*  
Proofreader: *E.P. Vrublevskeya*  
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

# Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 | Issue 1 | 2023

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, Cand. 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

---

## ПРОТОКОЛЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Л.Я. Вольф, О.А. Обухова, Н.М. Езофаров, М.Г. Колесниченко, Ю.В. Кириллов, С.С. Повага, Н.А. Беляева, Е.В. Гордеева, Ю.В. Перминов, А.А. Скороход, А.О. Нефёдов, Д.Н. Новицкий*

Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком лёгкого: проект российского проспективного многоцентрового сравнительного исследования ..... 5

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*М.С. Каночкина, И.А. Фоменко, И.М. Чернуха, Н.Г. Машенцева*

Методы селекции пробиотических микроорганизмов с высокими адгезивными свойствами ..... 19

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*К.Ю. Крылов, С.В. Свиридов, И.В. Веденина, Р.С. Ягубян*

Выбор смеси для энтерального питания у пациентов в остром периоде тяжёлого состояния с повреждением головного мозга в отделении нейрореанимации ..... 29

## ЛЕКЦИИ

*Ю.В. Ерпулёва*

Полуэлементные смеси и их роль в питании оперированных детей ..... 38

## ИНТЕРВЬЮ

*С.В. Свиридов*

Интервью с Тамарой Сергеевной Поповой ..... 42

# CONTENTS

---

## CLINICAL TRIALS PROTOCOL

*Larisa Ya. Volf, Olga A. Obukhova, Nail M. Egofarov, Mariya G. Kolesnichenko, Yuriy V. Kirillov, Svetlana S. Povaga, Natal'ya A. Belyaeva, Ekaterina V. Gordeeva, Yuriy V. Perminov, Andrej A. Skorokhod, Andrej O. Nefedov, Dmitrij N. Novitsky*

The impact of perioperative high-protein oral nutrition supplements on postoperative outcomes in primary lung cancer: the protocol of russian prospective, randomised, multicenter study ..... 5

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

*Marya S. Kanochkina, Ivan A. Fomenko, Irina M. Chernukha, Natalia G. Mashentseva*

Selection methods for probiotic microorganisms with high adhesive properties ..... 19

## REVIEWS

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

The choice of enteral formula in patients in the acute period of critical ill with brain damage in the neurocritical care unit ..... 29

## LECTURES

*Julia V. Erpuleva*

Semielemental mixtures and their role in the nutrition of operated children. .... 38

## INTERVIEWS

*Sergey V. Sviridov*

Interview with Tamara Sergeevna Popova ..... 42

## Поздравляем с юбилеем Дмитрия Борисовича Никитюка



Глубокоуважаемый Дмитрий Борисович!

Редакционная коллегия журнала «Клиническое питание и метаболизм» поздравляет Вас с юбилеем и желает крепкого здоровья, семейного благополучия, реализации всех идей и сокровенных планов, задуманных Вами.

Развитие клинического питания в нашей стране происходит поступательно, определяя его значимость в лечении многочисленных хронических и острых заболеваний, на этапах реализации многочисленных реабилитационных программ в неврологии, хирургии, у пациентов после COVID-19, при лечении людей с ожирением и кахексией. Большое значение для клиницистов имеет фундамент исследований в медицине, на который можно опереться врачам различных специальностей в рутинной клинической практике. Именно такая база создана и раз-

вивается непосредственно в возглавляемом Вами ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», разработки которого составляют основу многочисленных лечебных подходов, реализующихся в клиниках нашей страны. Ваш личный вклад в развитие отечественной медицины бесценен, благодаря таланту учёного и исследователя, организатора и руководителя, спокойного и уравновешенного человека с огромным обаянием и жизнелюбием.

Здоровья Вам и долгих лет творчества на благо России!

*Редакционная коллегия журнала «Клиническое питание и метаболизм»*

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr139225>

# Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком лёгкого: проект российского проспективного многоцентрового сравнительного исследования

Л.Я. Вольф<sup>1</sup>, О.А. Обухова<sup>2</sup>, Н.М. Егофаров<sup>1</sup>, М.Г. Колесниченко<sup>3, 4</sup>, Ю.В. Кириллов<sup>3, 4</sup>, С.С. Повага<sup>5</sup>, Н.А. Беляева<sup>6</sup>, Е.В. Гордеева<sup>7</sup>, Ю.В. Перминов<sup>8</sup>, А.А. Скороход<sup>8</sup>, А.О. Нефёдов<sup>8</sup>, Д.Н. Новицкий<sup>9</sup>

<sup>1</sup> ООО «Нутриция», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Медицинский центр „Веракс-Мед“», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Смоленск, Российская Федерация

<sup>6</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск, Российская Федерация

<sup>7</sup> Московский многопрофильный центр паллиативной помощи, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup> Клинический онкологический диспансер, Омск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Нутритивная поддержка, в частности сипинг, является неотъемлемой частью противоопухолевого лечения, в том числе при проведении оперативного лечения немелкоклеточного рака лёгких. Существующие доказательства эффективности нутритивной поддержки у этой когорты больных ограничены. Мы предполагаем, что периоперационное назначение сбалансированной полимерной гиперкалорической высокобелковой энтеральной питательной смеси методом сипинга в качестве дополнительного питания может оказать положительное влияние на результаты хирургического лечения.

**Цели исследования:** 1) оценка влияния периоперационной нутритивной поддержки высокобелковыми смесями на риск развития послеоперационных осложнений, послеоперационное восстановление дыхательных функций, нутритивный статус и качество жизни больных раком лёгких; 2) выявление возможных побочных эффектов и осложнений при применении высокобелкового высокоэнергетического сипинга у больных немелкоклеточным раком лёгких.

**Материалы и методы.** Планируется проведение российского многоцентрового сравнительного малоинтервенционного исследования влияния периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения первичного рака лёгкого с параллельными группами, рандомизация 1:1. В исследование будет включено 114 больных с впервые выявленным немелкоклеточным раком лёгких, которым планируется проведение оперативного вмешательства. Предполагается проведение нутритивной поддержки в периоперационном периоде в течение 14 дней до хирургического вмешательства и в течение 14 дней после него.

**Заключение.** Настоящее исследование может стать одним из первых доказательных исследований, подтверждающих эффективность периоперационной нутритивной поддержки высокобелковыми смесями у больных немелкоклеточным раком лёгких и позволит продолжить изучение стратегии проведения нутритивной поддержки у этой категории больных.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгких; нутритивная поддержка; хирургическое лечение; сипинг.

## Как цитировать

Вольф Л.Я., Обухова О.А., Егофаров Н.М., Колесниченко М.Г., Кириллов Ю.В., Повага С.С., Беляева Н.А., Гордеева Е.В., Перминов Ю.В., Скороход А.А., Нефёдов А.О., Новицкий Д.Н. Влияние периоперационной высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные результаты лечения больных первичным раком лёгкого: проект российского проспективного многоцентрового сравнительного исследования // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr139225>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr139225>

# The impact of perioperative high-protein oral nutrition supplements on postoperative outcomes in primary lung cancer: the protocol of russian prospective, randomised, multicenter study

Larisa Ya. Volf<sup>1</sup>, Olga A. Obukhova<sup>2</sup>, Nail M. Egofarov<sup>1</sup>, Mariya G. Kolesnichenko<sup>3, 4</sup>, Yuriy V. Kirillov<sup>3, 4</sup>, Svetlana S. Povaga<sup>5</sup>, Natal'ya A. Belyaeva<sup>6</sup>, Ekaterina V. Gordeeva<sup>7</sup>, Yuriy V. Perminov<sup>8</sup>, Andrej A. Skorokhod<sup>8</sup>, Andrej O. Nefedov<sup>8</sup>, Dmitrij N. Novitsky<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Nutricia LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Medical Center "Verax-Med" LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Smolensk Regional Clinical Oncology Dispensary, Smolensk, Russian Federation

<sup>6</sup> Clinical hospital "RZD-Medicine", Smolensk, Russian Federation

<sup>7</sup> Moscow Multidisciplinary Center for Palliative Care, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Nutritional support, including oral nutrition supplements, is an integral part of anticancer treatment, including during surgical treatment of non-small cell lung cancer. Existing evidence for the effectiveness of nutritional support in this cohort of patients is limited. We suggest that the perioperative administration of a balanced polymeric hypercaloric high-protein enteral nutritional formula by sipping as an additional nutrition can have a positive effect on the results of surgical treatment.

**AIMS:** 1) to assess the impact of perioperative nutritional support with high-protein oral nutrition supplements on the risk of postoperative complications, postoperative recovery of respiratory functions, nutritional status and quality of life in patients with primary lung cancer; 2) identification of possible side effects and complications when using high-protein high-energy oral nutrition supplements in patients with non-small cell lung cancer.

**MATERIALS AND METHODS:** Russian prospective, randomised, multicenter low-intervention study of perioperative effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes in the treatment of primary lung cancer with parallel groups, 1:1 randomization. The study will include 114 patients with primary non-small cell lung cancer who are scheduled for surgery. It is expected to provide nutritional support in the perioperative period for 14 days before surgery and for 14 days after it.

**CONCLUSION:** The present study may become one of the first evidence-based studies confirming the effectiveness of perioperative nutritional support with high-protein mixtures in patients with non-small cell lung cancer and will allow further study of the strategy of nutritional support in this category of patients.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; nutritional support; surgical treatment; sipping.

## To cite this article

Volf LYa, Obukhova OA, Egofarov NM, Kolesnichenko MG, Kirillov YuV, Povaga SS, Belyaeva NA, Gordeeva EV, Perminov YuV, Skorokhod AA, Nefedov AO, Novitsky DN. The impact of perioperative high-protein oral nutrition supplements on postoperative outcomes in primary lung cancer: the protocol of russian prospective, randomised, multicenter study. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr139225>

Received: 27.01.2023

Accepted: 24.03.2023

Published: 19.04.2023



## ОБОСНОВАНИЕ

Рак лёгкого — одно из наиболее распространённых онкологических заболеваний как в России, так и во всём мире [1, 2].

Хирургический метод является основным методом противоопухолевого лечения больных раком лёгкого [2, 3]. Респираторная дисфункция в послеоперационном периоде часто ведёт к инфекционным осложнениям со стороны лёгких и развитию гипоксемии. Кроме того, в послеоперационном периоде наблюдается снижение показателей нутритивного статуса и иммунитета, что может негативно влиять на прогноз и качество жизни пациентов, приводя к более высокой смертности [4, 5].

Статистика показывает, что большинство онкологических пациентов страдает от нутритивной недостаточности. До 60% больных раком лёгкого сталкиваются со снижением массы тела (МТ) [6, 7].

Проблеме саркопении у онкологических пациентов в последнее время уделяется особое внимание. По данным метаанализа 13 исследований, распространённость саркопении у больных немелкоклеточным раком лёгких (НМРЛ) составляет порядка 43% и является независимым предиктором худшей общей выживаемости пациентов [8].

В то же время противоопухолевое лечение, в частности, оперативное, оказывает значительное влияние на организм больного, усиливая процессы катаболизма и тем самым увеличивая потребность пациента в белке и энергии [9–12].

Оперативное лечение больных раком лёгкого может негативно сказываться на физиологических функциях организма, усугубляя нутритивную недостаточность [13]. В клинических рекомендациях по нутритивной поддержке Американской ассоциации парентерального и энтерального питания (The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) и Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) подчёркивается важность проведения нутритивной поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно проходящих оперативное лечение [14, 15].

В последние годы появляется всё больше исследований по применению нутритивной поддержки у онкологических пациентов. Эти работы показали, что адекватный нутритивный статус способствует снижению частоты осложнений и улучшению показателей выживаемости, а нутритивная поддержка влияет на поддержание стабильной функции дыхательных мышц [16].

Известно, что более половины госпитализированных пациентов с недостаточностью питания не обеспечивают себя адекватным количеством белка [17]. В послеоперационном периоде тенденция сохраняется, и только 50% больных к 5–6-м послеоперационным суткам обеспечивают себя достаточным количеством энергии и протеина [18]. При этом консультирование

больных по вопросам достижения целевых значений белка в рационе питания и необходимой калорийности, как правило, неэффективно: пациенты не могут решить поставленных перед ними задач, доля белка в диете и её энергетическая ценность после консультаций увеличиваются незначительно [19]. Причиной этого в предоперационном периоде является синдром анорексии-кахексии, обусловленный как паранеопластическим влиянием опухоли, так и последствиями лекарственного противоопухолевого лечения, сопровождающегося хемосенсорными нарушениями [20]. Извращение вкуса и неприятие, например, мясных продуктов, требует их адекватной замены, в том числе назначения высокобелковых питательных смесей. В данной ситуации исследуемый продукт (ИП), «Нутридринк компакт протеин», имеет ряд преимуществ. Во-первых, имеющиеся на сегодняшний день варианты вкусов этой смеси были специально разработаны для онкологических больных и прошли успешное тестирование в профильных фокус-группах. Показано, что вкусы с сенсорными компонентами (согревающий, охлаждающий и нейтральный) увеличивают приверженность пациентов к сипингу, позволяя добиваться целевых значений обеспечения питательными веществами [21]. Во-вторых, особенностью указанной смеси является высокая концентрация белка и энергии, что даёт возможность восполнять дефицит нутриентов, назначая относительно небольшое количество напитка (табл.). Подобный подход в назначении сипинга повышает комплаентность больных к нутритивной поддержке и приводит к достижению желаемых результатов.

В раннем послеоперационном периоде ведущую роль играет преобладание катаболических процессов над анаболическими. Болевой синдром, гиподинамия и психологический дистресс усугубляют ситуацию [22] и способствуют развитию различного рода осложнений, в том числе респираторной дисфункции [5].

Проведение ранней нутритивной поддержки оказывает положительный эффект на функцию слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), улучшает всасывание питательных веществ, оптимизируя состояние питания и иммунной системы [23]. S.O. Кауа и соавт. показали положительное влияние нутритивной поддержки на снижение частоты лёгочных осложнений и продолжительности дренирования плевральной полости после анатомической резекции лёгкого у больных НМРЛ [24]. Согласно результатам исследования, у больных, не имевших исходно нутритивной недостаточности, в раннем послеоперационном периоде наблюдается значительное ухудшение нутритивного статуса. В частности, отмечается снижение уровня сывороточного альбумина на 26 г/л. Нормальная концентрация альбумина (выше 35 г/л) в послеоперационном периоде коррелировала с уровнем альбумина выше 45 г/л в предоперационном периоде. По мнению авторов, предоперационная нутритивная поддержка может быть рекомендована всем пациентам, у которых исходная

**Таблица.** Состав исследуемого продукта «Нутридринк компакт протеин»

**Table.** The test product “Nutridrink Compact Protein” composition

Параметр	Пищевая ценность на 100 мл (охлаждающий фруктово-ягодный / нейтральный вкус)
Энергетическая ценность	245 ккал
Белки	14,60 г
Жиры	9,60 г
в том числе насыщенные жиры	0,86 г
Углеводы	25,30 г
в том числе сахара	13,70 г
Лактоза	<0,35 г
Пищевые волокна	Нет
<b>Витамины</b>	
Витамин А	288,00 мкг - RE
Витамин D <sub>3</sub>	2,08 мкг
Витамин Е	4,90 мг
Витамин К	18,90 мкг
Тиамин (Витамин В <sub>1</sub> )	0,52 мг
Рибофлавин (Витамин В <sub>2</sub> )	0,56 мг
Ниацин (никотинамид, Витамин В <sub>3</sub> )	0,70 мг - NE
Пантотеновая кислота (Витамин В <sub>5</sub> )	1,53 мг
Витамин В <sub>6</sub>	0,61 мг
Фолиевая кислота (Витамин В <sub>9</sub> )	80,90 мкг
Витамин В <sub>12</sub>	0,90 мкг
Биотин	10,10 мкг
Витамин С	30,70 мг
<b>Минералы и микроэлементы</b>	
Натрий (Na)	40,00 мг
Калий (K)	97,60 мг
Хлориды (Cl <sup>-</sup> )	60,00 мг
Кальций (Ca)	350,00 мг
Фосфор (P)	282,00 мг
Магний (Mg)	54,00 мг
Железо (Fe)	2,19 мг
Цинк (Zn)	2,58 мг
Медь (Cu)	0,35 мг
Марганец (Mn)	0,64 мг
Фториды (F <sup>-</sup> )	0,20 мг
Молибден (Mo)	21,50 мкг
Селен (Se)	15,40 мкг
Хром (Cr)	13,00 мкг
Йод (I)	49,00 мкг
<b>Другие</b>	
Холин	99,40 мг
Осмолярность	570 мОсм/л

концентрация альбумина составляет менее 45 г/л. Такая подготовка позволяет сохранить нутритивный статус в раннем послеоперационном периоде, что способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и сокращению длительности госпитализации.

В свою очередь, J. Yang и соавт. обнаружили, что нутритивная поддержка в раннем послеоперационном периоде у больных НМРЛ оказывает положительное влияние на восстановление функции дыхания, уменьшает частоту связанных с этим осложнений, уровень летальности, улучшает качество жизни и значительно снижает стоимость лечения [5].

Важный аспект — белковая и энергетическая составляющие дополнительного питания. По данным рандомизированных клинических исследований, обогащение пищевого рациона на 36–37 г белка и 500–700 ккал в сутки оказывает положительное влияние на результаты лечения [25–28].

Кроме того, играет роль продолжительность нутритивной поддержки. Показано, что дополнительное питание улучшает результаты хирургического лечения рака лёгких, если проводится в течение 10–14 дней [5, 24, 25], и не оказывает заметного влияния на результаты лечения, если его продолжительность составляет менее 10 дней [29, 30]. Таким образом, оптимальный срок нутритивной поддержки составляет 28 дней — 14 дней до и 14 дней после проведения оперативного вмешательства.

В данном исследовании планируется изучение влияния периоперационной (пред- и послеоперационной) нутритивной поддержки на восстановление дыхательных функций и частоту развития послеоперационных осложнений у больных первичным раком лёгкого.

Для организации набора пациентов, учёта параметров скрининга и сбора данных исследования планируется создание временной группы врачей-исследователей, а также сетевой базы данных на основе цифровой технологии управления исследованиями «Энроллми.ру» (участник проекта «Сколково»).

Организатор исследования: ООО «Нутриция» (ОГРН 1025001816256).

**Цели исследования:** 1) оценка влияния периоперационной нутритивной поддержки высокобелковыми смесями на риск развития послеоперационных осложнений, послеоперационное восстановление дыхательных функций, нутритивный статус и качество жизни больных раком лёгкого; 2) выявление возможных побочных эффектов и осложнений при применении высокобелкового высокоэнергетического сипинга у больных НМРЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Гипотеза

Нутритивная поддержка смесями с высоким содержанием белка позволяет улучшить нутритивный статус,

послеоперационное восстановление дыхательных функций, снизить риск развития послеоперационных осложнений, сократить сроки госпитализации и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

### Утверждение стандартного протокола, регистрация и согласие пациента

Исследование будет проводиться в соответствии с передовой клинической практикой и этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года и её более поздних поправках. Протокол исследования был одобрен и зарегистрирован независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (10.06.2022; протокол № 10). Информированное согласие будет получено от каждого пациента, включённого в исследование. В любое время пациенты имеют право отозвать своё согласие без изменения своего текущего или предстоящего лечения. Ход исследования будет доведён до сведения врачей общей практики.

### Дизайн исследования

Российское проспективное открытое сравнительное в двух группах мультицентровое исследование (рис.).

Место проведения — Российская Федерация.

Планируется проведение многоцентрового рандомизированного (1:1) открытого контролируемого клинического исследования с параллельными группами. При включении пациенты будут распределены по группам с использованием компьютерного и централизованного

рандомизированного списка. Распределение будет достигнуто с помощью веб-рандомизации.

### Критерии включения в исследование

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 69 лет включительно.
- Наличие морфологической верификации НМРЛ без отдалённых метастазов.
- Планирование оперативного лечения по поводу первичного рака лёгкого с проведением анатомической резекции лёгкого (лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомия).
- Риск развития нутритивной недостаточности ( $\geq 3$  балла по шкале NRS-2002).
- Отсутствие в анамнезе применения нутритивной поддержки.
- Оценка по шкале состояния и производительности, разработанной Восточной кооперативной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–2.
- Ожидаемая продолжительность жизни более 3 мес.
- Отсутствие серьёзных заболеваний ЖКТ, нарушений функций печени, почек, системных заболеваний крови и метаболических нарушений на момент включения в исследование.
- Отсутствие тяжёлых неконтролируемых сопутствующих хронических заболеваний и острых заболеваний (в том числе инфекционных).
- Наличие подписанного информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

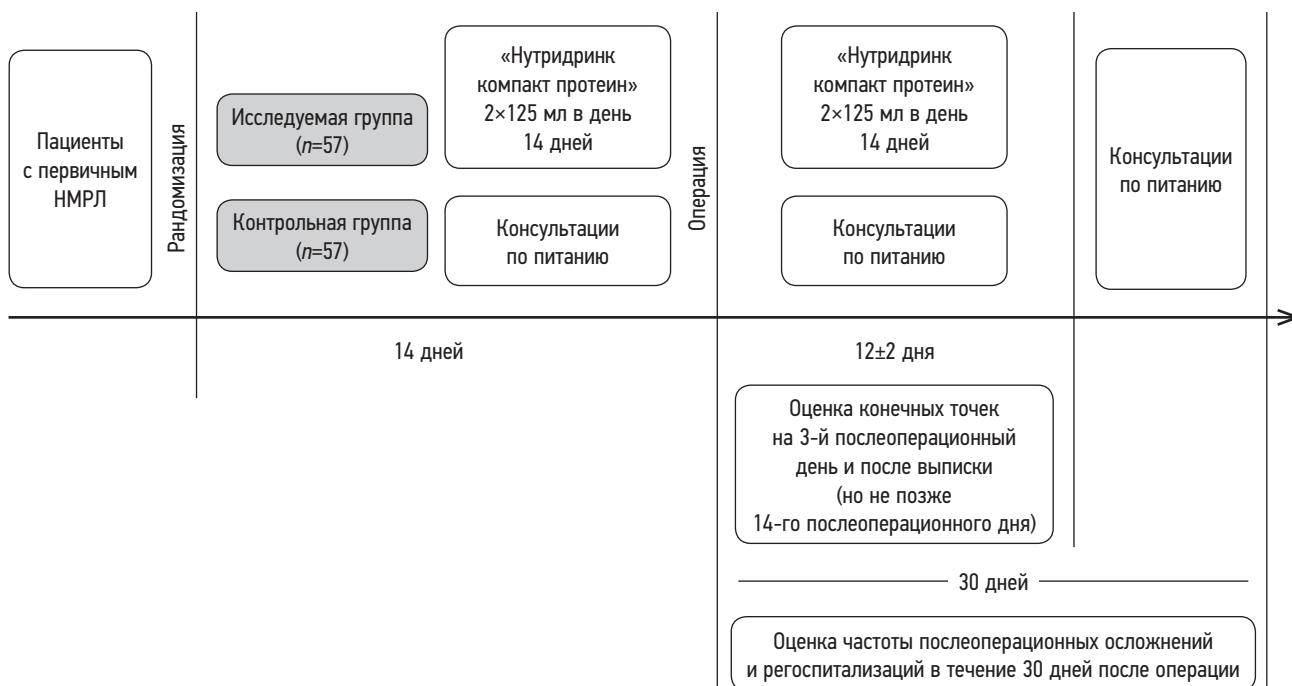


Рис. 1. Схематический график исследования. НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгких.

Fig. 1. Schematic plot of the study. НМРЛ — non-small cell lung cancer.

## Критерии не включения / исключения

- Терминальное состояние больного, ECOG 3–4.
- Состояние рефрактерной кахексии.
- Кровотечение, серьёзные травмы или переливания крови в предыдущие 6 мес.
- Распад / абсцесс в области опухолевого поражения.
- Наличие одновременного опухолевого процесса другой локализации, метастатического поражения лёгких.
- Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.
- Беременность или кормление грудью.
- Аллергия к любому из компонентов «Нутридринк компакт протеин» или его непереносимость, галактоземия, аллергия к белкам коровьего молока.
- Наличие противопоказаний к применению энтерального питания.
- Участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней.
- Любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые по мнению врача могут препятствовать участию пациента в исследовании.

## Критерии исключения: основания для прекращения исследования у пациента

- Ухудшение состояния пациента, требующее его перевода на зондовое или парентеральное питание.
- Перевод пациента в другой стационар.
- Осложнения, которые могли быть вызваны ИП: диарея, тошнота, рвота, аллергия и др.
- Выбывание по причине, связанной с безопасностью: если причиной исключения пациента из исследования являются нежелательные явления или патологическое отклонение в результате лабораторного анализа, это конкретное явление или анализ следует указать в отчёте о нежелательных явлениях. Если пациент выбывает из исследования по причине нежелательных явлений, исследователь должен дать подробное объяснение причин исключения пациента.
- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании и отзыв информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. При этом исключение пациента из исследования не должно влиять на характер проводимой ему терапии.
- Тяжёлые хирургические или терапевтические осложнения, возникшие в 1–3-е сутки после проведения оперативного лечения: массивная кровопотеря, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии.
- Смерть пациента.

## Методы исследования

Будут собраны демографические и клинические данные, включая локализацию опухоли, гистологию, стадию, а также запланированное противоопухолевое лечение.

Помимо этого планируется проведение следующих исследований.

### Антропометрические измерения

По стандартным методикам будут измерены МТ (с точностью до 0,1 кг) и рост (с точностью до 0,5 см), рассчитан индекс массы тела (ИМТ) как отношение МТ (кг) к квадрату роста ( $m^2$ ) и непреднамеренная потеря МТ за последние 3 мес.

### Скрининг недостаточности питания

Во время скринингового визита будет проводиться оценка нутритивного риска с использованием шкалы Nutritional Risk Screening–2002 (NRS–2002) [31].

### Оценка функционального состояния

Функциональное состояние пациента будет оцениваться с использованием шкалы состояния и производительности ECOG на основании способности больного заботиться о себе, его повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.) [32].

### Прогнозирование хирургических рисков

Хирургические риски будут оцениваться при помощи прогностического нутриционного индекса (Prognostic nutritional index, PNI), который рассчитывается на основании концентрации сывороточного альбумина и абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ) периферической крови [33].

### Качество жизни

На исходном уровне и в конце исследования качество жизни будет фиксироваться при помощи основного опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака Quality of Life Questionnaire Core–30 (EORTC QLQ–C30, «Опросник качества жизни») [34].

## Оценка физической толерантности и функционального состояния

Физическая толерантность и функциональное состояние больного будут оцениваться с использованием теста шестиминутной ходьбы (6MTX), соответствующего субмаксимальной нагрузке [22].

### Оценка мышечной силы

Мышечная сила будет оцениваться при помощи кистевой динамометрии с использованием кистевого динамометра [35].

### Осложнения и нежелательные явления

Будут зарегистрированы все осложнения и нежелательные явления, связанные с нутритивной поддержкой (побочные эффекты со стороны ЖКТ), включая незапланированные госпитализации, с оценкой их продолжительности.

### **Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности**

В ходе исследования будет анализироваться концентрация общего белка, альбумина, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и АЧЛ.

### **Оперативное вмешательство**

Объём оперативного вмешательства будет определяться на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных на онкологическом консилиуме.

### **Нутритивная поддержка**

Планируется сравнение двух видов периоперационного ведения. Пациенты в исследовательской группе в дополнение к обычному рациону будут получать нутритивную поддержку продуктом специализированного лечебного питания (сипинг) «Нутридринк компакт протеин» в количестве 2 бутылочки по 125 мл в сутки (250 мл, количество белка — 36 г, калорийность — 612 ккал) в течение 14 дней до и 14 дней после операции (продолжать приём продукта можно через 24 ч после операции). Во время пребывания в больнице дополнительная нутритивная поддержка будет добавлена к стандартному больничному рациону пациента. В амбулаторных условиях пациент получит в своё распоряжение необходимое количество ИП и будет принимать его в качестве дополнения к своему обычному рациону. Планируется рекомендовать приём ИП между основными приёмами пищи. Пациенты контрольной группы будут придерживаться стандартной больничной диеты, а при выписке — привычной диеты. Состав ИП «Нутридринк компакт протеин» представлен в табл.

Во время первого визита пациент будет стратифицирован и рандомно включён в одну из групп. После фиксирования данных каждый пациент получит свой план лечения.

### **Конечные точки эффективности**

Первичные конечные точки:

- частота и тяжесть послеоперационных осложнений, включая длительную утечку воздуха, инфекции лёгких по группам исследования;
- частота бронхоскопий, проводимых в связи с развившимися осложнениями (ателектазы) по группам исследования;
- продолжительность дренирования плевральной полости в раннем послеоперационном периоде по группам исследования.

Вторичные конечные точки:

- МТ пациента на визитах по группам исследования;
- показатель «общий белок» на визитах по группам исследования;
- показатель «сывороточный альбумин» на визитах по группам исследования;

- показатель «АЧЛ» на визитах по группам исследования;
- показатель «СРБ» на визитах по группам исследования;
- показатель «PNI» на визитах по группам исследования;
- уровень насыщения крови кислородом на визитах по группам исследования;
- оценка качества жизни пациента по опроснику EORCT QLQ-C30 на визитах по группам исследования.

Дополнительные конечные точки:

- результат теста 6MTX на визитах по группам исследования;
- результат кистевого усилия на визитах по группам исследования;
- продолжительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде по группам исследования;
- частота повторных госпитализаций к визиту 5 (B5) по группам исследования.

Регистрируются:

- количество ИП, использованного пациентом;
- причины нежелания приёма ИП;
- нежелательные явления в ходе исследования.

### **Этапы исследования**

Наблюдения продлятся всего 44 дня начиная с даты визита.

- Скрининг и визит 1 проводятся в день поступления пациента, после рассмотрения критериев включения в исследование и после получения информированного согласия соответственно (очно).
- Визит 2 проводится через 14 дней после визита 1 в день госпитализации пациента для проведения операции (очно).
- Визит 3 проводится на 3-й день после операции в стационаре (очно).
- Визит 4 проводится на 12±2 день (не позднее 14 дней) после операции при выписке из стационара (очно).
- Визит 5 проводится через 30 дней после операции (возможно по телефону).

### **Польза для участников исследования**

Всем участникам будет проведена ранняя и полная оценка нутритивного статуса, который будет регулярно контролироваться. Динамический контроль нутритивного статуса и дополнительное энтеральное питание (сипинг), улучшая статус питания пациента, положительно повлияют на переносимость хирургического лечения.

### **Потенциальный риск и дополнительная нагрузка для пациентов**

В ходе исследования дополнительного потенциального риска или дополнительной нагрузки для участников не ожидается.

## Внедрение и популяризация результатов исследования

Результаты будут представлены на местных, российских и международных медицинских конференциях и опубликованы в рецензируемых медицинских / научных журналах и станут общедоступными. Информация о результатах работы также может распространяться среди врачей и пациентов через различные программы взаимодействия.

## АНАЛИЗ ДАННЫХ

### Обоснование размера выборки

Исследование является неинтервенционным, включает контрольные группы и предназначено для проведения серии наблюдений с целью изучить влияние продукта специализированного лечебного питания (сипинг) «Нутридринк компакт протеин» в качестве дополнительной нутритивной поддержки пациентов с первично выявленным НМРЛ в период до и после оперативного вмешательства. Предполагается, что будет наблюдаться положительный эффект, но на этапе подготовки исследования квантификация этой гипотезы недоступна. На основе имеющихся в литературе данных был проведен расчёт размера выборки, согласно которому предполагается, что наблюдение 114 пациентов, включаемых в исследование, по 57 пациентов в каждой группе, позволит получить объём необходимых данных, достаточный для надёжной статистической обработки результатов. В ходе исследования не предполагается проведение промежуточного анализа данных.

### Статистический дизайн

Перед статистическим анализом данные исследования будут тщательно проверены на отсутствие каких-либо пропущенных значений, ошибок ввода в электронную базу и исключений. Данные анализа будут подготовлены в соответствии с заранее заданным планом валидации в электронной таблице. Данные, полученные в исследовании, будут обрабатываться с помощью STATISTICA v. 12.

При анализе данных будут использоваться методы описательной статистики. N / среднее / стандартное отклонение / минимальное / среднее / максимальное значение будет рассчитываться для множественности всех непрерывных переменных (контрольных конечных точек). Распределение и значимость результатов будут проанализированы в пределах 95% доверительного интервала.

Для непрерывных значений будет проведён двухфакторный дисперсионный анализ с попарными сравнениями по визитам в группах с использованием соответствующего варианта t-критерия Стьюдента. Для остальных переменных, данные которых не считаются непрерывными, будут использоваться непараметрические тесты (критерий Вилкоксона для сравнения динамики изменений внутри групп и Манна-Уитни — для анализа значений между группами

при посещениях). В исследовании будет использоваться двусторонний уровень значимости 0,05.

Следующие данные будут первичными для анализа:

- частота и тяжесть послеоперационных осложнений, включая длительную утечку воздуха, инфекции лёгких по группам исследования;
- частота бронхоскопий, проводимых в связи с развившимися осложнениями (ателектаз) по группам исследования;
- продолжительность дренирования плевральной полости в раннем послеоперационном периоде по группам исследования;
- МТ пациента на визитах по группам исследования;
- показатели «общий белок», «сывороточный альбумин», «СРБ» на визитах по группам исследования;
- показатель «АЧЛ» на визитах по группам исследования;
- показатель «PNI» на визитах по группам исследования;
- уровень насыщения крови кислородом на визитах по группам исследования;
- оценка качества жизни пациента по опроснику EORCT QLQ-C30 на визитах по группам исследования;
- результат теста 6MTX на визитах по группам исследования;
- результат кистевого усилия на визитах по группам исследования;
- продолжительность пребывания в стационаре в послеоперационном периоде по группам исследования;
- частота повторных госпитализаций к В5 по группам исследования.

Следующие данные будут представлены в форме описательной статистики и листингов:

- количество ИП, использованного пациентом;
- причины нежелания приёма ИП;
- нежелательные явления в ходе исследования.

### Популяция исследования

В исследование будут включены больные первичным НМРЛ с риском развития нутритивной недостаточности, поступившие на оперативное лечение, которые удовлетворяют критериям включения / невключения, поровну в двух группах.

### Рандомизация

Пациенты будут рандомизированы исследователями в соотношении 1:1 в одну из двух групп исследования в соответствии с созданным компьютером списком рандомизации случайных блоков. Рандомизация будет стратифицирована по центру, чтобы сохранить соотношение 1:1 на центральном уровне, и будет проводиться через Интернет. Система назначит пациента в исследовательскую или контрольную группу после первоначальной проверки критериев приемлемости, на которые должен ответить

исследователь. Созданный список рандомизации со случайными блоками будет храниться в ООО «Нутриция».

## Клиники-участники

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва; медицинский центр «Веракс-Мед» / СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург; ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», г. Смоленск; ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Смоленск; МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Обнинск; ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность онкологических больных по-прежнему остается нерешенной проблемой, которой, как правило, отводится второстепенная роль [36, 37]. Тем не менее доказано, что скомпрометированный питательный статус негативно влияет на результаты противоопухолевого лечения и отрицательно сказывается на качестве жизни онкологического больного [38].

Большинство доступных к настоящему времени публикаций посвящено коррекции нутритивной недостаточности при опухолевом поражении ЖКТ [39]. Показано, что применение нутритивной поддержки, в частности, иммунного питания, достоверно уменьшает число послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации при хирургических вмешательствах на органах ЖКТ [40, 41]. Однако проблема белково-энергетической недостаточности актуальна и при других локализациях злокачественного процесса, в частности, при НМРЛ [42]. С другой стороны, влияние высокобелкового высококалорийного питания на результаты хирургического лечения больных раком лёгких практически не изучено. В этой связи периоперационное назначение высокобелковых высококалорийных смесей в качестве дополнительного энтерального питания (сипинга) при НМРЛ имеет хороший потенциал.

В имеющихся на сегодняшний день исследованиях по проведению нутритивной поддержки при НМРЛ отражена динамика нутритивного статуса в периоперационном периоде, а также проанализировано течение послеоперационного периода в зависимости от проведения нутритивной поддержки до или после оперативного вмешательства [38, 43]. В опубликованных работах по изучению периоперационной нутритивной поддержки использовались стандартные смеси. Сроки проведения были короткими, менее 28 дней, влияние на результаты лечения не выявлено [29]. В данном исследовании предполагается начинать нутритивную поддержку как можно раньше, фактически с момента принятия решения о проведении оперативного вмешательства, и продолжить её в раннем послеоперационном периоде с условием, что общая её продолжительность составит 24–28 дней.

Положительные результаты исследования будут способствовать разработке алгоритма назначения энтерального питания в периоперационном периоде у больных НМРЛ. Анализ нежелательных явлений, зависимых и независимых от дозы препарата (частота и тяжесть развития диареи, непереносимость компонентов энтерального питания, органная токсичность, иммуноаллергические реакции), их тяжести и частоты развития позволит сделать вывод о безопасности применения исследуемого препарата у данной когорты пациентов.

В ходе исследования предполагается изучить динамику качества жизни пациентов на основе специализированного опросника EORTC QLQ-C30 по таким показателям, как общий статус здоровья, физическое функционирование, ролевое функционирование, слабость и бессонница, которые отражают основные аспекты адаптации пациента к окружающей среде. На сегодняшний день показатели качества жизни играют важную роль при принятии решения о выборе метода лечения. В этой связи влияние периоперационной питательной поддержки на уровень качества жизни приобретает особое значение.

**Регистрация исследования.** Версия и дата протокола: NUTRILUNC v. 1.2 от 10 июня 2022 г. Идентификатор исследования: РНИ.40.002. Исследование зарегистрировано в регистре НАРНИС (<https://narnis.ru>).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивная поддержка является неотъемлемой частью сопроводительного лечения в онкологии. Настоящее исследование предлагает раннюю оценку состояния питания и, при необходимости, своевременное назначение дополнительного энтерального питания (сипинга) в периоперационном периоде. Положительные результаты исследования будут способствовать дальнейшему изучению вопроса нутритивной поддержки у больных НМРЛ, более широкому внедрению метода в клиническую практику, а также стандартизации назначения нутритивной поддержки в этой популяции больных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) компании «Нутриция».

**Конфликт интересов.** Спонсор публикации не принимал участия в подготовке статьи, поиске первоисточников и анализе данных, написании и правке рукописи, формировании выводов. 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: Л.Я. Вольф — идея, разработка концепции,

техническая организация исследования; О.А. Обухова — планирование исследования, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Н.М. Егофаров — разработка концепции, техническая организация исследования; М.Г. Колесниченко, Ю.В. Кириллов, С.С. Повага, Н.А. Беляева, Е.В. Гордеева, Ю.В. Перминов, А.А. Скороход, А.О. Нефёдов, Д.Н. Новицкий — сбор фактического материала, редактирование текста рукописи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was completed with the financial support from Nutricia.

**Competing interests.** The sponsor of the publication did not participate in article preparation, literature review and data analysis,

writing and editing of the manuscript, formulation of the conclusion. 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. L.Ya. Volf — idea, development of the concept, technical organization of the research; О.А. Obukhova — research planning, development of the research concept, collection of material, analysis of literature data, writing the text of the manuscript; N.M. Egofarov — development of the concept, technical organization of the study; M.G. Kolesnichenko, Yu.V. Kirillov, S.S. Povaga, N.A. Belyaeva, E.V. Gordeeva, Yu.V. Perminov, A.A. Skorokhod, A.O. Nefedov, D.N. Novitsky — collection of material, editing the text of the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin*. 2017. Vol. 67, N 1. P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21387
2. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., и др. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого // *Современная онкология*. 2022. Т. 24, № 3. С. 269–304. doi: 10.26442/18151434.2022.3.201848
3. Gyula O., András B., Zoltán B., et al. Basic principles for the prevention, diagnosis and therapy of lung cancer // *Magy Onkol*. 2012. Vol. 56, N 2. P. 114–132. (In Hungarian).
4. Koike T., Yamato Y., Yoshiya K., Shimoyama T., Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003. Vol. 125, N 4. P. 924–928. doi: 10.1067/mtc.2003.156
5. Yang J., Zhang Q., Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer // *Oncol Lett*. 2018. Vol. 16, N 5. P. 5978–5982. doi: 10.3892/ol.2018.9348
6. Von Haehling S., Anker S.D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers — update 2014 // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014. Vol. 5, N 4. P. 261–263. doi: 10.1007/s13539-014-0164-8
7. Bozzetti F. Nutrition support in patients with cancer. In: Payne-James E., Grimble G., Silk D., editors. *Artificial nutrition support in clinical practice*. London : Greenwich Medical Media Limited, 2001.
8. Yang M., Shen Y., Tan L., Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *Chest*. 2019. Vol. 156, N 1. P. 101–111. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.115
9. Bagan P., Berna P., de Dominicis F., et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer // *Ann Thorac Surg*. 2013. Vol. 95, N 2 P. 392–396. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.06.023
10. Antoun S., Rey A., Beal J., et al. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? // *World J Surg*. 2009. Vol. 33, N 8. P. 1633–1640. doi: 10.1007/s00268-009-0033-3
11. Gupta D., Lis C.G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature // *Nutr J*. 2010. Vol. 9. P. 69. doi: 10.1186/1475-2891-9-69
12. Simons J.P., Schols A.M., Buurman W.A., Wouters E.F. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones // *Clin Sci*. 1999. Vol. 97, N 2. P. 215–223
13. Stoelben E., Huber R.M., Müller R.P., Wolf J. Multimodality therapy for lung cancer // *Internist (Berl)*. 2010. Vol. 51, N 11. P. 1348–1357. doi: 10.1007/s00108-010-2674-6
14. Huhmann M.B., August D.A. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) clinical guidelines for nutrition support in cancer patients: nutrition screening and assessment // *Nutr Clin Pract*. 2008. Vol. 23, N 2. P. 182–188. doi: 10.1177/0884533608314530
15. 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>
16. Escortell S.R., Reig G.M. Enteral nutrition on the nutritional status of cancer // *Nutr Hosp*. 2015. Vol. 32, N 4. P. 1408–1416. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9227
17. Kruijenga H.M., Schager M., van Dronkelaar C., Naumann E. Protein intake during hospital admission; Dutch national data on protein intake in 339,720 malnourished patients from 2009–2019 // *Clin Nutr Open Science*. 2022. Vol. 41. P. 74–81. doi: 10.1016/j.nutos.2021.12.001
18. O'Sullivan E., McAdam A., O'Sullivan M., et al. Nutritional status of pre-operative early stage lung cancer patients and dietary intake assessment post-operatively // *Clin Nutr ESPEN*. 2017. Vol. 22. P. 138.
19. Ravasco P., Monteiro Grillo I., Marques Vidal P., Camilo M. Nutritional counselling vs supplements: A prospective randomised controlled trial in head-neck cancer patients undergoing radiotherapy // *Clin Nutr*. 2003. Vol. 22. P. S63–S64. doi: 10.1016/s0261-5614(03)80236-4
20. Turcott J.G., Barragán P.A., Zatarain Z.L., Arrieta O. Dysgeusia in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Anorexia // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38. P. S96–S97. doi:10.1016/S0261-5614(19)32735-9



21. De Haan J., Renken R.J., Moshage Y., et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment // *Support Care Cancer*. 2021. Vol. 29, N 10. P. 5691–5699. doi: 10.1007/s00520-021-06049-4
22. Обухова О.А., Курмуков И.А., Рык А.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение // *Клиническое питание и метаболизм*. 2022. Т. 3, № 1. С. 50–61. doi: 10.17816/clinutr104771
23. Goeckenjan G., Sitter H., Thomas M., et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer // *Pneumologie*. 2010. Vol. 64, Suppl. 2. P. e1-164. (In German). doi: 10.1055/s-0029-1243837
24. Kaya S.O., Akcam T.I., Ceylan K.C. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study // *J Cardiothorac Surg*. 2016. Vol. 11. P. 14. doi: 10.1186/s13019-016-0407-1
25. Smedley F., Bowling T., James M., et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care // *Br J Surg*. 2004. Vol. 91, N 8. P. 983–990. doi: 10.1002/bjs.4578
26. Мудунов А.М., Удинцов Д.Б. Нутритивная поддержка больных при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта // *Опухоли головы и шеи*. 2017. Т. 7, № 3. С. 47–52. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-47-52
27. Хрыков Г.Н., Струков Е.Ю., Халиков А.Д. Аспекты нутриционной поддержки в рамках программы ускоренного выздоровления при плановых онкологических операциях на толстой кишке у геронтологических пациентов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. Т. 13, № 5. С. 30–36. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-30-36
28. Sánchez-Lara K., Turcott J.G., Juárez-Hernández E., et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial // *Clin Nutr*. 2014. Vol. 33, N 6. P. 1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006
29. Гордеева О.С. Оптимизация периоперационной нутритивной поддержки у больных раком лёгкого : дис. ... канд. мед. наук. М., 2011, 165 с.
30. Цирятьева С.Б., Сатывалдаев М.Н., Абгарян А.С., Пыленко С.А. Клиническая и фармако-экономическая эффективность предоперационной нутритивной поддержки в ранней реабилитации пациентов с раком лёгкого // *Медицинская наука и образование Урала*. 2019. Т. 20, № 3 (99). С. 154–157.
31. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamborg O., et al. 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
32. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am J Clin Oncol*. 1982. Vol. 5, N 6. P. 649–655.
33. Park S., Ahn H.J., Yang M., et al. The prognostic nutritional index and postoperative complications after curative lung cancer resection: A retrospective cohort study // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 160, N 1. P. 276–285.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.105
34. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // *J Natl Cancer Inst*. 1993. Vol. 85, N 5. P. 365–376. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
35. Fietkau R., Lewitzki V., Kuhnt T., et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial // *Cancer*. 2013. Vol. 119, N 18. P. 3343–3353. doi: 10.1002/cncr.28197
36. Caccialanza R., Goldwasser F., Marschal O., et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence // *Ther Adv Med Oncol*. 2020. Vol. 12. P. 1758835919899852. doi: 10.1177/1758835919899852
37. Caccialanza R., de Lorenzo F., Gianotti L., et al. Nutritional support for cancer patients: still a neglected right? // *Support Care Cancer*. 2017. Vol. 25, N 10. P. 3001–3004. doi: 10.1007/s00520-017-3826-1
38. Landgrebe M., Tobberup R., Carus A., Rasmussen H.H. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer // *Clin Nutr*. 2023. Vol. 42, N 2. P. 190–198. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.011
39. Aotani N., Yasui-Yamada S., Kagiya N., et al. Malnutrition by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism criteria predicts prognosis in patients with gastrointestinal and hepatobiliary-pancreatic cancer // *Clin Nutr ESPEN*. 2021. Vol. 42. P. 265–271. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.023
40. Yu K., Zheng X., Wang G., et al. Immunonutrition vs standard nutrition for Cancer patients: a systematic review and Meta-analysis (part 1) // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020. Vol. 44, N 5. P. 742–767. doi: 10.1002/jpen.1736
41. Buzquurz F., Bojesen R.D., Grube C., Madsen M.T., Gögenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *BJS Open*. 2020. Vol. 4, N 5. P. 764–775. doi: 10.1002/bjs5.50314
42. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014. Vol. 38, N 2. P. 196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
43. Aahlin E.K., Tranø G., Johns N., et al. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study // *BMC Surg*. 2015. Vol. 15. P. 83. doi: 10.1186/s12893-015-0069-2

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387
2. Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):269–304. (In Russ). doi: 10.26442/18151434.2022.3.201848
3. Gyula O, András B, Zoltán B, et al. Basic principles for the prevention, diagnosis and therapy of lung cancer. *Magy Onkol*. 2012;56(2):114–132. (In Hungarian).
4. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized

- lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):924–928. doi: 10.1067/mtc.2003.156
5. Yang J, Zhang Q, Wang X. Role of nutritional support for postoperative recovery of respiratory function in patients with primary lung cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5978–5982. doi: 10.3892/ol.2018.9348
  6. Von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers — update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(4):261–263. doi: 10.1007/s13539-014-0164-8
  7. Bozzetti F. Nutrition support in patients with cancer. In: Payne-James E, Grimble G, Silk D, editors. *Artificial nutrition support in clinical practice.* London: Greenwich Medical Media Limited; 2001.
  8. Yang M, Shen Y, Tan L, L W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;156(1):101–111. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.115
  9. Bagan P, Berna P, de Dominicis F, et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(2):392–396. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.06.023
  10. Antoun S, Rey A, Beal J, et al. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg.* 2009;33(8):1633–1640. doi: 10.1007/s00268-009-0033-3
  11. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010;9:69. doi: 10.1186/1475-2891-9-69
  12. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci.* 1999;97(2):215–223.
  13. Stoelben E, Huber RM, Müller RP, Wolf J. Multimodality therapy for lung cancer. *Internist (Berl).* 2010;51(11):1348–1357. doi: 10.1007/s00108-010-2674-6
  14. Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) clinical guidelines for nutrition support in cancer patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(2):182–188. doi: 10.1177/0884533608314530
  15. 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. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/clinutr119059>
  16. Escortell SR, Reig GM. Enteral nutrition on the nutritional status of cancer. *Nutr Hosp.* 2015;32(4):1408–1416. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9227
  17. Kruiženga HM, Schager M, van Dronkelaar C, Naumann E. Protein intake during hospital admission; Dutch national data on protein intake in 339,720 malnourished patients from 2009–2019. *Clin Nutr Open Science.* 2022;41:74–81. doi: 10.1016/j.nutos.2021.12.001
  18. O'Sullivan E, McAdam A, O'Sullivan M, et al. Nutritional status of pre-operative early stage lung cancer patients and dietary intake assessment post-operatively. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;22:138.
  19. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Marques Vidal P, Camilo M. Nutritional counselling vs supplements: A prospective randomised controlled trial in head-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Nutr.* 2003;22:S63–S64. doi: 10.1016/s0261-5614(03)80236-4
  20. Turcott JG, Barragán PA, Zatarain ZL, Arrieta O. Dysgeusia in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Anorexia. *Clin Nutr.* 2019; 38:S96–S97. doi: 10.1016/S0261-5614(19)32735-9
  21. De Haan J, Renken RJ, Moshage Y, et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment. *Support Care Cancer.* 2021;29(10):5691–5699. doi: 10.1007/s00520-021-06049-4
  22. Obukhova OA, Kurmukov IA, Ryk AA. The effect of nutritional support on nutritional status, quality of life, and survival in cancer patients receiving systemic anticancer therapy. *Clinical nutrition and metabolism.* 2022;3(1):50–61. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/clinutr104771>
  23. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. *Pneumologie.* 2010;64:1–164. Suppl. 2. P. e1-164. (In German). doi: 10.1055/s-0029-1243837
  24. Kaya SO, Akcam TI, Ceylan KC. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:14. doi: 10.1186/s13019-016-0407-1
  25. Smedley F, Bowling T, James M, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg.* 2004; 91(8):983–990. doi: 10.1002/bjs.4578
  26. Mudunov AM, Udintsov DB. Nutritional support of patients after surgical treatment for oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck Tumors.* 2017;7(3):47–52. (In Russ). doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-47-52
  27. Khrykov GN, Strukov EYu, Khalikov AD. Nutritional support aspects with fast track programme in planned surgeries for colon cancer in elderly patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2016;13(5):30–36. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-30-36
  28. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006
  29. Gordeeva OS. *Optimizatsiya perioperatsionnoi nutritivnoi podderzhki u bol'nykh rakom legkogo* [dissertation]. Moscow; 2011. (In Russ). 165 p.
  30. Tsiryateva SB, Sativaldaev MN, Abgaryan AS, Pilenko SA. Clinical and pharmaco-economic efficacy of preoperative nutrition support in early rehabilitation of patients with lung cancer. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2019;20(3(99)):154–157. (In Russ).
  31. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. 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
  32. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–655.

33. Park S, Ahn HJ, Yang M, et al. The prognostic nutritional index and postoperative complications after curative lung cancer resection: A retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(1):276–285.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.105
34. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–376. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
35. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer.* 2013;119(18):3343–3353. doi: 10.1002/cncr.28197
36. Caccialanza R, Goldwasser F, Marschal O, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835919899852. doi: 10.1177/1758835919899852
37. Caccialanza R, de Lorenzo F, Gianotti L, et al. Nutritional support for cancer patients: still a neglected right? *Support Care Cancer.* 2017;25(10):3001–3004. doi: 10.1007/s00520-017-3826-1
38. Landgrebe M, Tobberup R, Carus A, Rasmussen HH. GLIM diagnosed malnutrition predicts clinical outcomes and quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Nutr.* 2023;42(2):190–198. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.011
39. Aotani N, Yasui-Yamada S, Kagiya N, et al. Malnutrition by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism criteria predicts prognosis in patients with gastrointestinal and hepatobiliary–pancreatic cancer. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;42:265–271. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.023
40. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Immunonutrition vs standard nutrition for Cancer patients: a systematic review and Meta-analysis (part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(5):742–767. doi: 10.1002/jpen.1736
41. Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, Madsen MT, Gögenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open.* 2020;4(5):764–775. doi: 10.1002/bjs5.50314
42. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Feb;38(2):196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
43. Aahlin EK, Tranø G, Johns N, et al. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study. *BMC Surg.* 2015;15:83. doi: 10.1186/s12893-015-0069-2

## ОБ АВТОРАХ

\* **Вольф Лариса Яковлевна**, к.м.н.;

адрес: 143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», БЦ «Рига Ленд», стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-8420>; eLibrary SPIN: 3590-9746; e-mail: volf-larisa@mail.ru

**Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>; eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

**Егофаров Наиль Мансорович**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-0231>; e-mail: nail.egofarov@danone.com

**Колесниченко Мария Георгиевна**, к.м.н.;

e-mail: maria\_2182@mail.ru

**Кириллов Юрий Владимирович**;

e-mail: Yura-1992@mail.ru

**Повага Светлана Сергеевна**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-606x>; e-mail: povaga1980@mail.ru

**Беляева Наталья Аркадьевна**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; e-mail: n.makar1973@mail.ru

**Гордеева Екатерина Владимировна**;

eLibrary SPIN: 9814-3379; e-mail: simmetria0@mail.ru

**Перминов Юрий Викторович**;

e-mail: iuriiiperminov88@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Larisa Ya. Volf**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: Riga Land Business Center, bld. 1, 26th km Baltia highway, Krasnogorsky district, 143421 Moscow region, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-8420>; eLibrary SPIN: 3590-9746; e-mail: volf-larisa@mail.ru

**Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>; eLibrary SPIN: 6876-7701; e-mail: obukhova0404@yandex.ru

**Nail M. Egofarov**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-0231>; e-mail: nail.egofarov@danone.com

**Mariya G. Kolesnichenko**; MD, Cand. Sci. (Med.);

e-mail: maria\_2182@mail.ru

**Yurij V. Kirillov**;

e-mail: Yura-1992@mail.ru

**Svetlana S. Povaga**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6606-606x>; e-mail: povaga1980@mail.ru

**Natal'ya A. Belyaeva**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; e-mail: n.makar1973@mail.ru

**Ekaterina V. Gordeeva**;

eLibrary SPIN: 9814-3379; e-mail: simmetria0@mail.ru

**Yurij V. Perminov**;

e-mail: iuriiiperminov88@gmail.com

**Скорород Андрей Андреевич**, К.М.Н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1819-7206>;  
eLibrary SPIN: 6609-6890; e-mail: [dr.skorokhod@mail.ru](mailto:dr.skorokhod@mail.ru)

**Нефёдов Андрей Олегович**, К.М.Н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>;  
eLibrary SPIN: 2365-9458

**Новицкий Дмитрий Николаевич**;  
e-mail: [dnn1978@gmail.com](mailto:dnn1978@gmail.com)

**Andrej A. Skorokhod**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1819-7206>;  
eLibrary SPIN: 6609-6890; e-mail: [dr.skorokhod@mail.ru](mailto:dr.skorokhod@mail.ru)

**Andrej O. Nefedov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>;  
eLibrary SPIN: 2365-9458

**Dmitrij N. Novitsky**;  
e-mail: [dnn1978@gmail.com](mailto:dnn1978@gmail.com)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321901>

# Методы селекции пробиотических микроорганизмов с высокими адгезивными свойствами

М.С. Каночкина<sup>1, 2</sup>, И.А. Фоменко<sup>1</sup>, И.М. Чернуха<sup>3</sup>, Н.Г. Машенцева<sup>1</sup><sup>1</sup> Российский биотехнологический университет, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательская организация ООО «Микробные нутриенты иммунокорректоры», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Способность к адгезии к эпителию кишечника является классическим критерием отбора потенциальных пробиотических бактерий, что может привести к временной колонизации, которая будет способствовать иммуномодулирующим эффектам, а также стимулировать кишечный барьер и метаболические функции.

**Цель исследования** — разработка комплексного метода селекции высокоактивных пробиотических микроорганизмов, способных к пролиферации и дополнению аутохтонной микрофлоры кишечника индивида.

**Материалы и методы.** В настоящей исследовательской работе рассмотрено несколько методов селекции пробиотических микроорганизмов с целью определения максимально полезных и способных к пролиферации штаммов для последующего использования в клинической практике при коррекции нарушений метаболизма и купирования воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта. Степень адгезии бактериальных штаммов пробиотиков определяли согласно стандартным методикам, описанным в Методических указаниях МУК 4.2.2602–10. При определении адгезивной активности молочнокислых бактерий на культурах клеток клеточную культуру выращивали на шестилуночном планшете до образования монослоя.

**Результаты.** Разработана схема отбора перспективных пробиотиков по уровню адгезивной активности штаммов, относящихся к наиболее часто используемым видам культур микроорганизмов в клинической практике. Определены показатели степени адгезии молочнокислых бактерий в интервале от 2,8 до 5,1 и дрожжевого пробиотического штамма *S. cerevisiae* var. *boulardii* на уровне 1,9. При оценке прилипания пробиотических бактерий *in vitro* с использованием муцина, адсорбированного на абиотических поверхностях, и канцерогенных клеточных линий человека, таких как CaCo-2 и HT-29, NCM460, молочнокислые бактерии также показали высокие результаты.

**Заключение.** Все штаммы используемых молочнокислых бактерий продемонстрировали высокие или средние показатели адгезии к клеткам эритроцитов крови барана, что подтверждает пробиотический потенциал указанных видов культур и соответствует требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации. Низкие показатели степени адгезивности дрожжевой культуры свидетельствуют о быстром прохождении дрожжевых клеток через желудочно-кишечный тракт и неспособности культуры штамма повлиять на состав аутохтонной микрофлоры человека и животных. Для более детального определения адгезивных свойств пробиотической культуры возможно применение современных методик с помощью клеточных линий, включая эпителиоподобные клетки аденокарциномы ободочной кишки человека CaCo-2.

**Ключевые слова:** коллекция микроорганизмов; молочнокислые бактерии; дрожжи; селекция; пробиотики; адгезивные свойства; культуры клеток; эритроциты.

## Как цитировать

Каночкина М.С., Фоменко И.А., Чернуха И.М., Машенцева Н.Г. Методы селекции пробиотических микроорганизмов с высокими адгезивными свойствами // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 1. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321901>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321901>

# Selection methods for probiotic microorganisms with high adhesive properties

Marya S. Kanochkina<sup>1,2</sup>, Ivan A. Fomenko<sup>1</sup>, Irina M. Chernukha<sup>3</sup>, Natalia G. Mashentseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Biotechnological University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Organization "Microbial Nutrients Immunocorrectors" LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research Center for Food Systems, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The ability to adhere to the intestinal epithelium is a classic criterion for the selection of potential probiotic bacteria, which can lead to temporary colonization, which will promote immunomodulatory effects, as well as stimulate the intestinal barrier and metabolic functions.

**AIM:** To develop a comprehensive method of selection of highly active probiotic microorganisms capable of proliferation and complementation of the autochthonous intestinal microflora of an individual.

**MATERIALS AND METHODS:** In this research paper, several methods of selection of probiotic microorganisms are considered in order to determine the most useful and proliferative strains for subsequent use in clinical practice in the correction of metabolic disorders and relief of inflammatory processes of the gastrointestinal tract. The degree of adhesion of bacterial strains of probiotics was determined according to the standard methods described in the Guidelines of MUC 4.2.2602–10. When determining the adhesive activity of lactic acid bacteria on cell cultures, the cell culture was grown on a six-hole plate before the formation of a monolayer.

**RESULTS:** A scheme for selecting promising probiotics by the level of adhesive activity of strains belonging to the most commonly used types of microbial cultures in clinical practice has been developed. The indicators of the degree of adhesion of lactic acid bacteria in the range from 2.8 to 5.1, and the yeast probiotic strain *S. cerevisiae* var were determined. *boulardii* at 1.9. When assessing the adhesion of probiotic bacteria *in vitro* using mucin adsorbed on abiotic surfaces and carcinogenic human cell lines such as CaCo-2 and HT-29, NCM460, lactic acid bacteria also showed high results.

**CONCLUSION:** All strains of lactic acid bacteria used showed high or average adhesion to sheep blood erythrocyte cells, which confirms the probiotic potential of these types of cultures and complies with the requirements of regulatory legal acts of the Russian Federation. The low degree of adhesion of the yeast culture indicates the rapid passage of yeast cells through the gastrointestinal tract and the inability of the strain culture to affect the composition of the autochthonous microflora of humans and animals. For a more detailed determination of the adhesive properties of probiotic culture, it is possible to use modern techniques using cell lines, including epithelial cells of human colon adenocarcinoma CaCo-2.

**Keywords:** collection of microorganisms; lactic acid bacteria; yeast; selection; probiotics; adhesive properties; cell cultures; erythrocytes.

## To cite this article

Kanochkina MS, Fomenko IA, Chernukha IM, Mashentseva NG. Selection methods for probiotic microorganisms with high adhesive properties. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(1):19–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321901>

Received: 04.04.2023

Accepted: 21.04.2023

Published: 16.05.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

В Российском биотехнологическом университете ведётся работа по расширению коллекции промышленно-ценных микроорганизмов. Одним из важнейших направлений является селекция культур с пробиотическим потенциалом.

Пробиотики — препараты на основе живых микроорганизмов, предназначенные для коррекции аутохтонной микрофлоры человека и лечения ряда заболеваний.

Классификация пробиотиков включает три группы [1]:

1. Медицинские пробиотики — микробиологические препараты, в состав которых входят штаммы живых или инактивированных микроорганизмов. В данном случае речь идёт только о лекарственных препаратах, которые имеют чётко определённые показания к применению.
2. Пробиотики — биологически активные добавки — комплексные препараты на основе живых микроорганизмов, изготовленные на фармацевтических и иных предприятиях, которые используются в качестве биологически активных добавок к пище и, как правило, распространяются через аптечную сеть.
3. Алиментарные пробиотики — культуры микроорганизмов или обогащённые ими продукты, которые дополняют питание.

Селекция пробиотиков основывается на безопасности, функциональности и технологичности.

Требования к безопасности микроорганизмов, используемых в качестве пробиотиков:

- должны относиться к тем же видам, что и микроорганизмы — представители микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) здорового человека;
- должны быть непатогенными и нетоксигенными;
- не должны нести трансмиссивные гены антибиотикоустойчивости.

Селекция предпочтительных пробиотических микроорганизмов включает следующие функциональные свойства рассматриваемых культур (рис. 1):

- устойчивость к пищеварительным сокам, ферментам и желчи ЖКТ;
- адгезия на эпителии и приживление в пищеварительном тракте человека;
- иммуномодуляция и иммуностимуляция организма;
- оптимизация процессов обмена веществ;
- антагонизм к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- антимутагенные свойства.

При селекции заквасочных и стартовых культур с пробиотическими свойствами, в том числе используемых в пищевой промышленности, должны учитываться такие технологические аспекты, как высокая степень выживаемости в технологическом процессе, антагонистическая активность по отношению к санитарно-показательной микрофлоре, стабильность в продуктах и жизнеспособность при хранении.



Рис. 1. Положительное влияние пробиотиков на здоровье человека [2].

Fig. 1. Positive effect of probiotics on human health [2].

Селекция пробиотических микроорганизмов проводится в соответствии со следующей нормативной правовой документацией:

- Методические указания МУ 2.3.2.2789–10 «Продовольственное сырьё и пищевые продукты. Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов»;
- Методические указания МУК 4.2.2602–10 «Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков»;
- ОФС.1.7.1.0008.15 «Пробиотики»;
- Методические указания МУК 4.2.1890–04 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

В качестве пробиотиков, заквасочных и стартовых культур с пробиотическими свойствами в большинстве случаев используются молочнокислые бактерии. Лактобациллы — неспорообразующие, грамположительные, неподвижные, палочковидные бактерии, различающиеся по факультативным анаэробным процессам. Способны расти в анаэробной и аэробной среде, продуцируя молочную кислоту в виде конечного продукта ферментации [3]. Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован несколькими видами *Lactobacillus*, включая *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei* [4, 5]. Некоторые лактобациллы были одобрены Продовольственной и сельскохозяйственной организацией

ООН / Всемирной организацией здравоохранения как живые микроорганизмы, которые при введении в организм приносят пользу здоровью человека [6]. Именно это отличает живые микроорганизмы, непосредственно применяемые в качестве пробиотиков, от тех, которые используются при ферментации с целью получения пищевых продуктов.

Лактобациллы воздействуют на ЖКТ человека несколькими способами, например подавляют рост патогенных микроорганизмов за счёт способности к синтезу молочной, пропионовой и уксусной кислот. Накопление указанных органических кислот снижает pH среды, вследствие чего наблюдается подавление процесса роста и развития патогенных микроорганизмов [7–9]. Другой механизм — конкурентное предотвращение прикрепления патогенов к эпителию ЖКТ [10–14].

Микробиом кишечника является основным местом врождённого и приобретённого иммунитета [15–19]. Он покрыт слизью (муцином), которая содержит большую часть микробиоты и является местом адгезии пробиотических, условно-патогенных или патогенных микроорганизмов. Слизь представляет собой слой геля, необходимый для гидратации и смазки, а также как барьер против патогенных микроорганизмов и токсинов [20, 21, 10]. Он состоит в основном из воды, гликопротеинов, солей и липидов. Муцины представляют собой большие внеклеточные белки, которые сильно гликозилированы (около 80% солей

и липидов) [22, 23]. Схема слизистой оболочки ЖКТ и муцина представлена на рис. 2.

Белковые фрагменты муцинов обладают центральной гликозилированной областью, состоящей из повторов последовательности, богатых серином, треонином и пролином, N- и C-концевыми областями, а также содержат остатки цистеина и олигосахаридов [24–26].

Пробиотические бактерии играют потенциальную защитную роль против энтеропатогенов посредством различных механизмов, включая продукцию противомикробных соединений, снижение адгезии патогенных бактерий и конкуренцию за места связывания клеток-хозяев. Конкурентное вытеснение пробиотическими бактериями благотворно влияет не только на кишечник, но и на урогенитальный тракт и полость рта. Исследования *in vitro* с различными клеточными линиями кишечника широко использовались в последние десятилетия для оценки способности пробиотических бактерий к прилипанию и антагонизма к патогенам.

Адгезивность, т.е. прикрепление к эпителиальным клеткам ЖКТ, является одним из важных свойств пробиотических штаммов, поэтому определение адгезивных свойств считается необходимым этапом для исследования пробиотических микроорганизмов. Установлено, что адгезионная способность является штаммоспецифичным признаком, что следует учитывать при селекции пробиотических культур. В связи с этим требуется эффективный способ определения адгезивных свойств исследуемых пробиотических штаммов.

Целью данного исследования являлась разработка комплексного метода селекции высокоактивных пробиотических микроорганизмов, способных к пролиферации и дополнению аутохтонной микрофлоры кишечника индивида.

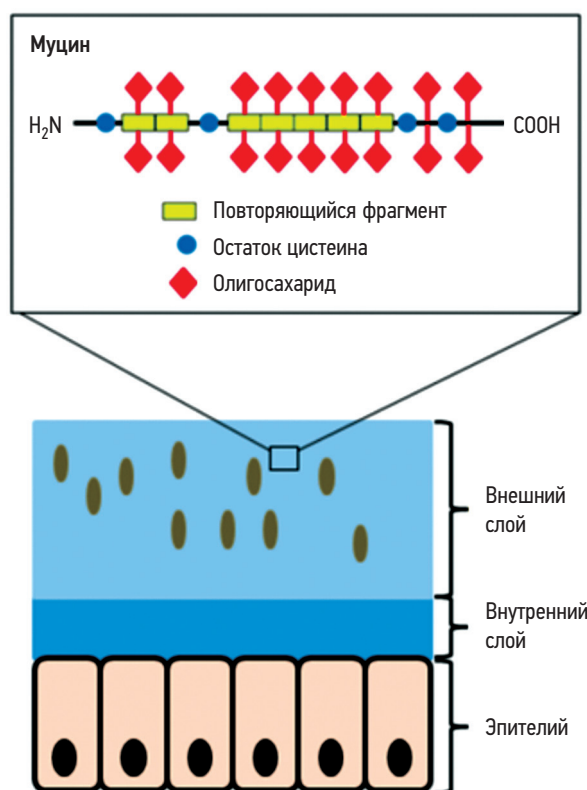
Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

1. Разработать схему отбора перспективных пробиотиков по уровню адгезивной активности штаммов, относящихся к наиболее часто используемым видам культур микроорганизмов в клинической практике.
2. Определить адгезивную активность пробиотических культур на эритроцитах крови.
3. Определить адгезивную активность пробиотических культур на клеточной линии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись культуры молочнокислых бактерий и дрожжей, обладающих пробиотическим потенциалом, в том числе основные виды, используемые в пищевой промышленности и клинической практике: *Lactococcus lactis*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*.

Показатели пробиотических культур микроорганизмов, такие как степень адгезии, определяли согласно



**Рис. 2.** Схема слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и структура муцина [22].

**Fig. 2.** The scheme of the mucous membrane of the gastrointestinal tract and the structure of mucin [22].



стандартным методикам, описанным в Методических указаниях МУК 4.2.2602–10 «Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков».

При определении адгезивной активности молочнокислых бактерий на культурах клеток клеточную культуру выращивали на шестилуночном планшете в условиях 5% CO<sub>2</sub> до образования монослоя в течение 5–7 сут. Образовавшийся монослой клеток CaCo-2 инокулировали 1 мл бактериальной культуры определённой концентрации. После инокуляции культуры выдерживали в течение 1 ч при 37 °С, затем отмывали физраствором для удаления несвязанных бактериальных клеток. Снятие монослоя со связанными бактериальными клетками осуществлялось растворами Версена 0,02% и трипсина 0,25% в соотношении 3:1. Для подсчёта связанных бактериальных клеток использовали метод разведений при выращивании клеток на плотной питательной среде для выделения, подсчёта и культивирования лактобацилл (MRS).

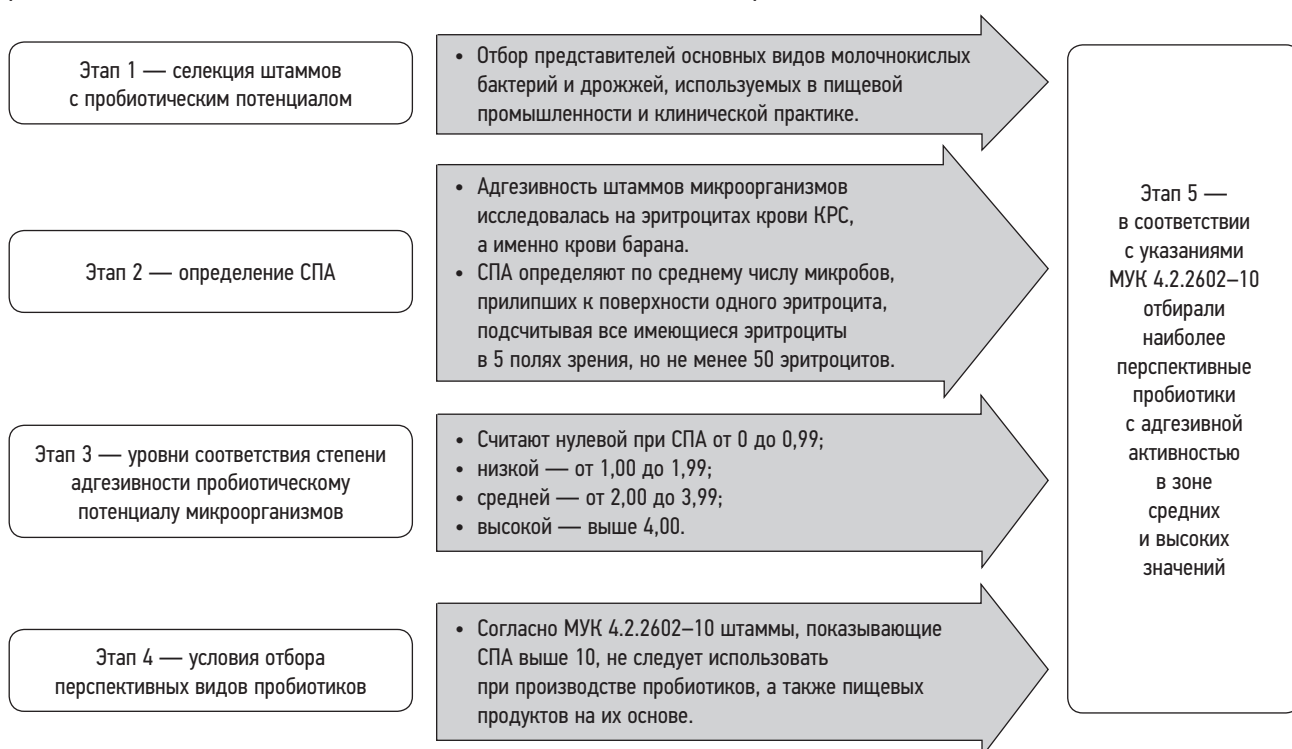
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее заметная точка взаимодействия между микроорганизмами и человеком находится на слизистых оболочках, что свидетельствует о том, что адгезия слизи является главной мишенью для контроля заселения пробиотиками. Методологии количественной оценки бактериальной адгезии к слизи заключается в количественном

определении доли остаточных бактерий, связанных с функциональными слизистыми поверхностями после промывок. Количественная оценка остаточных бактерий может варьировать от простого подсчёта клеток до поверхностного плазмонного резонанса или атомно-силовой микроскопии. Наиболее распространённым методом количественной оценки адгезии слизи является использование флуоресцентного индикатора в качестве коррелята концентрации клеток. Поверхности часто модифицируют путём инкубации со слизью или путём культивирования кишечных эпителиальных клеток / тканей органа [27].

Однако данный метод является дорогостоящим и нецелесообразен к применению при первоначальном скрининге молочнокислых бактерий и дрожжей, обладающих пробиотическим потенциалом.

С целью определения пробиотического потенциала на начальном этапе было предложено провести скрининг молочнокислых бактерий и дрожжей по показателю степени адгезивности к клеткам эритроцитов. Указанный показатель отражает способность микроорганизмов пролиферировать в эпителии кишечника человека и животных, что позволяет микроорганизмам дополнять аутохтонную микрофлору кишечника конкретного индивида и повышает ценность данных культур при использовании их в клинической практике при лечении и профилактике различных заболеваний кишечника воспалительного характера. Отбор перспективных видов пробиотиков по уровню адгезивной активности вели по разработанной схеме (рис. 3).



**Рис. 3.** Схема отбора перспективных видов пробиотиков по уровню адгезивной активности штаммов.

**Примечание.** СПА — средний показатель адгезии; КРС — крупный рогатый скот.

**Fig. 3.** Scheme of selection of promising types of probiotics according to the level of adhesive activity of strains. SPA — average adhesion index.

**Note:** СПА — average adhesion index; КРС — large horned livestock.

Все исследуемые штаммы микроорганизмов включены в перечень микроорганизмов, разрешённых и предлагаемых к использованию в пищевой промышленности согласно СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов».

При целенаправленном отборе штаммов молочнокислых бактерий и дрожжей для исследований использовали представителей наиболее популярных и перспективных пробиотических микроорганизмов: три штамма *L. lactis* № 65062, № 2523, № 2407 (б), по одному штамму *L. plantarum* № 2407, *E. faecium* № 6769, *S. thermophilus* № 2436, *S. cerevisiae* var. *bouardii* (препарат «Энтерол»).

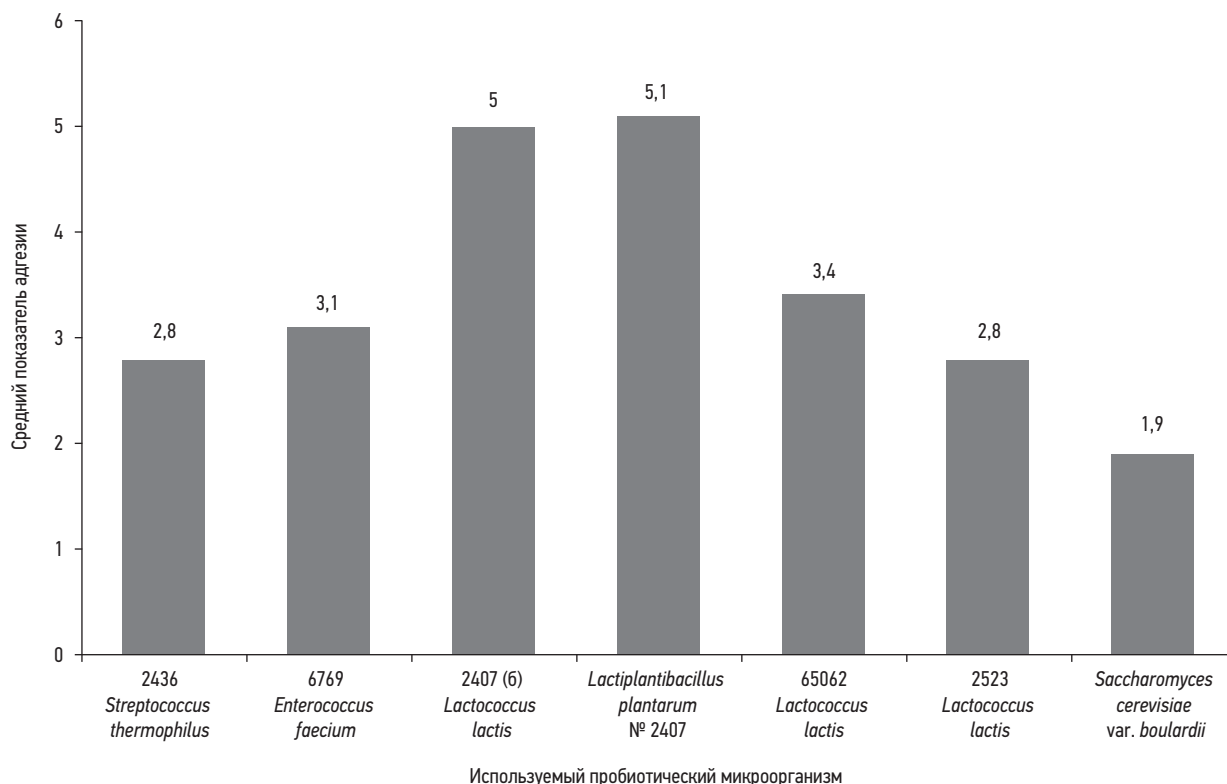
Данные по адгезивной активности пробиотических культур, полученные в настоящих исследованиях, представлены на рис. 4.

По результатам штаммы *L. lactis* № 2407 (б) и *L. plantarum* № 2407 показали высокую степень адгезии — 5,0 и 5,1 соответственно, что является оптимальным при использовании пробиотических культур молочнокислых бактерий. Также необходимо отметить, что остальные используемые штаммы молочнокислых бактерий продемонстрировали средние показатели адгезии к клеткам эритроцитов крови барана, что подтверждает пробиотический потенциал указанных видов культур и соответствует требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериальная адгезия к поверхности кишечника может быть первоначально обусловлена неспецифическим физическим связыванием в виде гидрофобных взаимодействий, за которыми следует вторая стадия адгезии с помощью специфических компонентов клеточной стенки. Присутствие некоторых поверхностных белков, таких как протеиназы, закреплённых в клеточной стенке, повышает гидрофобность и адгезивные свойства у молочнокислых бактерий. Белки, связывающиеся со слизью, содержащие домены Mub и (или) MucBP (MUCin связывающий белок), представляют собой поверхностно адгезивные белки, способные связывать муцин. Кроме того, адгезии могут способствовать фибрии и пили. Помимо указанных механизмов способствовать адгезии могут другие поверхностные белки, такие как фибропектин связывающие белки (fibronectin binding proteins, FBP) и белки поверхностного слоя (surface layer proteins, SLP).

Эта информация коррелирует с данными, полученными нами при исследовании: низкие показатели степени адгезивности, определённые у пробиотического штамма дрожжей *S. cerevisiae* var. *bouardii*, выделенного из препарата «Энтерол», — 1,9. Дрожжи имеют иной набор генов, поскольку не относятся не только



**Рис. 4.** Степень адгезивности молочнокислых бактерий и дрожжей.

**Fig. 4.** The degree of adhesion of lactic acid bacteria and yeast.

к одному роду с молочнокислыми бактериями, но и даже к одному семейству.

Полученные результаты указывают на низкую способность штамма дрожжей прикрепляться к стенкам кишечника человека и животных, что свидетельствует о быстром прохождении дрожжевых клеток через ЖКТ и неспособности культуры штамма повлиять на состав аутохтонной микрофлоры человека и животных. Подобное свойство рассматривается производителем как непосредственное преимущество для использования препарата в клинической практике и пищевой промышленности.

Вместе с тем прилипание пробиотических бактерий оценивают *in vitro* с использованием муцина, адсорбированного на абиотических поверхностях, и канцерогенных клеточных линий человека, таких как CaCo-2 и HT-29, NCM460, чтобы имитировать адгезию к эпителиальным клеткам кишечника (IECs) [28, 29].

В Российском биотехнологическом университете разработан метод для определения адгезивных свойств бактерий с помощью линии клеток CaCo-2 (эпителиоподобные клетки аденокарциномы ободочной кишки человека) в монослое. Метод основан на взаимодействии бактерий с клеточной стенкой эпителиальных клеток колоректальной карциномы кишечника человека CaCo-2 в монослое и подсчёте связавшихся бактерий с монослоем [30].

Адгезивные свойства микроорганизмов определяются по числу бактерий, связывающихся с 1000 клетками CaCo-2:

- от 1010 до 3000 бактериальных клеток — высокоадгезивный штамм;
- от 210 до 1000 бактериальных клеток — среднеадгезивный штамм;
- от 0 до 200 бактериальных клеток — низкоадгезивный штамм.

Метод был опробован на энтерококках, относящихся к лактобактериям. Результаты исследования показали, что с 1000 клетками CaCo-2 связывается  $109 \times 10^3$  клеток *E. faecalis* 55 (B-8652) и  $27 \times 10^3$  клеток *E. thailandicus* КПБ-2 (B-10984). Из этого следует, что штаммы характеризуются высокоадгезивными свойствами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования позволили разработать последовательную схему скрининга пробиотических микроорганизмов, способных к активной пролиферации в кишечнике и, соответственно, к коррекции аутохтонной микрофлоры. При этом на начальном этапе возможно

использование более дешёвых и доступных методов скрининга по показателю уровня адгезии к эритроцитам крови. Такие штаммы, как *L. lactis* № 2407 (б) и *L. plantarum* № 2407, *E. faecium* № 6769 продемонстрировали высокие значения указанного показателя, штамм пробиотических дрожжей *S. cerevisiae* var. *boulardii* продемонстрировал низкие значения. Для более детального определения адгезивных свойств молочнокислых бактерий и дрожжей возможно применение современных методик с помощью клеточных линий, включая эпителиоподобные клетки аденокарциномы ободочной кишки человека CaCo-2, которые в целом подтверждают высокоадгезивные свойства лактобактерий и возможность их применения в клинической практике.

## 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: И.М. Чернуха — концептуализация, методология, руководство исследованием; Н.Г. Машенцева — ресурсы, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием, проведение исследования; М.С. Каночкина — методология, написание текста рукописи и редактирование, проведение исследования, визуализация; И.А. Фоменко — верификация и анализ данных, проведение исследования, написание рукописи.

## 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 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.M. Chernukha — conceptualization, methodology, research management; N.G. Mashentseva — resources, manuscript creation and editing, research management; M.S. Kanochkina — methodology, manuscript writing and editing, research, visualization; I.A. Fomenko — data verification and analysis, research, manuscript writing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия : пер. с нем. М. : Арнебия, 2003. 160 с.
2. Siciliano R.A., Mazzeo M.F. Molecular mechanisms of probiotic action: A proteomic perspective // *Curr Opin Microbiol.* 2012. Vol. 15, N 3. P. 390–396. doi: 10.1016/j.mib.2012.03.006
3. Madigan M.T., Martinko J.M., Dunlap P.V., Clark D.P. Bacteria: Gram-positive and other bacteria. In: Madigan M.T., Martinko J.M., Dunlap P.V., Clark D.P., editors. *Brock: Biology of Microorganisms.* San Francisco : Pearson Benjamin Cummings, 2009. P. 446–486.
4. Sanders M.E. How do we know when something called “probiotic” is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals // *Funct Food Rev.* 2009. Vol. 1. P. 3–12.
5. Azcarate-Peril M.Q.A., Altermann E., Goh Y.J., et al. Analysis of the genome sequence of *Lactobacillus gasseri* ATCC 33323 reveals the molecular basis of an autochthonous intestinal organism // *Appl Environ Microbiol.* 2008, Vol. 74, N 15. 4610–4625. doi: 10.1128/AEM.00054-08
6. Hill C., Guarner F., Reid G., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014. Vol. 11, N 8. P. 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
7. Slover C.M., Danziger L. *Lactobacillus*: A review // *Clin Microbiol Newsl.* 2008. Vol. 30. P. 23–27.
8. Muyyarikkandy M.S., Amalaradjou M.A. *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei* attenuate *Salmonella enteritidis*, *Salmonella Heidelberg* and *Salmonella typhimurium* colonization and virulence gene expression in vitro // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 11. P. 2381. doi: 10.3390/ijms18112381
9. Tan Y., Leonhard M., Moser D., Schneider-Stickler B. Inhibition activity of *Lactobacilli* supernatant against fungal-bacterial multispecies biofilm on silicone // *Microb Pathog.* 2017. Vol. 113. P. 197–201. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.051
10. Fukuda K. Is it feasible to control pathogen infection by competitive binding of probiotics to the host? // *Virulence.* 2017. Vol. 8, N 8. P. 1502–1505. doi: 10.1080/21505594.2017.1382798
11. Sánchez B., López P., González-Rodríguez I., et al. A flagellin-producing *Lactococcus* strain: Interaction with mucin and enteropathogens // *FEMS Microbiol Lett.* 2011. Vol. 318, N 2. P. 101–107. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02244.x
12. Son S.-H., Jeon H.-L., Yang S.-J., Lee N.-K., Paik H.-D. In vitro characterization of *Lactobacillus brevis* KU15006, an isolate from kimchi, reveals anti-adhesion activity against foodborne pathogens and antidiabetic properties // *Microb Pathog.* 2017. Vol. 112. P. 135–141. doi: 10.1016/j.micpath.2017.09.053
13. Buntin N., de Vos W.M., Hongpattarakare T. Variation of mucin adhesion, cell surface characteristics, and molecular mechanisms among *Lactobacillus plantarum* isolated from different habitats // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017. Vol. 101, N 20. 7663–7674. doi: 10.1007/s00253-017-8482-3
14. Lehri B., Seddon A.M., Karlyshev A.V. *Lactobacillus fermentum* 3872 as a potential tool for combatting *Campylobacter jejuni* infections // *Virulence* // 2017. Vol. 8, N 8. P. 1753–1760. doi: 10.1080/21505594.2017.1362533
15. Deplancke B., Gaskins H.R. Microbial modulation of innate defense: Goblet cells and the intestinal mucus layer // *Am J Clin Nutr.* 2001. Vol. 73, N 6. P. 1131S–1141S. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1131S
16. Johnson B.R., O’Flaherty S., Goh Y.J., et al. The S-layer associated serine protease homologue PrtX impacts cell surface-mediated microbe-host interactions of *Lactobacillus acidophilus* NCFM // *Front Microbiol.* 2017, Vol. 8. P. 1185. doi: 10.3389/fmicb.2017.01185
17. Johnson B., Selle K., O’Flaherty S., Goh Y.J., Klaenhammer T. Identification of extracellular surface-layer associated proteins in *Lactobacillus acidophilus* NCFM // *Microbiology.* 2013. Vol. 159, Pt. 11. P. 2269–2282. doi: 10.1099/mic.0.070755-0
18. Amenyogbe N., Kollmann T.R., Ben-Othman R. Early-life host-microbiome interface: The key frontier for immune development // *Front Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 111. doi: 10.3389/fped.2017.00111
19. Park W. Gut microbiomes and their metabolites shape human and animal health // *J Microbiol.* 2018. Vol. 56, N 3. P. 151–153. doi: 10.1007/s12275-018-0577-8
20. Bansil R., Turner B.S. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications // *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2006. Vol. 11, Issue 2–3. P. 164–170. doi: 10.1016/J.COCIS.2005.11.001
21. Van Tassell M.L., Miller M.J. *Lactobacillus* adhesion to mucus // *Nutrients.* 2011. Vol. 3, N 5. P. 613–636. doi: 10.3390/nu3050613
22. Etzold S., Juge N. Structural insights into bacterial recognition of intestinal mucins // *Curr Opin Struct Biol.* 2014. Vol. 28. P. 23–31. doi: 10.1016/j.sbi.2014.07.002
23. Tailford L.E., Crost E.H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome // *Front Genet.* 2015. Vol. 6. P. 81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081
24. Van de Guchte M., Chaze T., Jan G., Mistou M.-Y. Properties of probiotic bacteria explored by proteomic approaches // *Curr. Opin. Microbiol.* 2012. Vol. 15, N 3. P. 381–389. doi: 10.1016/j.mib.2012.04.003
25. Bentley-Hewitt K.L., Narbad A., Majsak-Newman G., Philo M.R., Lund E.K. *Lactobacilli* survival and adhesion to colonic epithelial cell lines is dependent on long chain fatty acid exposure // *Eur J Lipid Sci Technol.* 2017. Vol. 119, N 11. P. 1700062.
26. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition // *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010. Vol. 7, N 1. P. 1–19. doi: 10.1002/ejlt.201700062
27. Mays Z.J.S., Chappell T.C., Nair N.U. Quantifying and Engineering Mucus Adhesion of Probiotics // *ACS Synth Biol.* 2020. Vol. 9, N 2. P. 356–367. doi: 10.1021/acssynbio.9b00356
28. Monteagudo-Mera A., Rastall R.A., Gibson G.R., Charalampopoulos D., Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019. Vol. 103, N 16. P. 6463–6472. doi: 10.1007/s00253-019-09978-7
29. Wang M., Liu P., Kong L., Xu N., Lei H. Promotive effects of sesamin on proliferation and adhesion of intestinal probiotics and its mechanism of action // *Food Chem Toxicol.* 2021. Vol. 149. P. 112049. doi: 10.1016/j.fct.2021.112049
30. Патент RU на изобретение № 2 501 861 С1. Машенцева Н.Г., Нгуен Т.М.К. Способ определения адгезивных свойств бактерий рода *Enterococcus* с помощью клеточной линии CaCo-2. Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2501861C1\\_20131220](https://yandex.ru/patents/doc/RU2501861C1_20131220). Дата обращения: 25.04.2023.

## REFERENCES

1. Rush K, Rush F. *Mikrobiologicheskaya terapiya* [translated from German]. Moscow: Arnebiya; 2003. 160 p. (In Russ).
2. Siciliano RA, Mazzeo MF. Molecular mechanisms of probiotic action: A proteomic perspective // *Curr Opin Microbiol*. 2012. Vol. 15, N 3. P. 390–396. doi: 10.1016/j.mib.2012.03.006
3. Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. Bacteria: Gram-positive and other bacteria. In: Madigan M.T., Martinko J.M., Dunlap P.V., Clark D.P., editors. *Brock: Biology of Microorganisms*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2009. P. 446–486.
4. Sanders ME. How do we know when something called “probiotic” is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Funct Food Rev*. 2009;1:3–12.
5. Azcarate-Peril MQA, Altermann E, Goh YJ, et al. Analysis of the genome sequence of *Lactobacillus gasseri* ATCC 33323 reveals the molecular basis of an autochthonous intestinal organism. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(15):4610–4625. doi: 10.1128/AEM.00054-08
6. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
7. Slover CM, Danziger L. *Lactobacillus*: A review. *Clin Microbiol Newsl*. 2008;30:23–27.
8. Muyyarikkandy MS, Amalaradjou MA. *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei* attenuate *Salmonella enteritidis*, *Salmonella Heidelberg* and *Salmonella typhimurium* colonization and virulence gene expression in vitro. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2381. doi: 10.3390/ijms18112381
9. Tan Y, Leonhard M, Moser D, Schneider-Stickler B. Inhibition activity of *Lactobacilli* supernatant against fungal-bacterial multispecies biofilm on silicone. *Microb Pathog*. 2017;113:197–201. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.051
10. Fukuda K. Is it feasible to control pathogen infection by competitive binding of probiotics to the host? *Virulence*. 2017; 8(8):1502–1505. doi: 10.1080/21505594.2017.1382798
11. Sánchez B, López P, González-Rodríguez I, et al. A flagellin-producing *Lactococcus* strain: Interaction with mucin and enteropathogens. *FEMS Microbiol Lett*. 2011;318(2):101–107. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02244.x
12. Son S-H, Jeon H-L, Yang S-J, Lee N-K, Paik H-D. In vitro characterization of *Lactobacillus brevis* KU15006, an isolate from kimchi, reveals anti-adhesion activity against foodborne pathogens and antidiabetic properties. *Microb Pathog*. 2017;112:135–141. doi: 10.1016/j.micpath.2017.09.053
13. Buntin N, de Vos WM., Hongpattarakare T. Variation of mucin adhesion, cell surface characteristics, and molecular mechanisms among *Lactobacillus plantarum* isolated from different habitats. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017;101(20):7663–7674. doi: 10.1007/s00253-017-8482-3
14. Lehri B, Seddon AM, Karlyshev AV. *Lactobacillus fermentum* 3872 as a potential tool for combatting *Campylobacter jejuni* infections. *Virulence*. 2017;8(8):1753–1760. doi: 10.1080/21505594.2017.1362533
15. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: Goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(6):1131S–1141S. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1131S
16. Johnson BR, O’Flaherty S, Goh YJ, et al. The S-layer associated serine protease homologue PrtX impacts cell surface-mediated microbe-host interactions of *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Front Microbiol*. 2017;8:1185. doi: 10.3389/fmicb.2017.01185
17. Johnson B, Selle K, O’Flaherty S, Goh YJ, Klaenhammer T. Identification of extracellular surface-layer associated proteins in *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Microbiology*. 2013;159(11): 2269–2282. doi: 10.1099/mic.0.070755-0
18. Amenyogbe N, Kollmann TR, Ben-Othman R. Early-life host-microbiome interface: The key frontier for immune development. *Front Pediatr*. 2017;5:111. doi: 10.3389/fped.2017.00111
19. Park W. Gut microbiomes and their metabolites shape human and animal health. *J Microbiol*. 2018;56(3):151–153. doi: 10.1007/s12275-018-0577-8
20. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2006;11(2–3):164–170. doi: 10.1016/J.COCIS.2005.11.001
21. Van Tassell ML, Miller MJ. *Lactobacillus* adhesion to mucin. *Nutrients*. 2011;3(5):613–636. doi: 10.3390/nu3050613
22. Etzold S, Juge N. Structural insights into bacterial recognition of intestinal mucins. *Curr Opin Struct Biol*. 2014;28:23–31. doi: 10.1016/j.sbi.2014.07.002
23. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet*. 2015;6:81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081
24. Van de Guchte M, Chaze T, Jan G, Mistou M.-Y. Properties of probiotic bacteria explored by proteomic approaches. *Curr Opin Microbiol*. 2012;15(3):381–389. doi: 10.1016/j.mib.2012.04.003
25. Bentley-Hewitt KL, Narbad A, Majsak-Newman G, Philo MR, Lund EK. *Lactobacilli* survival and adhesion to colonic epithelial cell lines is dependent on long chain fatty acid exposure. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2017;119(11):1700062.
26. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*. 2010;7(1):1–19. doi: 10.1002/ejlt.201700062
27. Mays ZJS, Chappell TC, Nair NU. Quantifying and Engineering Mucus Adhesion of Probiotics. *ACS Synth Biol*. 2020;9(2):356–367. doi: 10.1021/acssynbio.9b00356
28. Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(16):6463–6472. doi: 10.1007/s00253-019-09978-7
29. Wang M, Liu P, Kong L, Xu N, Lei H. Promotive effects of sesamin on proliferation and adhesion of intestinal probiotics and its mechanism of action. *Food Chem Toxicol*. 2021;149:112049. doi: 10.1016/j.fct.2021.112049
30. Patent RU № 2 501 861 C1. Mashentseva N.G., Nguen T.M.K. *Sposob opredeleniya adgezivnykh svoystv bakterii roda Enterococcus s pomoshch’yu kletochnoi linii CaCo-2*. Available from: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2501861C1\\_20131220](https://yandex.ru/patents/doc/RU2501861C1_20131220) (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Машенцева Наталья Геннадьевна**, д.т.н., профессор;  
адрес: Россия, 125080, Москва, Волоколамское ш., д. 11;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-0585>;  
eLibrary SPIN: 9791-5806; e-mail: natali-mng@yandex.ru

**Каночкина Мария Сергеевна**, к.т.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-5957>;  
eLibrary SPIN: 2584-6474; e-mail: kanoch@yandex.ru

**Фоменко Иван Андреевич**, к.т.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-1705>;  
eLibrary SPIN: 5861-2838; e-mail: fomencoia@mgupp.ru

**Чернуха Ирина Михайловна**, д.т.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0927>;  
eLibrary SPIN: 3423-3754; e-mail: imcher@inbox.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Natalia G. Mashentseva**, Doc. Sci. (Tech), Professor;  
address: 11 Volokolamsk Highway, 125080 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9287-0585>;  
eLibrary SPIN: 9791-5806; e-mail: natali-mng@yandex.ru

**Marya S. Kanochkina**, Cand. Sci. (Tech);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-5957>;  
eLibrary SPIN: 2584-6474; e-mail: kanoch@yandex.ru

**Ivan A. Fomenko**, Cand. Sci. (Tech);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-1705>;  
eLibrary SPIN: 5861-2838; e-mail: fomencoia@mgupp.ru

**Irina M. Chernukha**, Doc. Sci. (Tech);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0927>;  
eLibrary SPIN: 3423-3754; e-mail: imcher@inbox.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321122>

# Выбор смеси для энтерального питания у пациентов в остром периоде тяжёлого состояния с повреждением головного мозга в отделении нейрореанимации

К.Ю. Крылов<sup>1, 2</sup>, С.В. Свиридов<sup>1</sup>, И.В. Веденина<sup>1</sup>, Р.С. Ягубян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Нутритивная поддержка является важной и неотъемлемой частью лечебного процесса для пациентов в интенсивной терапии. По причине тяжести состояния пациенты после нейрохирургических вмешательств и пациенты с повреждением центральной нервной системы, например вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, могут находиться в отделении интенсивной терапии. Проведение нутритивной поддержки данной категории пациентов имеет свои особенности. Энтеральное питание, как наиболее физиологичный вид питания, должно являться неотъемлемой частью лечебного процесса в отделении интенсивной терапии. У пациентов, находящихся в остром периоде тяжёлого состояния с повреждением головного мозга, к метаболическому ответу на повреждение добавляются также факторы, лимитирующие проведение энтерального питания: собственно повреждение головного мозга, нахождение в интенсивной терапии и методы интенсивной терапии. Выбор смеси для энтерального питания у данной категории пациентов является сложным и основополагающим для проведения адекватной нутритивной поддержки с покрытием потребностей в энергии и белке. В данном научном обзоре освещаются вопросы выбора смеси для энтерального питания пациентов отделения нейрореанимации, находящихся в остром периоде тяжёлого состояния.

**Ключевые слова:** нутритивная поддержка; повреждение головного мозга; нейрореанимация; энтеральное питание; интенсивная терапия; смесь для энтерального питания.

## Как цитировать

Крылов К.Ю., Свиридов С.В., Веденина И.В., Ягубян Р.С. Выбор смеси для энтерального питания у пациентов в остром периоде тяжёлого состояния с повреждением головного мозга в отделении нейрореанимации // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 1. С. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321122>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321122>

# The choice of enteral formula in patients in the acute period of critical ill with brain damage in the neurocritical care unit

Kirill Yu. Krylov<sup>1, 2</sup>, Sergey V. Sviridov<sup>1</sup>, Irina V. Vedenina<sup>1</sup>, Ruben S. Yagubyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Nutritional support is an important and integral part of the treatment process for critically ill patients. Patients after neurosurgical interventions and patients with damage to the central nervous system, for example, due to acute ischemic stroke, may be due to the severity of the condition in the intensive care unit. This is a separate category of patients and nutritional support for this category of patients has its own characteristics. Enteral nutrition, as the most physiological type of nutrition, should be an integral part of the treatment process in the intensive care unit. In patients in the acute period of a severe condition with brain damage, in addition to the metabolic response to damage, there are also factors that limit the implementation of enteral nutrition: the brain damage itself, being in intensive care, and methods of intensive therapy. The choice of an enteral formula in this category of patients is complex and fundamental to provide adequate nutritional support to cover energy and protein requirements. The purpose of this scientific review is to highlight the issues of choosing a mixture for enteral nutrition of patients in the neurocritical care unit who are in the acute period of a critical ill.

**Keywords:** nutritional support; brain damage; neurocritical care; enteral nutrition; intensive therapy; enteral formula.

## To cite this article

Krylov KYu, Sviridov SV, Vedenina IV, Yagubyan RS. The choice of enteral formula in patients in the acute period of critical ill with brain damage in the neurocritical care unit. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(1):29–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr321122>

Received: 07.03.2023

Accepted: 07.04.2023

Published: 25.04.2023



## INTRODUCTION

Nutritional support is an important and integral part of the treatment process for patients in intensive care. Adequate nutritional support reduces the number of infectious complications, ventilatory days, ICU days and the overall hospital stay [1]. A number of studies have shown that adequate nutritional support also reduces mortality [2].

Patients after neurosurgery and patients with damage to the central nervous system, e.g. due to an ischemic stroke, may be hospitalized in the intensive care unit. This is a different category of patients. The management of nutritional support in these patients has its own peculiarities.

Selecting an enteral feeding formula for a general surgical patient in the intensive care unit is always a challenge, as the normal functioning of the gut in this category of patients is disrupted by the surgery itself [3]. When comparing general surgical patients in the ICU with neurocritical care patients, it seems that the choice of enteral feedings for the latter is relatively straightforward, in contrast to that for general surgical patients. However, in addition to the metabolic changes common to all ICU patients in response to critical illness, gastrointestinal dysfunction is also common in neuroICUs, which significantly limits the use of enteral feeding and requires an individualised approach to enteral feeding [4].

This scientific review highlights the choice of enteral feeding formula for neurocritical care patients in the acute period critical illness.

## ENTERAL NUTRITION AS AN IMPORTANT AND INTEGRAL PART OF THE TREATMENT PROCESS FOR PATIENTS WITH BRAIN INJURY

Enteral nutrition should be an integral part of the treatment process in the intensive care unit.

Enteral nutrition can be roughly divided into oral nutritional support (ONS), and enteral tube feeding, where nutritional support is provided with specialized enteral formula through an oro-, nasogastric tube, gastrostomy or jejunostomy.

The current European guidelines on nutritional support for patients in the ICU recommend starting with oral nutrition whenever possible [5].

For patients in the neurocritical care unit, given the severity of their condition and their often decreased level of consciousness, the use of oral enteral feeding is usually not possible.

Specialized guidelines for nutritional support of patients in the neurocritical care unit were not found. However, from both international and domestic guidelines for nutritional support of patients in the acute period of critical illness, it follows that energy requirements this category of patients

should be determined by indirect calorimetry, if it is impossible — at the rate of 25–30 kcal/kg/day and not less than 1.2 g of protein per 1 kg body weight per day [5–7]. Recommendations differ slightly with regard to the amount of protein to be delivered to patients in intensive care. Some guidelines suggest 1.2–1.5 g/kg/day [6], others suggest up to 2 g/kg/day [7], and the European Association for Clinical Nutrition and Metabolism guidelines suggest at least 1.3 g/kg/day or more [5]. However, the average recommended protein dose is at least 1.2 g/kg/day.

It follows from the guidelines that, with a relatively low energy requirement, significantly higher protein doses are required. However, after 4–7 days, actually after the patient's condition has stabilised, both a high energy content and a high protein content are required [8].

Most publications and guidelines, both foreign and Russian, recommend starting nutritional support with enteral feeding [5–7]. Why is this important? Enteral feeding is the most physiological way of providing nutritional support. Early and correctly administered enteral feeding leads to a reduction in infectious complications and improved outcomes [9]. These enteral feeding effects are a consequence of gastrointestinal physiology. The lumen of the gastrointestinal tract contains a large number of bacterial flora, presented as both symbionts and opportunistic flora [10]. A number of studies have found that the critical illness leads to a shift in the gut microbial landscape towards pathogenic flora after only a few hours in the intensive care unit [11,12]. This condition is exacerbated by the ongoing intensive care, which often includes antibiotics, opioid analgesics and proton pump inhibitors [13–15].

The barrier separating the bacterial microbiocenosis in the lumen of the gastrointestinal tract and the bloodstream is the tight contacts between the cells of the intestinal epithelium. The human gastrointestinal tract, including the cells of the intestinal epithelium, receives nutrition from the food lump that follows a transit through its lumen [16]. Intestinal microflora, also fed by the food lump, enable modulation of immune responses and maintenance of intestinal mucosal homeostasis [17]. A prolonged absence of nutrition in the gastrointestinal lumen compromises the barrier function of the intestine and alters the composition of the microbiome, leading to bacterial translocation and, consequently, to an increase in infectious complications and even sepsis [18–20]. Therefore, early and adequate enteral feeding, especially in patients with brain injury, in the neurocritical care units is an important and indispensable method of intensive care to improve outcomes [21].

## GASTROINTESTINAL DISTURBANCE IN PATIENTS WITH BRAIN DAMAGE

Although enteral nutrition is the preferred way of providing nutritional support to patients in the ICU, it is often difficult to achieve the goals of energy and protein delivery

alone. A patient in the acute period of severe condition develops gastrointestinal dysfunction. Severe conditions and the patient's presence in the intensive care unit itself cause gastrointestinal dysfunction, and lead to disruption of the microbial landscape in the intestinal lumen [22].

While for patients who have undergone gastrointestinal surgery, gastrointestinal dysfunction is predictable and to be expected, for patients with central nervous system damage the causes of such dysfunction are not obvious. However, they do exist and are caused by the disruption of the central nervous system itself.

The barrier and contractile functions of the gastrointestinal tract as well as the intestinal microbiocenosis are impaired. Bansal et al. showed that traumatic brain injury stimulates an increase in the permeability of the intestinal wall, the mechanism of which is not fully understood. It is possible that expression of ZO-1 and occludin proteins in tight contacts may be decreased after craniocerebral trauma, leading to their damage [23]. A study by Olsen et al. showed that traumatic brain injury causes a delayed but significant decrease in intestinal contractile activity in the ileum, resulting in delayed transit. Reduced intestinal motility activity is attributed to secondary inflammatory damage, as evidenced by increased activity of the transcription factor kappa B (Nuclear factor kappa B), increased swelling and increased inflammatory cytokines in the intestinal smooth muscle [24]. A stay in the ICU leads to a shift of the gut microbial landscape towards pathological flora [11–12]. The development of dysbiosis, with a shift towards pathological flora, leads to bacterial invasion and bacterial translocation (25), and these disorders are exacerbated with the length of stay in the ICU [26–29].

A number of studies show that brain and spinal cord injury result in the same disruption of the gut microbial landscape [30–31].

Drugs used to treat patients with brain damage in the neuroreanimation unit, such as proton pump inhibitors, opioid analgesics, sedation and anaesthetic drugs, and catecholamines to maintain normal average blood pressure levels, also lead to gastrointestinal disturbances and disruption of the gut microbiome.

## ENTERAL FEEDING MIXES

Current recommendations are that nutritional support should start with oral intake, or if this is not possible, with enteral feeding for 48 hours [5, 6].

Enteral feeding should be started gradually during the initial period of critical condition, reaching a calculated volume by day 4–7 [5].

A large number of enteral feeding formula are now available, usually differing in chemical composition, physical properties and energy and protein content (Table) [32].

Liquid, ready-to-use enteral feeding formulas are now used for simplicity, convenience and safety in the intensive care unit [33].

Partially oligomeric protein hydrolysate-based enteral feeding formulas are easily absorbed, so their use in the acute period of severe condition is most preferable in the early phase [34]. As the patient stabilized and progresses from the early to the late acute phase, polymeric formulas should be used.

In all cases, hypercaloric hypernitrogenic formulas should be used in order to effectively support the patient

**Table.** Classification of enteral feeding formulas

Classification	Type of formula
In terms of chemical composition	Polymeric (complete). Oligomeric. Metabolically directed (e.g. in diabetes mellitus). Modular. Enriched with or without dietary fibres
In terms of energy content	Iso-caloric (1 ml=1 kcal). Hypercaloric (1 ml >1 kcal). Hypocaloric (1 ml <1 kcal)
In terms of protein content	Isonitrogenic (3.5–5.0 g/100 ml). Hyponitrogenic (<3.5 g/100ml). Hypernitrogenic (>5 g/100 ml)
By osmolarity	Isoosmolar (280–310 mOsm/l). Hypo-osmolar (less than 280 mOsm/l). Hyperosmolar (more than 310 mOsm/l)
In terms of physical properties	Liquid, ready to use. Powdered

with all the necessary nutrients in the right amounts according to current guidelines, while avoiding volume and energy overload, especially in the early period, and delivering sufficient protein.

So-called pro-inflammatory diets are also known to shift the gut microbiome towards pro-inflammatory flora, which in turn stimulates inflammation [25, 35]. It has been suggested that the gut is the 'driver' of multiple organ failure syndrome in critical conditions due to complex interactions between the intestinal epithelium and the immune system [36–39]. The modulation of the systemic inflammatory response to the critical condition requires the presence of omega-3 fatty acids in adequate amounts in the enteral feeding mixture.

Dietary fibre mixes are best used already in the rehabilitation phase because of their poor tolerability in the acute period, especially if the patient requires vasopressor support, due to a shift of the gut microbiome in the pathological direction [11, 12, 40].

The concept of 'standard enteral feeding formula' has changed considerably in recent years. Previously, an isocaloric isonitrogenic enteral feeding mixture was considered standard [41]. This is not the case for intensive care patients, given the current guidelines [42]. Currently, the standard enteral feeding formula for patients in the intensive care unit, including patients in the neurocritical care unit, is a hypercaloric hypernitrogenic formula without fibre.

Enteral feeding formulas for nutritional support of patients in the intensive care unit, including patients in the neurocritical care unit, should vary according to the phase of the metabolic response to stress from a moderate hypercaloric hypernitrogenic partially oligomeric formula without fibre in the early phase to a hypercaloric hypernitrogenic polymeric formula without fibre in the late phase.

## REFERENCES

1. Lee JS, Kang JE, Park SH, et al. Nutrition and Clinical Outcomes of Nutrition Support in Multidisciplinary Team for Critically Ill Patients. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(5):633–639. doi: 10.1002/ncp.10093
2. Sim J, Hong J, Na EM, Doo S, Jung YT. Early supplemental parenteral nutrition is associated with reduced mortality in critically ill surgical patients with high nutritional risk. *Clin Nutr*. 2021;40(12):5678–5683. doi: 10.1016/j.clnu.2021.10.008
3. Wobith M, Weimann A. Oral Nutritional Supplements and Enteral Nutrition in Patients with Gastrointestinal Surgery. *Nutrients*. 2021;13(8):2655. doi: 10.3390/nu13082655
4. Fu W, Shi N, Wan Y, et al. Risk Factors of Acute Gastrointestinal Failure in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury. *J Craniofac Surg*. 2020;31(2):e176–e179. doi: 10.1097/SCS.00000000000006130
5. 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

## CONCLUSION

The choice of an enteral feeding formula for a patient in a neurocritical care unit is an important component of adequate nutritional support. The choice of the formula and its individual adaptation to the phase of metabolic response to stress [5] is crucial for the adequacy and completeness of the enteral feeding given that the patient's ability to consume enteral nutrition in full on their own is limited.

The mixture should be selected on the basis of the patient's phase of metabolic response to trauma and stress. Selection should be based on indirect calorimetry data or at 20–25 kcal/kg/day and at least 1.2 g protein per 1 kg body weight per day with moderately hypercaloric (1,2 kcal/kg/day) hypernitrogenic (10 g/100 ml) partially oligomeric formula on the basis of protein hydrolysate without fibre with change over to enteral feeding at the rate of 25–30 kcal/kg/day and not less than 1.2 g of protein per 1 kg of body weight daily with hypercaloric (1.5–2.0 kcal/ml) polymeric formula without fibre. The addition of fibre to this formula is possible during the rehabilitation phase.

## 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.

6. *Metabolicheskii monitoring i nutritivnaya podderzhka pri provedenii dlitel'noi iskusstvennoi ventilyatsii legkikh: Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow; 2021. 36 p. (In Russ).
7. McClave S, Taylor B, Martindale R, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
8. 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
9. Van Zanten ARH. How to improve worldwide early enteral nutrition performance in intensive care units? *Crit Care*. 2018; 22(1):315. doi: 10.1186/s13054-018-2188-5

10. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017;4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9
11. Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, et al. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2361–2365. doi: 10.1007/s10620-011-1649-3
12. Babrowski T, Romanowski K, Fink D, et al. The intestinal environment of surgical injury transforms *Pseudomonas aeruginosa* into a discrete hypervirulent morphotype capable of causing lethal peritonitis. *Surgery*. 2013;153(1):36–43. doi: 10.1016/j.surg.2012.06.022
13. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(2):131–137. doi: 10.1097/mco.0000000000000348
14. Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1007–1014. doi: 10.1099/jmm.0.47387-0
15. Lankelma JM, Cranendonk DR, Belzer C, et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut*. 2017;66(9):1623–1630. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312132
16. Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1051. doi: 10.3390/ijms18051051
17. Bailey MA, Holscher HD. Microbiome-mediated effects of the Mediterranean diet on inflammation. *Adv Nutr*. 2018;9(3):193–206. doi: 10.1093/advances/nmy013
18. Wan X, Bi J, Gao X, et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice. *Nutrients*. 2015;7(8):6294–6312. doi: 10.3390/nu7085288
19. Levesque CL, Turner J, Li J, et al. In a neonatal piglet model of intestinal failure, administration of antibiotics and lack of enteral nutrition have a greater impact on intestinal microflora than surgical resection alone. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):938–945. doi: 10.1177/0148607115626903
20. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, Woods Ignatoski KM, Teitelbaum DH. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery*. 2015;157(4):732–742. doi: 10.1016/j.surg.2014.12.004
21. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(2):378–384. doi: 10.1093/ajcn/nqz290
22. Madl C, Madl U. Gastrointestinal motility in critically ill patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018;113(5):433–442. (In German). doi: 10.1007/s00063-018-0446-6
23. Bansal V, Costantini T, Kroll L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. *J Neurotrauma*. 2009;26(8):1353–1359. doi: 10.1089/neu.2008.0858
24. Olsen AB, Hetz RA, Xue H, et al. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(7):593–e463. doi: 10.1111/nmo.12121
25. Bailey JD, Diotallevi M, Nicol T, et al. Nitric Oxide modulates metabolic remodeling in inflammatory macrophages through TCA cycle regulation and itaconate accumulation. *Cell Rep*. 2019;28(1):218–30.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.018
26. Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1628–1634. doi: 10.1007/s10620-015-4011-3
27. Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio*. 2014;5(5):e01361–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01361-14>
28. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016;1(4). doi: 10.1128/mSphere.00199-16
29. Yeh A, Rogers MB, Firek B, et al. Dysbiosis across multiple body sites in critically ill adult surgical patients. *Shock*. 2016;46(6):649–654. doi: 10.1097/shk.0000000000000691
30. Kigerl KA, Zane K, Adams K, Sullivan MB, Popovich PG. The spinal cord-gut-immune axis as a master regulator of health and neurological function after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2020;323:113085. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113085
31. Nicholson SE, Watts LT, Burmeister DM, et al. Moderate traumatic brain injury alters the gastrointestinal microbiome in a time dependent manner. *Shock*. 2019;52(2):240–248. doi: 10.1097/SHK.0000000000001211
32. Luft VM, Lapitskii AV, Borovik TE, Bushueva TV, Sergeeva AM. *Spravochnik po klinicheskomu pitaniyu*. Saint Petersburg: RA Russkii Yuvelir LLC; 2021. 464 p. (In Russ).
33. Hassan-Ghomi M, Nikooyeh B, Motamed S, Neyestani RT. Efficacy of commercial formulas in comparison with home-made formulas for enteral feeding: A critical review. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:55. doi: 10.14196/mjiri.31.55
34. Hegazi RA, Wischmeyer PE. Clinical review: Optimizing enteral nutrition for critically ill patients — a simple data-driven formula. *Crit Care*. 2011;15(6):234. doi: 10.1186/cc10430
35. Annalisa N, Alessio T, Claudette TD, et al. Gut microbiota population: an indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style. *Mediat Inflamm*. 2014;2014:901308–11. doi: 10.1155/2014/901308
36. Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt B):2574–2583. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.03.005
37. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, et al. Aged gut microbiota contributes to systemical inflammaging after transfer to germ-free mice. *Front Immunol*. 2017;8:1385. doi: 10.3389/fimmu.2017.01385
38. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin*. 2016;32(2):203–212. doi: 10.1016/j.ccc.2015.11.004
39. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23–33. doi: 10.1016/j.yjnstr.2016.03.001
40. 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>
41. Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy*. 1994;14(3):314–320.
42. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, et al. Nutrition Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(7):1174–1184. doi: 10.1002/jpen.1930

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lee J.S., Kang J.E., Park S.H., et al. Nutrition and Clinical Outcomes of Nutrition Support in Multidisciplinary Team for Critically Ill Patients // *Nutr Clin Pract*. 2018. Vol. 33, N 5. P. 633–639. doi: 10.1002/ncp.10093
2. Sim J., Hong J., Na E.M., Doo S., Jung Y.T. Early supplemental parenteral nutrition is associated with reduced mortality in critically ill surgical patients with high nutritional risk // *Clin Nutr*. 2021. Vol. 40, N 12. P. 5678–5683. doi: 10.1016/j.clnu.2021.10.008
3. Wobith M., Weimann A. Oral Nutritional Supplements and Enteral Nutrition in Patients with Gastrointestinal Surgery // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 8. P. 2655. doi: 10.3390/nu13082655
4. Fu W., Shi N., Wan Y., et al. Risk Factors of Acute Gastrointestinal Failure in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury // *J Craniofac Surg*. 2020. Vol. 31, N 2. P. e176–e179. doi: 10.1097/SCS.0000000000006130
5. 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
6. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких : Клинические рекомендации. М., 2021. 36 с.
7. McClave S., Taylor B., Martindale R., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016. Vol. 40, N 2. P. 159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
8. 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
9. Van Zanten A.R.H. How to improve worldwide early enteral nutrition performance in intensive care units? // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, N 1. P. 315. doi: 10.1186/s13054-018-2188-5
10. Shi N., Li N., Duan X., Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system // *Mil Med Res*. 2017. Vol. 4, P. 14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9
11. Hayakawa M., Asahara T., Henzan N., et al. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults // *Dig Dis Sci*. 2011. Vol. 56, N 8. P. 2361–2365. doi: 10.1007/s10620-011-1649-3
12. Babrowski T., Romanowski K., Fink D., et al. The intestinal environment of surgical injury transforms *Pseudomonas aeruginosa* into a discrete hypervirulent morphotype capable of causing lethal peritonitis // *Surgery*. 2013. Vol. 153, N 1. P. 36–43. doi: 10.1016/j.surg.2012.06.022
13. Krezalek M.A., Yeh A., Alverdy J.C., Morowitz M. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017. Vol. 20, N 2. P. 131–137. doi: 10.1097/mco.0000000000000348
14. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients // *J Med Microbiol*. 2008. Vol. 57, Pt 8. P. 1007–1014. doi: 10.1099/jmm.0.47387-0
15. Lankelma J.M., Cranendonk D.R., Belzer C., et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study // *Gut*. 2017. Vol. 66, N 9. P. 1623–1630. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312132
16. Kim M.H., Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N 5. P. 1051. doi: 10.3390/ijms18051051
17. Bailey M.A., Holscher H.D. Microbiome-mediated effects of the Mediterranean diet on inflammation // *Adv Nutr*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 193–206. doi: 10.1093/advances/nmy013
18. Wan X., Bi J., Gao X., et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice // *Nutrients*. 2015. Vol. 7, N 8. P. 6294–6312. doi: 10.3390/nu7085288
19. Levesque C.L., Turner J., Li J., et al. In a neonatal piglet model of intestinal failure, administration of antibiotics and lack of enteral nutrition have a greater impact on intestinal microflora than surgical resection alone // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 6. P. 938–945. doi: 10.1177/0148607115626903
20. Ralls M.W., Demehri F.R., Feng Y., Woods Ignatoski K.M., Teitelbaum D.H. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function // *Surgery*. 2015. Vol. 157, N 4. P. 732–742. doi: 10.1016/j.surg.2014.12.004
21. Ohbe H., Jo T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan // *Am J Clin Nutr*. 2020. Vol. 111, N 2. P. 378–384. doi: 10.1093/ajcn/nqz290
22. Madl C., Madl U. Gastrointestinal motility in critically ill patients // *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018. Vol. 113, N 5. P. 433–442. (In German). doi: 10.1007/s00063-018-0446-6
23. Bansal V., Costantini T., Kroll L., et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis // *J Neurotrauma*. 2009. Vol. 26, N 8. P. 1353–1359. doi: 10.1089/neu.2008.0858
24. Olsen A.B., Hetz R.A., Xue H., et al. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility // *Neurogastroenterol Motil*. 2013. Vol. 25, N 7. P. 593–e463. doi: 10.1111/nmo.12121
25. Bailey J.D., Diotallevi M., Nicol T., et al. Nitric Oxide modulates metabolic remodeling in inflammatory macrophages through TCA cycle regulation and itaconate accumulation // *Cell Rep*. 2019. Vol. 28, N 1. P. 218–30.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.018
26. Ojima M., Motooka D., Shimizu K., et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients // *Dig Dis Sci*. 2016. Vol. 61, N 6. P. 1628–1634. doi: 10.1007/s10620-015-4011-3
27. Zaborin A., Smith D., Garfield K., et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness // *mBio*. 2014. Vol. 5, N 5. P. 01361–14. doi: 10.1128/mBio.01361-14
28. McDonald D., Ackermann G., Khailova L., et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness // *mSphere*. 2016. Vol. 1, N 4. doi: 10.1128/mSphere.00199-16
29. Yeh A., Rogers M.B., Firek B., et al. Dysbiosis across multiple body sites in critically ill adult surgical patients // *Shock*. 2016. Vol. 46, N 6. P. 649–654. doi: 10.1097/shk.0000000000000691
30. Kigerl K.A., Zane K., Adams K., Sullivan M.B., Popovich P.G. The spinal cord-gut-immune axis as a master regulator of health and neurological function after spinal cord injury // *Exp Neurol*. 2020. Vol. 323. P. 113085. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113085
31. Nicholson S.E., Watts L.T., Burmeister D.M., et al. Moderate traumatic brain injury alters the gastrointestinal microbiome in a time dependent manner // *Shock*. 2019. Vol. 52, N 2. P. 240–248. doi: 10.1097/SHK.0000000000001211
32. Луфт В.М., Лапицкий А.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Сергеева А.М. Справочник по клиническому питанию. СПб.: ООО «РА Русский Ювелир», 2021. 464 с.

- 33.** Hassan-Ghomi M., Nikooyeh B., Motamed S., Neyestani T.R. Efficacy of commercial formulas in comparison with home-made formulas for enteral feeding: A critical review // *Med J Islam Repub Iran*. 2017. Vol. 31. P. 55. doi: 10.14196/mjiri.31.55
- 34.** Hegazi R.A., Wischmeyer P.E. Clinical review: Optimizing enteral nutrition for critically ill patients — a simple data-driven formula // *Crit Care*. 2011. Vol. 15, N 6. P. 234. doi: 10.1186/cc10430
- 35.** Annalisa N., Alessio T., Claudette T.D., et al. Gut microbioma population: an indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style // *Mediat Inflamm*. 2014. Vol. 2014. P. 901308–11. doi: 10.1155/2014/901308
- 36.** Fay K.T., Ford M.L., Coopersmith C.M. The intestinal microenvironment in sepsis. *Biochim Biophys // Acta Mol Basis Dis*. 2017. Vol. 1863, N 10, Pt. B. P. 2574–2583. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.03.005
- 37.** Franssen F., van Beek A.A., Borghuis T., et al. Aged gut microbiota contributes to systemical inflammaging after transfer to germ-free mice // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1385. doi: 10.3389/fimmu.2017.01385
- 38.** Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness // *Crit Care Clin*. 2016. Vol. 32, N 2. P. 203–212. doi: 10.1016/j.ccc.2015.11.004
- 39.** Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation // *Neurobiol Stress*. 2016. Vol. 4. P. 23–33. doi: 10.1016/j.jynstr.2016.03.001
- 40.** 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: 10.17816/clinutr119857
- 41.** Brown R.O., Hunt H., Mowatt-Larssen C.A., et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients // *Pharmacotherapy*. 1994. Vol. 14, N 3. P. 314–320.
- 42.** Martindale R., Patel J.J., Taylor B., et al. Nutrition Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020. Vol. 44, N 7. P. 1174–1184. doi: 10.1002/jpen.1930

## AUTHORS' INFO

\* **Kirill Yu. Krylov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 1 bld. 10, Ostrovityanova street, 125047 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>;  
eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: [kkrylov@nsi.ru](mailto:kkrylov@nsi.ru)

**Sergey V. Sviridov**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;  
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: [sergey.sviridov.59@mail.ru](mailto:sergey.sviridov.59@mail.ru)

**Irina V. Vedenina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-6767>;  
eLibrary SPIN: 6199-6980; e-mail: [viv54@mail.ru](mailto:viv54@mail.ru)

**Ruben S. Yagubyan**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-890X>;  
eLibrary SPIN: 5617-6196; e-mail: [admin@airkafrgmu.ru](mailto:admin@airkafrgmu.ru)

## ОБ АВТОРАХ

\* **Крылов Кирилл Юрьевич**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>;  
eLibrary SPIN: 9435-0854; e-mail: [kkrylov@nsi.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:viv54@mail.ru)

**Ягубян Рубен Сергеевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-890X>;  
eLibrary SPIN: 5617-6196; e-mail: [admin@airkafrgmu.ru](mailto:admin@airkafrgmu.ru)

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr313070>

## Полуэлементные смеси и их роль в питании оперированных детей

Ю.В. Ерпулёва

Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Лекция предназначена для специалистов, сталкивающихся с вопросами энтерального питания у детей. В лекции рассматриваются основные показания к использованию смесей на основе гидролизованного белка.

Описаны особенности желудочно-кишечного тракта детей раннего возраста, отмечены преимущества использования сывороточного белка.

**Ключевые слова:** дети; энтеральное питание; гидролизированный белок; сывороточный белок; ранний послеоперационный период.

### Как цитировать

Ерпулёва Ю.В. Полуэлементные смеси и их роль в питании оперированных детей // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 1. С. 38–41.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr313070>

Рукопись получена: 03.03.2023

Рукопись одобрена: 07.04.2023

Опубликована: 25.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr313070>

## Semielemental mixtures and their role in the nutrition of operated children

Julia V. Erpuleva

Children's City Clinical Hospital N 9, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The lecture is intended for professionals dealing with issues of enteral nutrition in children. The lecture discusses the main indications for the use of mixtures based on hydrolyzed protein.

The features of the gastrointestinal tract of young children are described, the advantages of using whey protein are noted.

**Keywords:** children; enteral nutrition; hydrolyzed protein; whey protein; early postoperative period.

### To cite this article

Erpuleva JV. Semielemental mixtures and their role in the nutrition of operated children. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(1):38–41.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr313070>

Received: 03.03.2023

Accepted: 07.04.2023

Published: 25.04.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Питание детей с первых дней жизни является важным компонентом проводимой терапии. Сегодня преимущество перед стандартными лечебными диетами получили специализированные продукты питания, достоинства которых выражаются в полном сбалансированном соответствии потребностям детей, наличии необходимых витаминов и микроэлементов, высококачественных белков, жирных кислот [1].

Большое значение фактор питания приобретает при наличии у детей заболеваний. Накоплен клинический материал о применении полуэлементных смесей при лечении у детей кишечных свищей, синдрома короткой кишки, воспалительных заболеваний толстой кишки [2]. Сложности проведения питания естественным путём у детей в послеоперационном периоде обусловлена состоянием больного, необходимостью проведения искусственной вентиляции лёгких, парезом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а у пациентов с глубокими ожогами — наличием стрессовых язв. Именно в подобных случаях перед лечащим врачом наиболее остро возникает проблема должного обеспечения ребёнка всеми необходимыми питательными веществами с учётом заболевания и морфофункциональных особенностей детей.

Ферментное обеспечение кишечного пищеварения у младенцев также имеет свои особенности. Так, секреция ферментов поджелудочной железы формируется в разные сроки. Прежде всего начинают синтезироваться трипсин и химотрипсин, позже — липаза и затем — амилаза [3]. Ферментативная активность панкреатического сока особенно низка у недоношенных детей. Активность внешнесекреторной функции поджелудочной железы существенно активируется при переходе на смешанное питание.

Желчеотделение у новорождённых достаточно интенсивное (на 1 кг массы тела новорождённого секретруется желчи в 3–4 раза больше, чем у взрослого) [4]. Секреторные элементы слизистой оболочки кишечника ребёнка, несмотря на меньшее удельное количество ворсин по сравнению с детьми старшего возраста, к моменту рождения хорошо сформированы и обеспечивают высокую активность пристеночного пищеварения. За счёт этого у грудного ребёнка последнее компенсирует относительную функциональную необеспеченность полостного пищеварения. В раннем постнатальном периоде высока проницаемость кишечного барьера, вследствие чего некоторое количество высокомолекулярных компонентов пищи, в частности белков, может транспортироваться из полости кишки в кровоток в негидролизованном виде.

Белки женского молока перевариваются и всасываются в тонкой кишке грудных детей полнее (на 90–95%), чем коровьего (на 60–70%) [5]. Поэтому с введением прикорма

возрастает значение полостного пищеварения за счёт желудочных и панкреатических протеиназ с расщеплением белков до дипептидов и олигопептидов. Возрастает также нагрузка на собственно кишечные пептидазы. Сывороточный белок обладает высокой питательной ценностью и отличается большим содержанием незаменимых аминокислот. У детей, которых вскармливали смесями с преимущественным содержанием сывороточного белка, быстрее прибавлялась масса тела.

Поэтому обеспечение организма ребёнка достаточным количеством высококачественного белка является главной задачей энтеральной поддержки, особенно у детей в раннем послеоперационном периоде с нарушениями функции ЖКТ.

Новорождённым с нарушением переваривания и всасывания пищи в ЖКТ, а также с хирургическими вмешательствами рекомендовано полное или сочетанное и обязательно непрерывное зондовое питание с использованием полуэлементных смесей [6]. Это позволяет обеспечить равномерную нагрузку на ферментативный аппарат ЖКТ, создавая тем самым оптимальные условия для переваривания и всасывания смесей. В условиях гиперметаболизма не всегда удаётся обеспечить его энергетические и пластические потребности, что в ряде случаев требует дополнительного назначения энтерального питания с активным использованием полуэлементных смесей, поэтому для врача чрезвычайно важен выбор смеси.

Смеси различаются по составу. От качества белка зависит успешность проводимого энтерального питания. Детям белок необходим для поддержания клеточной массы в организме и фактически для исполнения всех его основных функций. Нельзя забывать, что ребёнок продолжает расти и развиваться даже в период заболевания и (или) хирургического вмешательства. Белок у детей является структурным компонентом тканей и других биологических веществ, в том числе мышечной ткани — сердца, органов дыхания, скелетных мышц; ферментов; иммунных клеток, включая антитела; висцеральных белков, клеточных переносчиков — гормонов, цитокинов и нейромодуляторов; транспортных систем — для лекарств, жиров, водорастворимых витаминов.

Часто в раннем послеоперационном периоде наблюдается недостаточность ферментативного гидролиза нутриентов в тонкой кишке. С этой целью используют смеси, содержащие основные питательные вещества в виде гидролизатов.

## ДОСТОИНСТВА СОВРЕМЕННЫХ ПОЛУЭЛЕМЕНТНЫХ СМЕСЕЙ

- Сбалансированный состав в соответствии с потребностями детей.
- Наличие высококачественных белков с оптимальным составом аминокислот.



- Наличие всех жизненно важных витаминов и микроэлементов, обеспечивающих оптимальный антиоксидантный и иммунный статус.

- Отсутствие глютена и лактозы, что позволяет использовать эти смеси в питании детей с ферментопатиями.

Современные специальные смеси легко перевариваются и усваиваются. Они обеспечивают относительный функциональный покой для печени и поджелудочной железы. Использование смесей в раннем послеоперационном периоде способствует более быстрому восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки.

В качестве углеводов в смесях используются декстрин-мальтоза и моносахариды. С учётом нередко возникающей у детей в послеоперационном периоде относительной дисахаридазной недостаточности рекомендуется использовать смеси без лактозы.

## ФОРМЫ БЕЛКА В СМЕСЯХ ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Существует три формы белка, в которых он может присутствовать в смесях для энтерального питания.

1. Интактный или цельный белок — казеин, сывороточный, соевый, яичный, молочный. Обычно молекулы цельных белков представляют собой цепи из нескольких сотен аминокислот.
2. Пептиды представляют собой гидролизованный белок. В состав пептидов входит от 2 до 99 аминокислот.
3. Свободные аминокислоты — индивидуальные аминокислоты. Идентифицированы транспортные системы ди- и трипептидов.

## КАЧЕСТВО БЕЛКА

Пептиды имеют также другие преимущества, связанные с качеством присутствующего в них белка. Полагают, что полипептиды стимулируют пептидазы ворсинок и таким образом поддерживают объём кишечной стенки и функцию кишечника, а также потенциально препятствуют бактериальной транслокации вследствие атрофии слизистой кишечника.

В состав пептидных смесей могут входить биологически активные пептиды. У больных с нарушением работы ЖКТ пептидное питание имеет ряд преимуществ по сравнению со смесями на основе цельных белков [7]. Раннее энтеральное питание положительно влияет на поддержание целостности кишечника, его барьерной функции и иммунологической защиты, что позволяет снизить риск септических осложнений у пациентов в ранние сроки после оперативного вмешательства.

Говоря о сывороточном белке, следует напомнить, что он является высоко биологически ценным продуктом с широким набором аминокислот; у белка отмечается

оптимальный коэффициент белковой эффективности по серосодержащим аминокислотам / аминокислотам с разветвлённой цепью = 3,2; белок способствует восстановлению двигательной активности желудка и кишечника, что важно у критических больных при нарушениях двигательной функции ЖКТ, сывороточный белок содержит 20–25% альфа-лактоальбумина, содержащегося в женском молоке, что важно для детей до первого года жизни, белок не переваривается в желудке, а усваивается в кишечнике.

Жировой состав представлен среднецепочечными триглицеридами, что улучшает усвоение смеси в ЖКТ, а также позволяет назначать её в ранние сроки после операций, в том числе на ЖКТ, при ограниченном усвоении жиров у пациентов в критических состояниях с нарушениями функции пищеварительной системы.

Углеводный компонент сформирован смесью мальтодекстринов с различным декстрозным эквивалентом (степенью гидролиза). Соотношение углеводных компонентов обеспечивает низкую осмоляльность (315 мОсм/л) и хорошие органолептические свойства продукта. Смесь имеет сбалансированный витаминно-минеральный состав, что делает возможным её применение в течение длительного времени. Наличие сывороточных протеинов и среднецепочечных триглицеридов повышает усвояемость смесей в ЖКТ детей в критических состояниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование полуэлементных смесей обеспечивает естественный путь введения пищевых веществ. Достоинства специализированных продуктов питания выражаются в полном сбалансированном составе, наличии важных витаминов и микроэлементов, высококачественных белков. Это не только позволяет обеспечить ребёнка необходимыми нутриентами, но и, главное, расширяет возможности лечения и выхаживания больных детей в раннем послеоперационном периоде.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

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

**Competing interests.** The author declare that she has no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерпулёва Ю.В. Энтеральное питание детей : показания, обеспечение, средства : практическое руководство для врачей. СПб. : Эко-Вектор, 2022. 55 с.
2. Ерпулёва Ю.В., Лекманов А.У. Использование полуэлементных смесей на ранних этапах энтерального питания у детей с тяжёлой травмой // Русский медицинский журнал. 2007. № 21. С. 1585.
3. Парентеральное и энтеральное питание детей. Практическое руководство / под ред. проф. Ю.В. Ерпулёвой, проф. А.И. Чубаровой, проф. О.Л. Чугуновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 304 с.
4. Нутритивная поддержка детей в интенсивной терапии // Парентеральное и энтеральное питание : национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутии, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 799 с.
5. Руководство по клиническому питанию. Особенности нутриционной поддержки больных в педиатрии // Клиническое питание больных в интенсивной медицине : практическое руководство / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко. 2-е изд., доп. СПб. : Арт-Экспресс, 2013. 460 с.
6. Smith C., Norton H., Patel M., Simpson K., Saduera S. Use and Tolerance of a High Energy Peptide Based Paediatric Oral Nutritional Supplement: A UK Multicentre Trial // Journal of Clinical Nutrition and Dietetics. 2021. Vol. 7, N 3. P. 1.
7. Kreymann K., Berger M., Deutz N., et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care // Clin Nutr. 2006. Vol. 25. P. 210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021

## REFERENCES

1. Erpuleva JV. *Enteral'noe pitanie detei: pokazaniya, obespechenie, sredstva: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Eco-vector; 2022. 55 p. (In Russ).
2. Erpuleva JV, Lekmanov AU. Ispol'zovanie poluelementnykh smesei na rannikh etapakh enteral'nogo pitaniya u detei s tyazheloi travmoi. *Russian Medical Journal*. 2007(21):1585. (In Russ).
3. Erpuleva JV, Chubarova AI, Chugunova OL, editors. *Parenteral'noe i enteral'noe pitanie detei. Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016, 304 p. (In Russ).
4. Nutritivnaya podderzhka detei v intensivnoi terapii. In: Khubutiya MSh, Popova TS, Saltanov AI, editors. *Parenteral'noe i enteral'noe pitanie: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 799 p. (In Russ).
5. Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu. Osobennosti nutritsionnoi podderzhki bol'nykh v pediatrii. In: Luft VM, Bagnenko SF, editors. *Klinicheskoe pitanie bol'nykh v intensivnoi meditsine : prakticheskoe rukovodstvo*. 2nd ed. Saint Petersburg: Art-Ekspress; 2013. 460 p. (In Russ).
6. Smith C, Norton H, Patel M, Simpson K, Saduera S. Use and Tolerance of a High Energy Peptide Based Paediatric Oral Nutritional Supplement: A UK Multicentre Trial. *Journal of Clinical Nutrition and Dietetics*. 2021;7(3):1.
7. Kreymann K, Berger M, Deutz N, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25:210–223. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.021

## ОБ АВТОРЕ

**Ерпулёва Юлия Владимировна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский пр-д, д. 29;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8018-3366>;  
e-mail: [j\\_stier@mail.ru](mailto:j_stier@mail.ru)

## AUTHOR'S INFO

**Julia V. Erpuleva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 29 Shmitovskiy ave., 123317 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8018-3366>;  
e-mail: [j\\_stier@mail.ru](mailto:j_stier@mail.ru)

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr322033>

## Интервью с Тamarой Сергеевной Поповой

С.В. Свиридов

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

### АННОТАЦИЯ

Глубокоуважаемые читатели! Сегодня в рубрике нашего журнала «Интервью с ведущими специалистами» — встреча с доктором биологических наук, профессором, Лауреатом Государственной премии СССР, Лауреатом Премии Правительства Москвы по медицине Тamarой Сергеевной Поповой.

Тамара Сергеевна — один из ведущих специалистов по клиническому питанию в нашей стране и в Европе. С её именем связаны крупные разработки в области энтерального питания, которые легли в основу создания целой группы отечественных препаратов для коррекции нарушений метаболизма при хронических и угрожающих жизни состояниях. Высокоэрудированный и глубокой души человек, педагог, максималист в своих начинаниях, она является опорой отечественной школы клинического питания.

**Ключевые слова:** клиническое питание; энтеральное питание; метаболизм.

### Как цитировать

Свиридов С.В. Интервью с Тamarой Сергеевной Поповой // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 1. С. 42–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr322033>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr322033>

# Interview with Tamara Sergeevna Popova

Sergey V. Sviridov

Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Dear readers! Today, in the section of our magazine “Interviews with Leading Experts”, a meeting with Tamara Sergeevna Popova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Laureate of the USSR State Prize, Laureate of the Moscow Government Prize in Medicine.

Tamara Sergeevna is one of the leading specialists in clinical nutrition in Russia and in Europe. Her name is associated with major developments in the field of enteral nutrition, which formed the basis for the creation of a whole group of domestic drugs for the correction of metabolic disorders in chronic and life-threatening conditions. A highly erudite and deep-hearted person, a teacher, a maximalist in life is a stronghold of the national school of clinical nutrition.

**Keywords:** clinical nutrition; enteral nutrition; metabolism.

## To cite this article

Sviridov SV. Interview with Tamara Sergeevna Popova. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(1):42–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr322033>

Received: 07.04.2023

Accepted: 08.04.2023

Published: 25.04.2023

— Тамара Сергеевна, вы с красным дипломом окончили биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова — лидера биологического образования в России. В Интернете, на сайте биофака МГУ, написано, что «биофак — не просто факультет, это сообщество. Прежде всего биофак — это люди». Кого из своих педагогов МГУ вы вспоминаете наиболее часто? Кто из известных биологов учился с вами на одном курсе или в группе? Расскажите кратко о них. Я полагаю, что это будет интересно для читателей нашего журнала.

— Да, одним из лучших периодов своей жизни я считаю годы учёбы на биофаке МГУ. Этому во многом способствовали преподаватели высокого уровня и ведущие учёные нашей страны, работавшие на факультете. Трудно в коротком интервью отметить всех, но я хотела бы выделить двух выдающихся учёных, учёба у которых во многом определила моё становление в профессии.

В те годы, вплоть до внезапной кончины в 1961 году, заведующим кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ был выдающийся отечественный физиолог, член-корреспондент АН СССР и действительный член АН Армянской ССР Хачатур Сергеевич Коштыянец. Учёный с мировым именем, яркая личность. Студенты всегда с большим интересом слушали его блестящие лекции. Его научные интересы касались различных разделов физиологии — от пищеварения до медиаторных процессов в нервной системе. Профессор Х.С. Коштыянец положил начало изучению проблемы эволюции функций организмов и заложил теоретические основы эволюционной физиологии, разработал энзимо-химическую медиаторную гипотезу возбуждения нерва, основанную на взаимодействии процессов обмена веществ и на структуре их белков. Был убеждённым сторонником химических механизмов передачи возбуждения с клетки на клетку.

В последующие годы кафедрой физиологии человека и животных руководил профессор Михаил Егорович Удельнов, автор фундаментальных открытий по регулируемому влиянию симпатической и парасимпатической нервной системы на сердечно-сосудистую систему. Параллельно с работой на кафедре М.Е. Удельнов руководил лабораторией в Институте терапии АМН СССР. Будучи ведущим специалистом в области физиологии сердца, он разрабатывал электрофизиологическое направление в электрокардиографии — многоканальное отведение биотоков.

Из моих сокурсников, ставших известными биологами в нашей стране и за рубежом, хотелось бы отметить академика РАН Леонида Валентиновича Розенштрауха — всемирно известного специалиста в области электрофизиологии сердца, дважды Лауреата Государственной Премии СССР и РФ — «За цикл работ по молекулярным и клеточным механизмам функционирования сердечной мышцы в норме и патологии» и «За создание и внедрение в медицинскую практику высокоэффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения

нарушений сердечного ритма», автора научного открытия — «явления регуляции силы сокращения сердечной мышцы креатином». Работал в НИИ Экспериментальной кардиологии КНЦ РАМН.

Мой сокурсник и многолетний друг профессор Александр Михайлович Бутенко — руководитель отдела арбовирусов и лаборатории биологии и индикации арбовирусов, лауреат Государственной премии РФ по науке и технике и премии Д.И. Ивановского по вирусологии. Под его руководством и при его непосредственном участии в 1999 году была расшифрована этиология и изучены многие вопросы эпидемиологии крупной вспышки лихорадки Западного Нила на юге Европейской части России. Александр Михайлович — автор решения проблемы лечения крымской геморрагической лихорадки (выделение вируса, изучение его свойств, доказательство нозологического единства крымской геморрагической лихорадки в различных частях её ареала, разработка системы специфической диагностики, создание вакцины, всестороннее изучение аспектов эпидемиологии и факторов природной очаговости).

— Рассмотрение различных аспектов клинического питания стало постоянным пунктом на многочисленных конгрессах и симпозиумах врачей различных специальностей — хирургов, неврологов, реабилитологов, терапевтов, кардиологов, геронтологов и др. Более того, данной проблеме часто отводятся целые секционные заседания в рамках крупнейших форумов, в том числе в нашей стране. А ведь совсем недавно вопросам нутритивной поддержки не уделялось такого внимания. Что же произошло за эти годы и как это объяснить?

— Столь пристальное внимание к проблеме нутритивной поддержки связано с результатами целой серии исследований, выполненных во второй половине прошлого столетия и в настоящее время, показавшими с высокой степенью достоверности, что нутритивная недостаточность является независимым фактором, определяющим исходы лечения различных заболеваний.

По данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), Американской ассоциации парентерального и энтерального питания (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN), Национальной ассоциации парентерального и энтерального питания [до 2014 года, в последующем и до настоящего времени — Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма (Россия)]. — *Примеч. авт.*] более 50% больных и пострадавших, поступающих в стационары, имеют существенные нарушения пищевого статуса. Нарушения питания в значительной степени снижают эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, особенно при травмах, ожогах, обширных оперативных вмешательствах, инсультах и т.д., увеличивают риск

развития септических и инфекционных осложнений, отрицательно влияют на продолжительность пребывания больных в стационаре, ухудшают показатели летальности. Риск развития питательной недостаточности значительно возрастает (50–80%) у больных в критических состояниях, с респираторными заболеваниями, диабетом, воспалительными процессами, злокачественными опухолями.

Вместе с тем, как показывает опыт отечественных и зарубежных клиницистов, устранение питательной недостаточности существенно улучшает исходы лечения различных категорий больных и пострадавших, снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений (с 46 до 17%) и летальность (с 11,7 до 6%), значительно сокращает сроки пребывания в стационаре (на 25%) и период реабилитации, повышает качество жизни больных с хроническими заболеваниями, уменьшает в два раза стоимость лечебно-диагностического процесса и на 15–30% расход дорогостоящих препаратов.

В соответствии с современными представлениями обязательным компонентом лечения пациентов хирургического и терапевтического профиля является нутритивно-метаболическая поддержка, направленная на полноценное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма, а также введение нутриентов как фармакологического средства коррекции метаболического ответа организма на стресс, в том числе метаболическая терапия синдрома кишечной недостаточности.

В связи с этим начиная с 1970–1980-х годов в стандарте лечебных мероприятий клинической медицины, как у нас в стране, так и за рубежом, важным и обязательным компонентом становится так называемая нутритивная поддержка, предполагающая коррекцию метаболических нарушений и полноценное энергопластическое обеспечение больных и пострадавших с нарушенным нутритивно-метаболическим статусом посредством орального питания, энтерального питания через зонд специальными смесями, частичного или полного парентерального питания. Хотелось бы отметить и значительную роль Национальной ассоциации клинического питания и метаболизма в становлении проблемы нутритивной поддержки в нашей стране. За годы своего существования ассоциация провела 24 международных конгресса «Парентеральное и энтеральное питание», 2 Московские школы, более 20 LLL курсов по программе ESPEN. В 2014 году вышло в свет первое издание, а в январе 2023 года — второе издание Национального руководства по парентеральному и энтеральному питанию. Немалое значение имело также строительство в 2002 году первого и пока единственного в России отечественного завода по производству смесей энтерального питания. Сегодня завод выпускает всю линейку смесей энтерального питания, абсолютно не уступающих зарубежным аналогам. Все смеси разработаны под моим руководством в тесном творческом содружестве ведущих учёных НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко,

НМИЦ здоровья детей. Огромную роль сыграл приказ Министерства здравоохранения РФ № 330 от 5 августа 2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 12 сентября 2003 г., регистрационный № 5073, далее — приказ № 330. — *Примеч. ред.*), в котором впервые в нашей стране представлены все аспекты энтерального питания, включая приобретение смесей энтерального питания.

— *Все привыкли, что имя профессора Тамары Сергеевны Поповой неразделимо с НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. А может быть, в вашей жизни были и другие научно-исследовательские центры и лаборатории? Расскажите о самых значимых для вас встречах в стенах «Склифа», которые определили ваши взгляды и научные направления.*

— После окончания МГУ я работала в лаборатории физиологии НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, где занималась изучением состояния периферических сосудов при аритмиях; в лаборатории экспериментального обеспечения космических полётов Института медико-биологических проблем РАН, где занималась изучением состояния и реакций сердечно-сосудистой системы при действии факторов космического полёта. Окончательный выбор направления моей научной деятельности состоялся в лаборатории пищеварения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где я встретила с моим учителем, выдающимся советским физиологом профессором Юрием Морисовичем Гальпериним. В последующем вместе с учителем мы перешли в лабораторию экспериментальной патологии НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где я и тружусь по сей день.

Ю.М. Гальперин — Лауреат Государственной премии СССР, большой учёный и замечательный человек. Исследования школы Ю.М. Гальперина принесли немалую славу институту. Изучая функциональную активность кишечника в раннем послеоперационном периоде, он ввёл понятие синдрома кишечной недостаточности, создал концепцию развития такого грозного осложнения, как парезы и параличи желудочно-кишечного тракта, обосновал патогенетическую терапию при них. Его монография «Парезы и параличи желудочно-кишечного тракта» хорошо известна хирургам. Сфера научных интересов Юрия Морисовича была достаточно широка — от изучения патогенеза травмы груди до электрофизиологии желудочно-кишечного тракта. В последние годы жизни вместе со сподвижниками он изучил процессы гомеостатирования энтеральной среды, открыл феномен гетерофазности полостного гидролиза пищевых веществ на так называемых флокулярных гелевых структурах, формирующихся в полости двенадцатиперстной кишки при закислении её щелочного содержимого периодически поступающим желудочным соком в присутствии высокой концентрации

гликопротеинов, выдвинул первые фундаментальные обоснования нутритивной энтеральной терапии и критерии отбора смесей для зондового питания по коэффициенту эвакуации при аутоперфузионном введении составов, разработал экспериментальные модели исследования механизмов всасывания в тонкой кишке (оригинальные операции полифистульных животных), руководил работами по созданию оригинальных моделей насосов (оксигенаторов-перфузаторов) для проведения зондового кормления. Юрий Морисович был широко известен в международном научном сообществе.

Встреча и долгие годы сотрудничества с профессором Ларисой Ивановной Герасимовой во многом определили клинические подходы к проблеме нутритивной поддержки в критических состояниях. В 1989 году за разработку новых методов искусственного питания раненых и обожжённых Л.И. Герасимовой и другим учёным НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского была присуждена Государственная премия СССР.

Следует отметить, что институт всегда был богат учёными отечественного и мирового уровня, общение и творческое содружество с которыми, несомненно, отразилось на моих научных исследованиях и позволило данные экспериментальных исследований успешно экстраполировать в клинику. В этой связи хочу вспомнить профессора М.К. Щербатенко, разработавшую методики экстренных рентгенологических исследований и рентгеносемиотику различных неотложных состояний; руководителя центра токсикологии академика РАМН профессора Е.А. Лужникова; Лауреата Государственной премии СССР профессора Н.Н. Каншина, замечательного человека, блестящего хирурга, в содружестве с которым мы разрабатывали зонды для декомпрессии кишечника и энтерального зондового питания.

— *Ваша научная и практическая работа тесно связана с клинической работой НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Неужели никогда не возникало ощущение, что ваше призвание — лечебное дело? Хотя бы раз промелькнуло желание быть врачом?*

— Нет. Всю свою научную жизнь я мечтала о создании на базе экспериментальных и теоретических разработок новых технологий хирургического лечения неотложных состояний, в последние годы проявляю интерес к интенсивной терапии критических состояний.

— *Российская ассоциация парентерального и энтерального питания (RUSPEN) была создана в 1996 году, первым её президентом был Валерий Петрович Панов. Расскажите об этом человеке.*

— Доктор химических наук, профессор Валерий Петрович Панов являлся руководителем центральной лаборатории государственного контроля и изучения качества препаратов крови и кровезаменителей Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания

крови Минздрава СССР с 1992 по 2005 год, председателем комиссии по препаратам крови, кровезаменителям и консервирующим растворам Государственного фармакопейного комитета. Величайший ученый-химик, он многое сделал для разработки и производства отечественных инфузионных сред. Под его непосредственным руководством и при его участии были разработаны первый отечественный гипертонический плазмозаменитель гемостабил, гемостатические повязки, антисептическое средство (повидон-йод).

В 1996 году по его инициативе совместно с академиком РАН В.А. Тутьяном, при поддержке Центра гематологии и переливания крови в лице академика РАН А.И. Воробьёва, директора НИИ Общей реаниматологии им. В.А. Неговского, члена-корреспондента РАН профессора В.В. Мороза была организована Российская ассоциация парентерального и энтерального питания. В.П. Панов единогласно был избран первым президентом ассоциации. В.П. Панов был не только выдающимся учёным, он был замечательным человеком, добрым, чутким, отзывчивым семьянином и другом. С большой самоотдачей помогал людям, порой незнакомым. Талантливый, душа компании, весельчак и балагур, человек-праздник, блестящий рассказчик. Любимым увлечением Валерия Петровича было пение. Его диапазон вмещал и народные песни, и арии из опер.

— *В этом году исполняется 20 лет приказу № 330. Это, безусловно, был прорыв в отечественном медицинском законодательстве, который ошеломил многих организаторов здравоохранения, предложив практической медицине новые рамки работы, объединив, казалось бы, необъединяемое — администрации больниц, клиницистов, представителей фирм — производителей клинического питания, способствовал организации групп нутритивной поддержки в больницах, усилив возможности теоретической подготовки по аспектам клинического питания широкого круга врачей различных специальностей. Совсем недавно увидели свет приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 сентября 2020 г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 30 сентября 2020 г., регистрационный № 60137), подписанный министром М.А. Мурашко, в котором говорится о том, что «обеспечение пациентов лечебным питанием в медицинских организациях осуществляется в соответствии с нормами лечебного питания, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июня 2013 г. № 395н (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 5 июля 2013 г., регистрационный N 28995)», и др., но непременно отмечается первенство приказа № 330. Как создавался данный приказ и сколько сил понадобилось, чтобы его увидели клиницисты?*

— Приказ № 330 разработан мною по приказу заместителя министра здравоохранения РФ профессора, академика РАН Р.У. Хабриева. Надо сказать, что в подготовке этого приказа принимали активное участие работники Министерства здравоохранения РФ, специалисты НИИ питания РАМН, Российской ассоциации парентерального и энтерального питания. На пути создания приказа действительно было много сложностей, касающихся организации энтерального и диетического питания, в том числе финансирования энтерального питания. Появление приказа имело большое значение для дальнейшего развития клинического питания в нашей стране. К тому времени назрела необходимость решения проблемы энтерального питания в лечении различных категорий больных, а законодательной базы не было, хотя надо отметить, что у нас в стране уже имелись отечественные смеси энтерального питания, набор зондов, насосы для проведения энтерального питания. Появление приказа решало многие вопросы, такие как состав и организация команды нутритивной поддержки, совета по питанию, статья для приобретения смесей энтерального питания, сочетание с диетическим питанием и т.д.

Согласно приказу № 330 «в лечебно-профилактических учреждениях организацию энтерального питания осуществляют врачи анестезиологи-реаниматологи, гастроэнтерологи, терапевты, хирурги, объединённые в бригаду нутритивной поддержки, прошедшие специальную подготовку по энтеральному питанию. Приобретение питательных смесей для энтерального питания осуществляется по статье 340 экономической классификации расходов бюджета Российской Федерации отнесением питательных смесей для энтерального питания к разделу „лекарственные и перевязочные материалы“».

Медицинская общественность положительно отнеслась к появлению данного приказа, но без критики, естественно, не обошлось, и это было частично учтено в последующих приказах. Несомненно, необходимо дальнейшее совершенствование организации клинического питания как в стационаре, так и на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

— *Тамара Сергеевна, вы стояли у истоков создания Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, более 10 лет были её президентом. Ваш вклад в развитие отечественного клинического питания бесценен. Именно благодаря вашим стараниям RUSPEN стала полноправным членом ESPEN. Дружба и человечность во взаимоотношениях определили совместное поступательное развитие данного медицинского направления. Как формировался пласт международных взаимоотношений?*

— Международные отношения складывались не сразу. Как говорят в спорте, победила дружба, а также интерес и уважение к нашей стране. Российская наука, отечественные учёные всегда занимали значительное

место в мировой науке и всегда привлекали интерес зарубежных коллег. Появление на европейских (ESPEN), а затем на американских (ASPEN) конгрессах и съездах российской делегации, естественно, вызвало большой интерес. Мы стали приглашать зарубежных коллег на наши конгрессы, знакомили с нашими достижениями в области клинического питания, активно внедряли их разработки, сотрудничали с ведущими компаниями, работающими в нашей стране. Мы первыми в Европе перевели базовый Европейский курс (голубая книга) «Парентеральное и энтеральное питание» и начали проведение LLL курсов в нашей стране на русском языке. Наши учёные и профессора (И.Е. Хорошилов, С.В. Свиридов, И.Н. Лейдерман, Ю.В. Ерулёва, В.М. Луфт, А.Е. Шестопалов) прошли специальное обучение и получили диплом преподавателей LLL курса. В итоге мы на протяжении многих лет являемся членами ESPEN, плодотворно сотрудничаем по всем направлениям.

— *Россия всегда славилась своими учёными-химиками, химической и фармацевтической промышленностью. Я знаю, что были наработки и первые экспериментальные образцы в создании жировой эмульсии, было налажено производство первой отечественной аминокислотной смеси «Полиамин», но на каком-то этапе что-то застопорилось. Неужели это тот случай, когда от теоретических разработок, экспериментальных моделей до промышленного производства — дистанция огромного размера? Возможна ли реализация создания и промышленного производства отечественных препаратов для парентерального питания в настоящее время?*

— Начиная со второй половины 1960-х годов принцип дифференцированного подхода к использованию препаратов парентерального питания и цельного изогенного белка обеспечил возможность построения наиболее адекватных программ и схем интенсивной терапии при тяжёлых ожогах, в плановой и экстренной хирургии, онкохирургии и многих других областях клинической медицины. За это время были созданы и широко применялись в клинической практике три типа белковых гидролизатов: «Аминопептид», получаемый путём ферментативного гидролиза (Калмыков П.Е., Голубев Т.И., 1956); гидролизаты из белков крови животных — «Гидролизин», получаемый путём кислотного гидролиза (Петров И.Р., Богомолова Л.Г., Чаплыгина З.А., 1954); гидролизат казеина, получаемый путём ферментативного гидролиза казеина (Васильев П.С., Фёдоров Н.А., Александровская Н.С., Суздалева В.В., 1959).

Помимо гидролизата казеина в 1953 году Ю.Н. Кремер в Риге разработал технологию получения гидролизата фибрина и создал препарат «Фбриносол». Эти гидролизаты получили положительную оценку при лечении белковой недостаточности, сопровождающей различные патологические состояния, основные из которых — ожоги и онкологические заболевания. В 1970-е годы была создана



первая отечественная смесь кристаллических аминокислот — «Полиамин», а в 1990-е годы — «Аминодез». В их создание и внедрение в клиническую практику большой вклад внесли учёные и практики Центрального института гематологии и переливания крови, Ленинградского института переливания крови, Военно-медицинской академии, Рижского государственного медицинского института. В 1970–1980-х годах большое внимание было уделено улучшению качества отечественных гидролизатов путём их очистки от гуминовых веществ (осветлённый гидролизат казеина), повышению содержания в них аминокислот азота («Инфузамин»), приданию им дезинтоксикационных свойств («Аминодез») и др. Все эти препараты доказали свою эффективность и были внедрены в практику. Итоги первых клинических исследований 1950–1960-х и начала 1970-х годов в области изучения эффективности применения гидролизатов белка у больных с различной патологией были представлены монографиями и диссертационными работами. В 1972 году во Львове состоялась первая Всесоюзная конференция, посвящённая вопросам парентерального питания. В Риге в 1969–1972 гг. прошли три конференции по теории и практике парентерального питания, а в 1977 году — по биохимии и клинической практике парентерального питания. В Центральном институте гематологии и переливания крови в 1971 и 1973 годах состоялись всесоюзные конференции по вопросам создания и клинического применения парентерального питания. В 1976 году в НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского прошёл симпозиум, посвящённый пути коррекции метаболических расстройств в экстренной и плановой хирургии. Все эти и другие научные форумы послужили прочной основой для широкого применения методов парентерального питания в практической медицине у нас в стране. В 1974 году в Центральном институте гематологии и переливания крови П.С. Васильев и В.В. Суздалева на основе закупленных в Японии синтетических аминокислот создали первые отечественные препараты, отвечающие международным стандартам, — «Полиамин» и «Панамин». Под руководством В.П. Панова в 1990-х годах был освоен опытно-промышленный выпуск «Полиамины» в Красноярске. В СССР начиная с 1960 года проводились исследования по созданию жировых эмульсий. В Ленинграде под руководством Л.Г. Богомоловой из кукурузного масла была создана жировая эмульсия «Липомаиз». К сожалению, клинические испытания показали ряд нежелательных побочных реакций на её введение, в связи с чем препарат не был внедрён в практику. В последующем А.И. Шанская продолжила эти исследования и на основе соевого масла создала жировую эмульсию «Инфузолипол», получившую положительную оценку клиницистов. В 1980-е годы в Львовском НИИ гематологии и переливания крови Б.В. Качаровский на основе подсолнечного масла создал ещё одну жировую эмульсию для парентерального питания — «Липидин», также пригодную для клинической практики. Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования

и положительные результаты клинических исследований, промышленный выпуск отечественных препаратов парентерального питания налажен не был.

— *Тамара Сергеевна, на протяжении десятилетия обсуждается вопрос о необходимости и целесообразности ввести в реестр перечня специальностей в РФ специальность «нутрициолог». В настоящее время такой специальности в нашей стране не существует. Каково ваше мнение по данному вопросу?*

— Да, действительно, этот вопрос обсуждается в нашей стране в течение многих лет. Ряд специалистов, занимающиеся научными и практическими вопросами нутритивно-метаболической поддержки, считают, что такая специальность необходима. Я же считаю, что выделять отдельно специальность «нутрициолог» необходимости нет. Каждый врач, любой медицинской специальности, обязан при проведении лечения обеспечить пациенту адекватную нутритивно-метаболическую поддержку. Многочисленными исследованиями доказано и показано, что нутритивная поддержка является средством базисного лечения различных категорий больных и рассматривается как раздел клинической медицины.

— *Тамара Сергеевна, в чём вы видите дальнейшее поступательное движение клинического питания, как говорится, в мировом масштабе и в нашей стране? Изменится ли парадигма клинического питания? Появятся ли в ближайшие годы так называемые прорывные технологии, и если да, то в чём они будут заключаться?*

— В последнее время в клиническом питании намечаются определённые инновационные изменения за счёт информационно-технологического подъёма, цифровизации, внедрения искусственного интеллекта, технологий четвертой промышленной революции в обучение врачей. Меняется система оказания медицинской помощи — от услуги, ориентированной на лечение, к превентивной и персонализированной парадигме. Применение технологии искусственного интеллекта может создать персонализированную платформу клинического питания с учётом заболевания и тяжести состояния пациента, генетических особенностей, состояния окружающей среды. Персонализированное клиническое питание, основанное на современных инновационных технологиях, станет более эффективным. Конвергенция цифровых технологий и почти всех видов человеческой деятельности в рамках четвертой промышленной революции, включая подходы к питанию, значительно изменит повседневную жизнь людей по всему миру. В полной мере это коснётся специалистов, занимающихся клиническим питанием, — будут разработаны новые подходы к нутритивно-метаболической поддержке, основанные на научных данных, путём активного сотрудничества со смежными специальностями, такими как информационные технологии,

нутригеномика, нутригенетика, которые необходимы для повышения качества клинического питания. Кроме того, нельзя не отметить создание промышленных мощностей для обеспечения выпуска современных питательных сред, тесное сотрудничество производителей, учёных и клиницистов. Трудно точно предсказать, насколько и как быстро изменится клиническое питание в ближайшем будущем. Тем не менее специалисты в области клинического питания должны учитывать новые возможности для развития клинического питания и активно разрабатывать новые подходы для практического использования, активизируя связи, сотрудничество и слияние исследований в смежных областях.

— *Тамара Сергеевна, огромное спасибо за беседу по актуальным вопросам современного клинического питания. Чрезвычайно интересно было узнать ваши взгляды на основополагающие постулаты организации и развития данного направления медицины. Впереди решение многих сложных и многогранных задач. Спасибо! Желаем крепкого здоровья, творческого подъёма и удачи.*

— А я желаю дальнейших успехов в работе ассоциации и редакции журнала «Клиническое питание и метаболизм», больших творческих успехов всем, кто занимается проблемами нутритивно-метаболической поддержки в нашей стране.

## ОБ АВТОРЕ

**Свиридов Сергей Викторович**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;  
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: [sergey.sviridov.59@mail.ru](mailto:sergey.sviridov.59@mail.ru)

## AUTHOR'S INFO

**Sergey V. Sviridov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 1, Ostrovityanova street, 117977 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-8903>;  
eLibrary SPIN: 4974-9195; e-mail: [sergey.sviridov.59@mail.ru](mailto:sergey.sviridov.59@mail.ru)