



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 2

Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 · Issue 2

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

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

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

E-mail: cnm@eco-vector.com

Тел: +7 (965) 012 70 72

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

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию
через интернет:

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

OPEN ACCESS

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

ИНДЕКСАЦИЯ

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

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *А. Ридель*

Корректор: *А. Ридель*

Верстка: *Е.А. Труханова*

Сдано в набор 24.07.2023.

Подписано в печать 31.07.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 7,25. Усл. печ. л. 6,7. Уч.-изд. л. 3,9.

Цена свободная.

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Клиническое питание и метаболизм

Том 4 | Выпуск 2 | 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
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

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

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

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

SUBSCRIPTION

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

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

INDEXATION

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

TYPESET

completed in Eco-Vector
Copyeditor: *A. Ridel*
Proofreader: *A. Ridel*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-4433 (Print)

ISSN 2782-2974 (Online)

Clinical nutrition and metabolism

Volume 4 | Issue 2 | 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Д. Готина, Е.В. Иванникова, К.А. Ерусланова, К.Ю. Крылов, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева
Оценка питания и нутритивный статус долгожителей (по материалам исследования «Столетний гражданин» в г. Москве)..... 54

И.В. Радыш, Д.А. Семин, Е.Г. Гейко, М.М. Коростелева, Р.А. Ханферьян
Оценка частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами Российского университета дружбы народов..... 66

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

И.Н. Михайлова, Е.М. Трещалина, И.В. Манина, О.А. Обухова, И.Г. Маркина, Р.А. Зуков
Анти-RAGE мишени при кахексии: HMGB1, S100B, S100A1 75

Е.Ю. Халикова, Е.Н. Золотова, З.Д. Штанев
Современные аспекты инфузионной терапии: научный обзор..... 83

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Т.Н. Кузьмина, О.А. Смирнова, А.В. Сергеева, А.Б. Байчоров
Нутритивная поддержка в комплексной терапии клостридиальной инфекции после операций 99

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Alisa D. Gotina, Ekaterina V. Ivannikova, Ksenia A. Eruslanova, Kirill Yu. Krylov, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Nutritional assessment and nutritional status of centenarians
(based on the materials of the study “Centenary citizen” in Moscow) 54

Ivan V. Radysh, Dmitry A. Semin, Elena G. Geyko, Margarita M. Korosteleva, Roman A. Khanferyan

Evaluation of the frequency of consumption of various groups of dairy products by students
of the Peoples’ Friendship University of Russia 66

REVIEWS

Irina N. Mikhaylova, Helen M. Treshalina, Irina V. Manina, Olga A. Obukhova, Irina G. Markina, Ruslan A. Zukov

Anti-RAGE targets in cachexia: HMGB1, S100B, S100A1 75

Elena Yu. Halikova, Elizaveta N. Zolotova, Zahar D. Shtanev

Modern aspects of infusion therapy: review 83

CASE REPORTS

Tatiana N. Kuzmina, Olga A. Smirnova, Alena V. Sergeeva, Aslan B. Baychorov

Nutritional support in the complex therapy of clostridial infection after surgery. 99

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr383783>

Оценка питания и нутритивный статус долгожителей (по материалам исследования «Столетний гражданин» в г. Москве)

А.Д. Готина¹, Е.В. Иванникова¹, К.А. Ерусланова¹, К.Ю. Крылов², Ю.В. Котовская¹, О.Н. Ткачева¹

¹ Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Синдром мальнутриции широко распространён среди людей 95 лет и старше. Для своевременного выявления нарушения статуса питания необходимо регулярно обследовать долгожителей и при необходимости выполнять коррекцию индивидуального плана ведения пациентов. Полноценное сбалансированное питание является одним из основополагающих факторов нормального функционирования организма человека на протяжении всей его жизни. С возрастом в силу разных причин повышается риск развития синдрома мальнутриции, однако нутритивный статус долгожителей в настоящее время изучен не в полном объёме в связи со сложностями диагностики.

Цель — оценить состояние нутритивного статуса и его влияние на продолжительность жизни пациентов 95 лет и старше; определить основные детерминанты, влияющие на развитие мальнутриции, и оценить их влияние на трёхлетнюю выживаемость долгожителей.

Материалы и методы. Проанализированы результаты краткой шкалы оценки питания, а также общего и биохимического анализа крови (включая такие параметры, как уровень гемоглобина, железа, общего белка, альбумина, витамина В12, витамина Д и фолиевой кислоты) у не институционализированных людей 95 лет и старше, проживающих в городе Москве. Все исследования проводились на дому в присутствии родственников и/или социальных работников после подписания добровольного информированного согласия.

Результаты. В исследование было включено 82 человека, средний возраст ($98,3 \pm 1,89$) года; 87,8% были женщины. У 46 (56,1%) участников исследования был выявлен риск развития мальнутриции, а у 9 (11%) — синдром мальнутриции. Из 64 участников исследования, которым был сделан анализ крови, у 71,9% ($n=46$) была выявлена анемия, при этом у 10,9% ($n=5$) — макроцитарная, у 84,8% ($n=39$) — нормоцитарная, а у 4,3% ($n=2$) — микроцитарная. Гипоальбуминемия была выявлена у 11 из 65 (16,9%) участников. Из 50 участников, сдавших анализ на витамин Д, дефицит был выявлен у 98% ($n=49$). На выживание повлияли следующие факторы: результат более 24 баллов по краткой шкале оценки питания снижает риск смерти в течение трёх лет на 72% (отношение шансов (ОШ) — 0,28; доверительный интервал (ДИ) — 0,1–0,8), тогда как анемия в 3 раза увеличивает риск неблагоприятного исхода (ОШ=3,1; ДИ 1,1–8,9). Основными клиническими состояниями, ассоциированными с более высоким риском развития мальнутриции были анемия (ОШ=3,1; ДИ 1,1–8,9) и проблемы с жеванием (ОШ=2,8; ДИ 0,9–7,8).

Заключение. Проведение оценки питания и составление программы профилактики синдрома мальнутриции у долгожителей позволит повысить качество жизни и увеличить её продолжительность.

Ключевые слова: пожилые; долгожители; питание; мальнутриция; анемия.

Как цитировать

Готина А.Д., Иванникова Е.В., Ерусланова К.А., Крылов К.Ю., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Оценка питания и нутритивный статус долгожителей (по материалам исследования «Столетний гражданин» в г. Москве) // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 54–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr383783>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr383783>

Nutritional assessment and nutritional status of centenarians (based on the materials of the study “Centenary citizen” in Moscow)

Alisa D. Gotina¹, Ekaterina V. Ivannikova¹, Ksenia A. Eruslanova¹, Kirill Yu. Krylov², Yulia V. Kotovskaya¹, Olga N. Tkacheva¹

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Malnutrition and micro- and macronutrient deficiencies are common in people aged 95 years and older. For timely detection of nutritional disorders, it is crucial to regularly examine centenarians and, if necessary, correct an individual patient management plan. A well-balanced diet is one of the fundamental factors for the normal functioning of the human body throughout its life. With age, for various reasons, the risk of malnutrition increases, however, the nutritional status of centenarians is currently not fully understood due to the difficulties of diagnosis.

AIM: To evaluate nutritional status and its impact on life expectancy in patients aged 95 years and older, to identify the main determinants that affect the development of malnutrition, and to assess their impact on three-year survival of centenarians.

MATERIALS AND METHODS: Analyzed the results of a Mini Nutritional Assessment, general and biochemical blood tests (including such parameters as hemoglobin levels, iron levels, total protein, albumin, vitamin B12, vitamin D, folic acid) in non-institutionalized people aged 95 and older living in Moscow. All studies were conducted at home in the presence of relatives and/or social workers after signing a voluntary informed consent.

RESULTS: The study included 82 people, mean age (98.3 ± 1.89) years; 87.8% were women. Of all the study participants, 56.1% ($n=46$) were at risk of developing malnutrition, and 11% ($n=9$) had malnutrition syndrome. Among the 64 participants who took the blood test, anemia was diagnosed in 71.9% ($n=46$), with macrocytic in 10.9% ($n=5$), normocytic in 84.8% ($n=39$), and microcytic in 4.3% ($n=2$) of patients. Hypoalbuminemia was identified in 16.9% ($n=11$ of 65) of participants. Of the 50 people who were screened for vitamin D levels, vitamin D deficiency was found in 98% ($n=49$ out of 50). The following factors influenced survival: a Mini Nutritional Assessment score of more than 24 reduces the risk of 3-year death by 72% (odds ratio (OR) — 0.28, confidence interval (CI) — 0.1–0.8), anemia increases the adverse risk by 3 times (OR=3.1, CI 1.1–8.9). The main clinical conditions associated with a higher risk of developing malnutrition were anemia (OR=3.1, CI 1.1–8.9) and chewing problems (OR=2.8, CI 0.9–7.8).

CONCLUSIONS: Conducting a nutrition assessment and drawing up a program for the prevention of malnutrition syndrome in centenarians will improve the quality of life and increase life expectancy.

Keywords: geriatric syndrome; centenarians; nutrition; malnutrition; anemia.

To cite this article

Gotina AD, Ivannikova EV, Eruslanova KA, Krylov KYu, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Nutritional assessment and nutritional status of centenarians (based on the materials of the study “Centenary citizen” in Moscow). *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):54–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr383783>

ОБОСНОВАНИЕ

Долголетие по праву считается одним из величайших достижений современного общества. Старение населения быстро прогрессирует, и, по оценкам, к 2050 году каждый шестой человек в мире будет в возрасте 65 лет и старше. Всемирная организация здравоохранения установила следующую классификацию возрастов: 18–44 лет — молодой возраст, 45–59 лет — средний возраст, 60–74 года — пожилой возраст, 75–90 лет — старческий возраст, старше 90 лет — долгожители. Исследования показали, что адекватный статус питания может положительно повлиять на процесс старения, что приведёт к улучшению качества жизни, предотвращению хронических заболеваний и снижению смертности. Однако из-за физиологических и социальных изменений, связанных со старением, пожилые люди могут подвергаться повышенному риску дефицита питательных веществ [1]. Мальнутриция и риск мальнутриции распространены среди долгожителей. Поддержание нормального статуса питания является важным протективным фактором, и ему следует уделять больше внимания для улучшения качества жизни долгожителей.

Состояние нутритивного статуса у долгожителей мало изучено, ввиду того что это малочисленная группа населения. По данным Федеральной службы государственной статистики, на 1 января 2022 г. численность населения в возрастной категории 95 лет и старше в Российской Федерации составила 178 404 человека, что, в свою очередь, составляет 0,1% всего населения страны. Проблема недостатка информации о нутритивном статусе долгожителей связана с тем, что люди в возрасте 95 лет и старше реже обращаются за медицинской помощью, реже проходят медицинские обследования или становятся участниками исследований.

Чаще всего мальнутриция определяется как синдром недостаточности питания или белково-энергетическая недостаточность. Клинические рекомендации по недостаточности питания (мальнутриции) у пациентов пожилого и старческого возраста в первую очередь посвящены именно этому виду нарушения питания [2].

Одной из задач гериатрии является длительное сохранение автономности людей пожилого и старческого возраста. Оценка функциональной активности помогает определить врачу, может ли пациент самостоятельно совершать рутинные манипуляции и действия, может ли жить самостоятельно, или ему требуется помощь. Проведение оценки питания в рамках комплексной гериатрической оценки является важной составляющей в определении общего состояния организма пациента и выявлении имеющихся гериатрических синдромов. Краткая шкала оценки питания (Mini nutritional assessment, MNA) — это эффективный инструмент, предназначенный для выявления мальнутриции и рисков развития недостаточности питания. Тем не менее, нужно учитывать, что на результаты опросников могут влиять такие факторы, как снижение когнитивной функции, наличие депрессивного синдрома, нарушение сна или наличие тревоги.

Важной особенностью питания долгожителей является изменение пищевых привычек. Не всегда долгожители осведомлены о нужной калорийности принимаемой пищи. У лиц старшей возрастной группы калорийность рациона возрастает за счёт увеличения доли белковой пищи. Зачастую имеющиеся когнитивные нарушения или депрессия также негативно отражаются на состоянии питания долгожителя. Именно поэтому мы часто сталкиваемся с дефицитом питания, с нарушением функционального статуса, снижением мобильности и в конечном итоге потерей самостоятельности.

Исследования последних лет показали нам, что синдромом мальнутриции осложняет течение хронических заболеваний у пожилых людей, в частности способствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности [3].

Физическая активность и питание являются основными хорошо изученными способами предотвращения прогрессирования старческой астении.

Одна из важных задач здравоохранения — разработать программу по снижению частоты случаев развития мальнутриции у пожилых людей, поэтому нужны своевременные согласованные усилия по определению приоритетов, предотвращению, распознаванию и надлежащей коррекции мальнутриции в демографической группе долгожителей.

ЦЕЛЬ

Целью нашего анализа является оценка состояния нутритивного статуса и его влияния на продолжительность жизни пациентов 95 лет и старше; определение основных детерминант, которые влияют на развитие мальнутриции, и оценка их влияния на трёхлетнюю выживаемость долгожителей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное многоцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование.

Для проведения настоящего анализа мы использовали данные проекта «Столетний гражданин», собранные с 2016 по 2019 год среди долгожителей города Москвы.

Критериями включения были долгожители в возрасте 95 лет и старше, которые проживали в городе Москве и дали своё согласие на участие в проекте.

Пациенты были осмотрены на дому. В ходе визита выполнялась комплексная гериатрическая оценка [4], в том числе анализ нутритивного статуса с использованием MNA, а также оценка антропометрических показателей и анализ лабораторных данных.

На втором этапе исследования (через 36 месяцев) был оценён жизненный статус участников исследования. С живыми участниками исследования и/или их родственниками впоследствии связывались по телефону, при их согласии проводился повторный визит.

Критерии соответствия

Критерий включения: возраст 95 лет и старше, согласие на исследование.

Критерий исключения: отказ от участия в исследовании.

Основные оцениваемые параметры

Антропометрические данные: индекс массы тела (ИМТ). Оценка производилась в соответствии со следующими критериями:

- дефицит массы тела: ИМТ <22 кг/м²;
- нормальная масса тела: ИМТ 22–24,9 кг/м²;
- избыточная масса тела: ИМТ 25–29,9 кг/м²;
- ожирение: ИМТ ≥30 кг/м² [2].

MNA:

- <17 баллов — мальнотриция;
- 17–23,5 балла — риск развития мальнотриции [5].

Общий и биохимический анализ крови был выполнен у 65 участников исследования, которые дали своё согласие на проведение анализа. Результаты оценивались следующим образом:

- Анемия — снижение уровня гемоглобина (<120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин).
- Нормы уровня сывороточного железа, индекс насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность сыворотки — референсные параметры были предоставлены лабораторией.
- Сахарный диабет (СД): диагноз ставился при уровне гликированного гемоглобина ≥6,5%. Уровень гликированного гемоглобина в диапазоне 6,0–6,4% — нарушение толерантности к глюкозе, связанное с повышенным риском диабета (согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов).
- Холестерин, референсные значения:
 - общий холестерин: >5,0 ммоль/л — повышение;
 - липопротеины низкой плотности (ЛПНП): >3,5 ммоль/л — повышение;
 - триглицериды: >1,7 ммоль/л — повышение;
 - липопротеины высокой плотности (ЛПВП): <1,2 ммоль/л (для мужчин) или <1,0 ммоль/л (для женщин) — понижение [6].
- Витамин Д:
 - <10 нг/мл — выраженный дефицит;
 - <20 нг/мл — дефицит;
 - 20–30 нг/мл — недостаточность.
- Референсные значения:
 - общий белок — 65–87 г/л;
 - альбумин — 38–51 г/л;
 - аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 5,0–45,0 ЕД/л;
 - аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 5,0–37,0 ЕД/л;
 - витамин В12 — 190–663 пг/мл;
 - фолиевая кислота — 1,36–90,8 нмоль/л.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при обособленном структурном подразделении «Российский геронтологический научно-клинический

центр» федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 марта 2016 г., протокол №2.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistical Package for the Social Sciences: SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Количественные и порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% — 25-й процентиль, 75% — 75-й процентиль. Для наглядности количественные и порядковые переменные также представлены как M±SD, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Качественные переменные представлены в виде частот (%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни для количественных и порядковых переменных; двусторонний точный тест Фишера или критерий согласия χ² Пирсона — для качественных. Для выявления взаимосвязей между различными параметрами использовали однофакторный регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критической границей достоверности была принята величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 82 человека в возрасте от 95 до 105 лет. Из них 87,8% ($n=72$) были женщины, а средний возраст участников составил (98,3±1,89) года; 43,9% ($n=36$) проживали одни. Более подробная информация указана в табл. 1.

По результатам антропометрического измерения, средний ИМТ составил (24±4,7) кг/м². Снижение ИМТ было отмечено у 34 участников исследования:

- <18,5 кг/м² — у 13,4% ($n=11$);
- <22 кг/м² — у 28% ($n=23$).

Повышение ИМТ (≥30 кг/м²) было выявлено у 6 участников исследования.

При проведении анализа результатов MNA у 56,1% ($n=46$) пациентов был выявлен риск развития мальнотриции, а у 11% ($n=9$) — мальнотриция. Более подробная информация представлена в табл. 2.

При проведении опроса участников исследования 50% ($n=41$) долгожителей сообщили, что испытывают трудности с жеванием.

Анализ микронутриентов, участвующих в синтезе гемоглобина

Общий и биохимический анализ крови был выполнен у 65 участников исследования. Результат общего анализа крови был получен у 64 участников. По результатам проведенного лабораторного исследования, у 46 из 64 (71,9%) участников была выявлена анемия по содержанию

гемоглобина (согласно установленным критериям клинических рекомендаций [7]):

- 65,6% ($n=42$) — лёгкой степени;
- 4,7% ($n=3$) — средней степени;
- 1,6% ($n=1$) — тяжёлой степени.

Формы анемии среди участников со сниженным гемоглобином ($n=46$) распределились следующим образом:

- 84,8% ($n=39$) — нормоцитарная анемия;
- 4,3% ($n=2$) — микроцитарная анемия;
- 10,9% ($n=5$) — макроцитарная анемия.

Среди пациентов с макроцитарной анемией:

- одновременный дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты — 1 человек;
- изолированный дефицит фолиевой кислоты — 1 человек;
- изолированный дефицит витамина В12 — 2 человека;
- макроцитоз не ассоциирован с дефицитом витаминов — 1 человек;
- высокий уровень витамина В12 и железа — 1 человек (анемия средней степени тяжести, гемоглобин 74 г/мл).

Снижение уровня железа было выявлено у 2 пациентов с микроцитарной анемией и у 20 пациентов с нормоцитарной анемией.

Дефицит железа был выявлен у 30 из 65 (46,2%) участников. Снижение уровня трансферрина (<15%) было выявлено у 22 из 65 (33,8%), снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (<25,7 мкмоль/л) — у 18 из 65 (27,7%) участников.

Дефицит витамина В12 был диагностирован у 17 из 64 (26,5%) обследуемых, дефицит фолиевой кислоты — у 17 из 60 (28,3%).

Детальный анализ обмена железа представлен в табл. 3.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики участников исследования

Table 1. Socio-demographic characteristics of study participants

Демографические характеристики	Число (%)
Возраст	
Около-столетние (95–99 лет)	66 (80,5%)
100 лет и более (100–105 лет)	16 (19,5%)
Пол	
Женщины	72 (87,8%)
Мужчины	10 (12,2%)
Уровень образования	
Среднее (8–10 классов)	23 (28%)
Среднее специальное (8–10 классов + 3 года колледжа)	21 (25,6%)
Высшее (10 классов + 5 лет института)	34 (41,5%)
Нет данных об образовании	4 (4,9%)
Проживают	
Одни	36 (43,9%)
С семьёй	30 (36,6%)
С сиделкой	16 (19,5%)
Семейное положение	
Не состояли в браке	3 (3,7%)
Вдовец/вдова	76 (92,66%)
В разводе	1 (1,2%)
Замужем/женат	2 (2,44%)

Таблица 2. Анализ опросника краткой шкалы оценки питания

Table 2. Analysis of the Mini Nutritional Assessment

–	Нормальное питание	Риск развития мальнутриции	Мальнутриция
MNA, скрининговая часть	39%	46%	15%
MNA, полный опросник	33%	56%	11%

Таблица 3. Анализ лабораторных показателей анемии

Table 3. Analysis of laboratory indicators of anemia

Параметр	Результат Ме (25%; 75%)	Норма	Дефицит, количество пациентов (%)
Железо, мкмоль/л	11,7 (8,3; 15,6)	5,83–34,5	$n=30$ из 65 (46,2%)
Индекс насыщения трансферрина железом, %	23,3 (12,4; 31,5)	15–50	$n=22$ из 65 (33,8%)
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	52,6 (43,2; 61,1)	45,3–77,1	$n=18$ из 65 (27,7%)
Витамин В12 (цианкобаламин), пг/мл	260 (186,5; 426,0)	190–663	$n=17$ из 64 (26,6%)
Фолиевая кислота, нмоль/л	3,5 (2,7; 5,4)	1,36–90,8	$n=17$ из 60 (28,3%)

Оценка витамина Д, кальция, фосфора

Оценка уровня витамина Д в крови была проведена у 50 участников исследования, среди которых снижение уровня витамина Д было выявлено у 98% ($n=49$). При этом у 86% ($n=43$) был определён дефицит, а у 12% ($n=6$) — недостаточность.

Средний уровень ионизированного кальция у 64 участников исследования, кому был проведён данный тест, составил $(1,035 \pm 0,06)$ ммоль/л. При этом у 70,3% ($n=45$) участников его уровень был в пределах нормальных значений, а снижение до 0,83 ммоль/л было выявлено у 29,7% ($n=19$). Повышение не было выявлено ни у кого из участников. Максимальный уровень составил 1,25 ммоль/л.

Оценка уровня фосфора в крови была проведена у 65 участников исследования. Средний уровень фосфора составил $(1,1 \pm 0,16)$ ммоль/л. У преобладающего большинства (93,8%, $n=61$) уровень фосфора был в пределах нормальных значений, только у 4,6% ($n=3$) участников исследования было обнаружено снижение до 0,7 ммоль/л, и у 1,5% ($n=1$) — до 1,6 ммоль/л.

Функции почек и электролиты крови

Медиана уровня креатинина у 65 участников исследования, кому проводили данный анализ, составила 92,8 (78,9; 114,9) ммоль/л. По формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration была рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с учётом пола и возраста участников исследования. У 56 из 64 (86,2%) участников СКФ была <60 мл/(мин \times 1,73 м²), при этом:

- у 36,9% ($n=24$) показатель СКФ соответствовал хронической болезни почек стадии IIIa;
- у 33,8% ($n=22$) — стадии IIIb;
- у 15,4% ($n=10$) — стадии IV.

Терминальной стадии хронической болезни почек не было ни у кого из участников, включённых в исследование.

Уровень мочевой кислоты был повышен до 654,5 ммоль/л у 18 из 64 (28,1%) участников исследования, данных о подагре в анамнезе не было ни у кого из долгожителей.

У участников исследования не наблюдалось выраженных электролитных нарушений:

- Уровень калия был снижен у 2 из 64 (3,2%) пациентов, гиперкалиемии не было обнаружено.

- Ни у кого из участников исследования уровень натрия не был менее 130 ммоль/л, у 12 из 63 (19%) уровень натрия был в интервале от 130 до 137 ммоль/л.
- Снижение уровня хлора (<98 ммоль/л) было обнаружено у 2 из 63 (3,2%) участников — до 94,1 ммоль/л; повышение до 111,7 ммоль/л было выявлено у 10 из 63 (15,9%).
- Уровень магния был снижен до 0,61 ммоль/л у 6 из 63 (9,5%) участников; повышение до 1,08 ммоль/л было выявлено у 2 из 63 (3,2%).

У 36 из 64 (56%) участников исследования было обнаружено повышение уровня ЛПНП максимально до 5,6 ммоль/л. У 4 из 64 (6%) участников выявлено повышение уровня триглицеридов (более 1,7 ммоль/л). Снижение уровня ЛПВП выявлено у 28 из 64 (44%) участников исследования. Более подробная информация изложена в табл. 4.

Также был проанализирован углеводный обмен на основании результатов измерения уровня гликированного гемоглобина. По данным анамнеза, СД был диагностирован у 3,7% ($n=3$) участников исследования. По результатам лабораторного обследования, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению СД [8], диагноз СД был поставлен 5% ($n=3$ из 64) участников, а 30% ($n=19$ из 64) участников попали в так называемую «серую» зону, когда исключить СД нельзя. Максимальное повышение гликированного гемоглобина составило 9,2%, минимальный уровень был 5,1%.

Функции печени

Из 65 участников исследования, которым был выполнен анализ, дефицит общего белка был обнаружен у 36,9% ($n=24$), альбумин был снижен у 16,9% ($n=11$). Активность АЛТ и АСТ была повышена у 1,5% ($n=1$) и 4,6% ($n=3$) долгожителей соответственно. Максимальное повышение уровня активности АЛТ составило 514,5 Ед/л, а АСТ — 533,3 Ед/л. Уровень общего билирубина был повышен до 36,4 мкмоль/л у 15,4% ($n=5$) участников исследования (табл. 5).

Проведён сравнительный анализ социально-демографических, антропометрических и лабораторных показателей выживших и умерших участников исследования. Обнаружено, что снижение баллов по MNA, повышение активности АЛТ, а также снижение уровня альбумина, фолиевой кислоты и кальция ионизированного достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалось у умерших участников исследования (табл. 6). Нами не получены данные жизненного статуса 13 участников исследования.

Таблица 4. Анализ лабораторных показателей липидного профиля

Table 4. Analysis of laboratory parameters of the lipid profile

Показатель	Ме (25%; 75%)	Норма
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,8)	5,0
Триглицериды, ммоль/л	0,97 (0,8; 1,2)	1,7
ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,6; 3,8)	3,0
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,98; 1,5) 1,3 (1,1; 1,6)	1,0–2,0

Таблица 5. Результаты биохимического анализа крови в отношении функций печени ($n=64$)**Table 5.** The results of a biochemical blood test in relation to liver functions ($n=64$)

Параметр	Результат Ме (25%; 75%)	Норма
Общий белок, г/л	67,4 (64; 71)	65–87
Альбумин, г/л	38,3 (35,4; 40,4)	38–51
АЛТ, Ед/л	20,1 (17,3; 25,2)	5,0–45,0
АСТ, Ед/л	9,2 (7,5; 12,9)	5,0–37,0

Таблица 6. Сравнение социально-демографических, антропометрических и лабораторных показателей выживших и умерших участников исследования**Table 6.** Comparison of socio-demographic, anthropometric and laboratory parameters of surviving and deceased study participants

Фактор	Выжили ($n=25$)	Умерли ($n=44$)	p
Возраст, годы	98,1±2,0	98,3±1,83	0,5
ИМТ, кг/м ²	24,3±3,03	23,6±4,8	0,15
MNA (скрининговая часть), баллы	11,36±2,23	10,11±2,5	0,04
MNA, баллы	23,0±3,5	20,86±4,3	0,03
Общий белок, г/л	68,8±4,8	66,6±5,73	0,07
Альбумин, г/л	38,9±2,52	36,9±3,33	0,04
АЛТ, Ед/л	13,89±5,9	23,2±83,9	0,005
АСТ, Ед/л	22,97±5,51	35,09±84,6	0,09
Железо, мкмоль/л	12,58±3,97	11,9±7,45	0,26
Индекс насыщения трансферрина железом, %	23,85±9,64	24,04±15,69	0,68
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	55,06±8,86	52,6±11,51	0,31
Витамин В12 (цианкобаламин), пг/мл	400,3±235,7	358,3±306,6	0,18
Фолиевая кислота, нмоль/л	6,05±3,64	4,02±2,28	0,047
Гликированный гемоглобин, %	5,87±0,27	5,93±0,68	0,64
Витамин Д, нг/мл	11,24±4,37	10,4±6,2	0,32
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,05±0,036	1,03±0,67	0,03

Таблица 7. Встречаемость хронических неинфекционных заболеваний и гериатрических синдромов среди умерших и выживших участников исследования**Table 7.** The incidence of chronic noncommunicable diseases and geriatric syndromes among surviving and deceased study participants

Фактор	Выжили ($n=25$)	Умерли ($n=44$)	p
СД	1 (4,0%)	1 (2,3%)	0,69
Анемия	7 (28%)	24 (54,5%)	0,03
Проблемы с жеванием	8 (32%)	25 (56,8%)	0,045
Дислипидемия	16 (64%)	29 (65,9%)	0,6

Далее было проанализировано влияние статуса питания на трёхлетнюю выживаемость, и было обнаружено, что встречаемость анемии и проблем с жеванием достоверно выше ($p < 0,05$) у умерших участников исследования (табл. 7).

Для определения факторов, влияющих на выживаемость, был выполнен регрессионный однофакторный анализ, и было установлено:

- результат MNA более 24 баллов снижает риск смерти в течение трёх лет на 72% (ОШ=0,28; ДИ 0,1–0,8);

- гипонатриемия увеличивает риск нежелательного исхода в 3,5 раза (ОШ=3,5; ДИ 1,1–11,8);
- снижение уровня ионизированного кальция увеличивает риск неблагоприятного исхода в 6 раз (ОШ=6,27; ДИ 1,6–25,2);
- анемия увеличивает риск неблагоприятного исхода в 3 раза (ОШ=3,1; ДИ 1,1–8,9).

Эти показатели также можно считать независимыми факторами риска смертности (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя распространённость и взаимосвязь гериатрических синдромов и результаты лабораторных показателей, а также учитывая особенности социального статуса и антропометрических данных участников исследования, можно выделить основные факторы, которые влияют на состояние питания и в дальнейшем определяют продолжительность жизни долгожителей.

По данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN), MNA является наиболее эффективным инструментом для скрининга и оценки риска недостаточности питания у пожилых людей. Шкала оценки состоит из четырёх разделов:

- антропометрия;
- клинический статус (заболевание, приём лекарств и т.д.);
- психологический статус;
- оценка продуктов питания и самооценка здоровья и питания [9].

В результате проведения скрининговой части MNA у 14,6% ($n=12$) участников была выявлена мальнотриция, у 46,3% ($n=38$) — риск мальнотриции. После проведения полного тестирования MNA мальнотриция была выявлена у 11% ($n=9$), риск мальнотриции — у 56,1% ($n=46$). Больше половины участников имели проблемы с питанием, которые требовали врачебного вмешательства.

По результатам антропометрических измерений:

- средний ИМТ составил ($24\pm 4,7$) кг/м²;

- избыток массы тела ($25\text{--}30$ кг/м²) был выявлен у 34,1% ($n=28$) участников;
- дефицит массы тела — у 13,4% ($n=11$) участников;
- ожирение — у 7,3% ($n=6$) участников.

Согласно определению ESPEN, недостаточность питания диагностируется при ИМТ <18,5 кг/м² или при непреднамеренной потере веса (>10% в неопределённый период времени или >5% за последние три месяца) в сочетании с одним из следующих критериев:

- низкий ИМТ (<20 кг/м² для лиц моложе 70 лет, либо <22 кг/м² в возрасте ≥70 лет);
- низкий индекс безжировой массы тела: <15 кг/м² для женщин и <17 кг/м² для мужчин [10].

В результате старения населения увеличивается распространённость мальнотриции, которая, как ожидается, достигнет 29,1% к 2080 году [11].

Среди участников исследования 50% ($n=41$) долгожителей сообщили, что испытывают трудности с жеванием. Здоровье полости рта, жевательная функция, недоедание и саркопения являются связанными состояниями у долгожителей. В исследовании С. Özsürekli и соавт. были сделаны выводы о влиянии проблем с жеванием на развитие мальнотриции, саркопении и астении [12]. Долгожители, у которых есть проблемы с зубами (а следовательно — с жеванием), часто избегают в своём рационе более твёрдых продуктов, таких как мясо, фрукты и овощи, которые обычно являются основными источниками белка, клетчатки, витаминов и минералов. Недостаток этих питательных веществ может подвергать пожилых людей повышенному риску мальнотриции, астении и саркопении.

Содержание желудочной кислоты и пепсина постепенно снижается с возрастом, что может ограничивать метаболизм таких питательных веществ, как витамин В12, железо и белок.

У 46 из 64 (71,9%) участников исследования была выявлена анемия. Распространённость анемии среди долгожителей увеличивается. Анемия часто протекает бессимптомно и выявляется случайно в результате проведения лабораторных исследований. Анемию

Таблица 8. Однофакторный регрессионный анализ для определения независимых факторов риска смертности

Table 8. Univariate regression analysis to determine independent risk factors for mortality

Фактор	Отношение шансов	95% доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
MNA (скрининговая часть): <11 баллов	2,73	0,9	7,5	0,05
MNA: >24 баллов	0,28	0,1	0,8	0,02
Анемия	3,1	1,1	8,9	0,04
Натрий: <137 ммоль/л	3,5	1,1	11,8	0,04
Снижение уровня ионизированного кальция	6,27	1,6	25,2	0,01
Проблемы с жеванием	2,8	0,9	7,8	0,05

у долгожителей никогда не следует рассматривать как нормальную физиологическую реакцию на старение: она не только влияет на качество жизни, но также часто ассоциирована с депрессией, усталостью, снижением аппетита, риском развития мальнутриции, нарушением когнитивных функций и потерей мышечной силы [13]. Среди участников нашего исследования со сниженным гемоглобином ($n=46$) у 84,8% ($n=39$) была выявлена нормоцитарная анемия, у 4,3% ($n=2$) — микроцитарная анемия, а у 10,9% ($n=5$) — макроцитарная анемия. Среди пациентов с макроцитарной анемией у одного участника был выявлен одновременный дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, ещё у одного — изолированный дефицит фолиевой кислоты, и у двоих — изолированный дефицит витамина В12. У одного участника исследования макроцитоз не был ассоциирован с дефицитом витаминов.

Снижение уровня железа было выявлено у двоих участников исследования с микроцитарной анемией и у 20 пациентов с нормоцитарной анемией. Дефицит железа может быть скорректирован с помощью диеты, достаточной по содержанию железа, а также при помощи лечения препаратами железа [7].

Из 50 участников исследования, кому был проведён тест на определение уровня витамина Д, у 86% ($n=43$) был выявлен дефицит, а у 12% ($n=6$) — недостаточность. Для пожилых людей характерно низкое потребление продуктов, содержащих витамин Д, что связано с относительной непереносимостью лактозы в этой группе пациентов. К недостаточности витамина Д из-за нарушения его всасывания предрасполагают также такие состояния, как:

- мальабсорбция, в том числе в связи с глютеновой болезнью и синдромом короткой кишки;
- желудочные шунтирования в анамнезе;
- воспалительные заболевания кишечника;
- хроническая недостаточность поджелудочной железы и муковисцидоз;
- приём лекарственных средств, нарушающих всасывание предшественников витамина Д (например, холестирамин, Орлистат [14]).

В нашей работе 64 участникам исследования определялся уровень витамина В12, из них у 26,6% ($n=17$) участников было обнаружено снижение уровня витамина В12 до 159 пг/мл, и у одного пациента было выявлено повышение витамина В12 до 1614 пг/мл. Дефицит витамина В12 является частой причиной мегалобластной анемии, различных нервно-психических расстройств [15]. Именно поэтому пожилым людям следует включать в рацион продукты, обогащённые витамином В12, или принимать соответствующие биологические добавки.

Недостаточное потребление белка приводит к потере мышечной массы, повышается риск развития саркопении. Анализ крови на оценку функции печени был взят у 65 участников исследования. Нами было обнаружено

снижение уровня общего белка до 54,8 г/л (минимально) у 24 из 65 (36,9%) участников исследования, а альбумин был снижен до 26,8 г/л у 11 из 65 (16,9%) участников.

При анализе данных исследования «Столетний гражданин» в г. Москве выявлено, что основными клиническими состояниями, ассоциированными с более высоким риском развития мальнутриции, были анемия и проблемы с жеванием. Своевременное выявление и коррекция этих состояний потенциально способны увеличить продолжительность жизни у долгожителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом исследовании «Столетний гражданин» в г. Москве были оценены факторы риска развития синдрома недостаточности питания, выполнен анализ встречаемости мальнутриции среди долгожителей, а также проанализировано влияние статуса питания на трёхлетнюю выживаемость.

Для людей возраста 95 лет и старше была подтверждена связь между развитием мальнутриции и наличием анемии и проблем с жеванием. Отсутствие у долгожителей мальнутриции и риска её развития, а также отсутствие проблем с жеванием снижает риск смерти в течение трёх лет.

Среди долгожителей была определена высокая распространённость дефицита микро- и макронутриентов.

Профилактику и лечение мальнутриции можно проводить с помощью формирования правильных привычек питания и адекватного потребления питательных веществ, необходимых для поддержания здоровья. Правильное питание и модификация образа жизни могут улучшить состояние здоровья долгожителей во всём мире.

Существует тенденция, что пожилые люди обращаются к стоматологу реже, чем молодые; кроме того, у них также возникают проблемы с ежедневной гигиеной полости рта [16]. Необходимо акцентировать внимание на важности ухода за полостью рта у пожилых людей.

Частота случаев развития мальнутриции с возрастом увеличивается. На сегодняшний день проблема диагностики белково-энергетической недостаточности по-прежнему актуальна, а обманчивая простота организации дополнительного или искусственного питания, не соответствующего потребностям пациента, оборачивается увеличением количества осложнений (в том числе при проведении хирургического лечения), а также снижением эффективности терапии и безрецидивной выживаемости в онкологической практике [17]. Следовательно, важно ежегодно обследовать долгожителей для оценки рисков развития мальнутриции и определения необходимости выполнить коррекцию индивидуального плана ведения пациента. Синдром недостаточности питания может вызвать ухудшение качества жизни у долгожителей и привести к увеличению расходов на здравоохранение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и 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: А.Д. Готина, Е.В. Иванникова, К.Ю. Крылов, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; К.А. Ерусланова — проведение комплексной гериатрической оценки участникам исследования,

сбор и анализ литературных данных, подготовка и написание текста статьи.

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. The greatest contribution is distributed as follows: A.D. Gotina, E.V. Ivannikova, K.Yu. Krylov, Y.V. Kotovskaya, O.N. Tkacheva — designed the study, analyzed data, writing and editing the article; K.A. Eruslanova — conducting a comprehensive geriatric assessments of study participants; collection and analysis of literature data, writing and editing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kehoe L., Walton J., Flynn A. Nutritional challenges for older adults in Europe: current status and future directions // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019. Vol. 78, N 2. P. 221–233. doi: 10.1017/S0029665118002744
2. Клинические рекомендации — Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. ID 615. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/615_2 Дата обращения: 15.07.2023
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Крылов К.Ю., Ерусланова К.А., Федин М.А. Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, №15. С. 25–32. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4583
4. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., и др. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра // *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022. №4. С. 210–227. doi: 10.37586/2686-8636-4-2022-210-227
5. Corish C.A., Bardon L.A. Malnutrition in older adults: Screening and determinants // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018. Vol. 78, N 3. P. 372–379. doi: 10.1017/s0029665118002628
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001. Vol. 285, N 19. P. 2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
7. Клинические рекомендации — Железодефицитная анемия. ID 669. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 Дата обращения: 15.07.2023
8. Клинические рекомендации — Сахарный диабет 2 типа у взрослых. ID 290. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 Дата обращения: 15.07.2023
9. Donini L.M., Poggiogalle E., Molino A., et al. Mini-nutritional assessment, malnutrition universal screening tool, and nutrition risk screening tool for the nutritional evaluation of older nursing home residents // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016. Vol. 17, N 10. P. 959.e11–959.e18. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.028
10. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., et al. Diagnostic criteria for malnutrition — An ESPEN Consensus Statement // *Clinical Nutrition*. 2015. Vol. 34, N 3. P. 335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001
11. Population Structure and Ageing [Internet]. Eurostat: Statistics Explained. — [дата обращения: 15.07.2023]. Доступ по ссылке: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
12. Özsüreki C., Kara M., Güngör A.E., et al. Relationship between chewing ability and malnutrition, sarcopenia, and frailty in older adults // *Nutrition in Clinical Practice*. 2022. Vol. 37, N 6. P. 1409–1417. doi: 10.1002/ncp.10877
13. Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., и др. Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94, №1. С. 24–31. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201316
14. Никитин И.Г., Бруцкая Л.А., Гулятьева Н.А., Подхватилина А.С. Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных // *Клиническое питание и метаболизм*. 2022. Т. 3, №4. С. 230–245. doi: 10.17816/clinutr115028

15. Langan R.C., Goodbred A.J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management // *Am Fam Physician*. 2017. Vol. 96, N 6. P. 384–389.

16. Soini H., Suominen M., Muurinen S., Pitkälä K. Long-term care and oral health // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2009. Vol. 10, N 7. P. 512–514. doi: 10.1016/j.jamda.2009.05.007

17. 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: 10.17816/clinutr119059

REFERENCES

1. Kehoe L, Walton J, Flynn A. Nutritional challenges for older adults in Europe: current status and future directions. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(2):221–233. doi: 10.1017/S0029665118002744

2. *Malnutrition in older adults. Clinical guidelines*. ID 615. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/615_2 (In Russ)

3. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Krylov KYu, et al. Malnutrition as a factor aggravating the heart failure course in the elderly and senile age. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(15):25–32. (In Russ) doi: 10.15829/1560-4071-2022-4583

4. Sharashkina NV, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Comprehensive geriatric assessment — the main tool for the work of a geriatrician. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4): 210–227. (In Russ) doi: 10.37586/2686-8636-4-2022-210-227

5. Corish CA, Bardon LA. Malnutrition in older adults: Screening and determinants. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;78(3): 372–379. doi: 10.1017/s0029665118002628

6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001;285(19): 2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486

7. *Iron deficiency anemia. Clinical guidelines*. ID 669. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (In Russ)

8. *Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines*. ID 290. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 (In Russ)

9. Donini LM, Poggiogalle E, Molfino A, et al. Mini-nutritional assessment, malnutrition universal screening tool, and nutrition risk

screening tool for the nutritional evaluation of older nursing home residents. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):959.e11–959.e18. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.028

10. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition — An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001

11. Population Structure and Ageing [Internet]. *Eurostat: Statistics Explained*. — [cited: 2023 Jul 15]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing

12. Özsürekci C, Kara M, Güngör AE, et al. Relationship between chewing ability and malnutrition, sarcopenia, and frailty in older adults. *Nutrition in Clinical Practice*. 2022;37(6):1409–1417. doi: 10.1002/ncp.10877

13. Khovasova NO, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIPT. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):24–31. (In Russ) doi: 10.26442/00403660.2022.01.201316

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

15. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384–389.

16. Soini H, Suominen M, Muurinen S, Pitkälä K. Long-term care and oral health. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2009;10(7):512–514. doi: 10.1016/j.jamda.2009.05.007

17. Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmuikov 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: 10.17816/clinutr119059

ОБ АВТОРАХ

* **Готина Алиса Дмитриевна**,

адрес: 129226, г. Москва, 1-я ул. Леонова, 16;

ORCID: 0000-0001-5748-1536;

e-mail: gotina_ad@rgnkc.ru

Иваникова Екатерина Владимировна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-2764-1049;

eLibrary SPIN: 6841-4760;

e-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Ерусланова Ксения Алексеевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-0048-268X;

eLibrary SPIN: 4394-1217;

e-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru

AUTHORS' INFO

* **Alisa D. Gotina**, MD;

address: 1st Leonova street 16, Moscow, 129226 Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-5748-1536;

e-mail: gotina_ad@rgnkc.ru

Ekaterina V. Ivannikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-2764-1049;

eLibrary SPIN: 6841-4760;

e-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Ksenia A. Eruslanova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-0048-268X;

eLibrary SPIN: 4394-1217;

e-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru

Крылов Кирилл Юрьевич, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-1807-7546;
eLibrary SPIN: 9435-0854;
e-mail: krylov_ky@rgnkc.ru

Котовская Юлия Викторовна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-1628-5093;
eLibrary SPIN: 5698-8983;
e-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0002-4193-688X;
eLibrary SPIN: 6129-5809;
e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Kirill Yu. Krylov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-1807-7546;
eLibrary SPIN: 9435-0854;
e-mail: krylov_ky@rgnkc.ru

Yulia. V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-1628-5093;
eLibrary SPIN: 5698-8983;
e-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-4193-688X;
eLibrary SPIN: 6129-5809;
e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr451252>

Оценка частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами Российского университета дружбы народов

И.В. Радыш¹, Д.А. Семин¹, Е.Г. Гейко¹, М.М. Коростелева^{1, 2}, Р.А. Ханферьян¹¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация;² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Молоко и молочные продукты являются важным компонентом сбалансированного рациона питания. Дефицит молока и молочных продуктов способствует нарушению основных показателей здоровья различных возрастных групп населения.

Цель — анализ частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами.

Материалы и методы. В поперечном исследовании приняли участие 388 студентов очной формы обучения медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы: 185 участников мужского пола и 203 участника — женского пола, средний возраст (20,4±2,2) и (21,9±1,7) года соответственно. Антропометрические измерения выполняли по стандартной программе. Частоту потребления различных групп молочных продуктов изучали с помощью модифицированной анкеты частотного потребления продуктов.

Результаты. При анализе анкеты частотного потребления продуктов было установлено, что около 14% опрошенных за прошедший месяц не употребляли молоко, треть — не употребляли творог, 21% — натуральные кисломолочные продукты, и 16% — кисломолочные продукты с различными наполнителями. Сыры твёрдых сортов отсутствуют в рационе у 7% опрошенных, а рассольные сыры — у 20%. На ежедневной основе пьют молоко 24% анкетированных, употребляют творог — 5%, кисломолочные продукты — 17% (9% — натуральные продукты и 8% — с наполнителями), твёрдый сыр — 18%. Кроме того, были выявлены гендерные различия в особенностях потребительских предпочтений: девушки реже употребляют сливки, сметану, мягкий сыр и молоко. Среди девушек распространённость лиц с избыточной массой тела была выше и составила 25% (50 студенток), тогда как среди юношей — 19% (35 студентов). Была выявлена обратная умеренная связь между ежедневным употреблением молока и массой тела, а также между употреблением молока и индексом массы тела ($r=-0,61$ и $r=-0,65$ соответственно).

Заключение. Среди студентов было выявлено недостаточное потребление молока и молочных продуктов, отмечена взаимосвязь между частотой их потребления и некоторыми показателями физического развития.

Ключевые слова: частотный метод; молоко; молочные продукты; физическое развитие; питание; индекс массы тела.

Как цитировать

Радыш И.В., Семин Д.А., Гейко Е.Г., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Оценка частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами Российского университета дружбы народов // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr451252>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr451252>

Evaluation of the frequency of consumption of various groups of dairy products by students of the Peoples' Friendship University of Russia

Ivan V. Radysh¹, Dmitry A. Semin¹, Elena G. Geyko¹, Margarita M. Korosteleva^{1, 2}, Roman A. Khanferyan¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation;

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Milk and dairy products are an important component of a balanced diet. Milk and dairy products deficiency contributes to the violation of the main health indicators of various age groups of the population.

AIM: The purpose of this study was to analyze the frequency of consumption of various groups of dairy products by students.

MATERIALS AND METHODS: 388 full-time students of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia took part in the cross-sectional study. Of all the participants, 185 were men and 203 were women; the average age was (20.4±2.2) and (21.9±1.7) years, respectively. Anthropometric measurements were performed according to the standard program. The frequency of consumption of various groups of dairy products was studied using a modified questionnaire on the frequency of consumption of products.

RESULTS: analysis of the questionnaire on the frequency of consumption of products demonstrated that approximately 14% of the respondents did not consume milk over the past month, about a third — cottage cheese, 21% — natural sour-milk products and 16% — sour-milk products with various fillers. Hard cheeses and pickled cheeses are absent from daily food rations of 7% and 20% of respondents, respectively. Daily consumption was recorded as follows: milk — 24% of respondents; cottage cheese — 5%; fermented milk products (natural and with flavored) — 9% and 8%, respectively; hard cheese — 18%. The study also revealed gender differences in the characteristics of consumer preferences: women are less likely to consume cream, sour cream, soft cheese and milk. Among female students, the prevalence of overweight individuals was higher and amounted to 25% ($n=50$), while among male students — 19% ($n=35$). A modest inverse relationship was found between daily milk intake and body weight, as well as between milk intake and body mass index ($r=-0.61$ and $r=-0.65$, respectively).

CONCLUSIONS: our study revealed insufficient consumption of milk and dairy products among students. The relationship between the frequency of their consumption and indicators of physical development was noted.

Keywords: frequency method; milk; dairy products; physical development; nutrition; body mass index.

To cite this article

Radysh IV, Semin DA, Geyko EG, Korosteleva MM, Khanferyan RA. Evaluation of the frequency of consumption of various groups of dairy products by students of the Peoples' Friendship University of Russia. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):66–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr451252>

Received: 22.05.2023

Accepted: 10.07.2023

Published: 25.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Молоко и молочные продукты являются богатым источником белка, минералов, витаминов и других биологически активных компонентов, жизненно важных для оптимального роста и развития организма.

Согласно определению, представленному в техническом регламенте Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013), к молочной продукции относятся:

- молочные продукты;
- молочные составные продукты;
- молокосодержащие продукты (в том числе с заменителем молочного жира);
- побочные продукты переработки молока;
- продукция детского питания на молочной основе, включая:
 - адаптированные или частично адаптированные начальные или последующие молочные смеси (в том числе сухие);
 - сухие кисломолочные смеси;
 - молочные напитки (в том числе сухие) для питания детей раннего возраста;
 - молочные каши (готовые к употреблению или восстанавливаемые до готовности в домашних условиях питьевой водой) для питания детей раннего возраста.

Среди пищевых белков протеины сыворотки молока рассматриваются как значительный источник биологически активных пептидов — эти специфические белковые фрагменты (длиной примерно от 2 до 20 аминокислот) оказывают положительное влияние на функции организма и в конечном итоге благотворно влияют на здоровье человека [1]. Биологически активные пептиды обладают способностью воздействовать на сердечно-сосудистую, пищеварительную, иммунную, эндокринную и нервную системы, а также проявлять различную функциональную активность (антигипертензивную, антимикробную, антитромботическую, иммуномодулирующую, антиоксидантную). Более 60% молочного жира в молочных продуктах представлено насыщенными жирными кислотами; тем не менее результаты исследований свидетельствуют о потенциальной пользе потребления молока для здоровья, в том числе — о снижении индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, снижении риска возникновения гипертонии и сахарного диабета II типа, улучшении гликемического ответа [2, 3].

E.L. Feeneу и соавт. [4] установили, что при высоком уровне потребления молочных продуктов наблюдается более низкий ИМТ, достоверно значимо снижается содержание жировой массы в организме, уменьшается окружность талии и отношение измерений талии и бедер. При этом более высокий уровень потребления молока снижает как систолическое, так и диастолическое давление. Анализируя уровень потребления молока и ряда молочных продуктов, авторы данного исследования разделили

всех участников на три группы в зависимости от основного типа молочного продукта в рационе:

- «цельное молоко»;
- «молоко с пониженным содержанием жира и йогурт»;
- «сливочное масло и сливки».

Участники исследования из группы «молоко с пониженным содержанием жира и йогурт» имели самые высокие показатели по индексу здорового питания, а также более низкий уровень потребления жиров и насыщенных жиров, но более высокие концентрации триглицеридов ($p=0,028$) и общего холестерина ($p=0,015$). Вероятно, эти результаты изучения липидного профиля связаны с другими факторами (потреблением других групп продуктов, наличием заболеваний и генетическими особенностями метаболизма). В данном исследовании также показано, что более частое потребление сыра было связано с более высоким содержанием С-пептида в сыворотке крови [4].

Однако в другом обзоре литературы [5] установлено, что потребление молочных продуктов (независимо от содержания жира) не оказывает отрицательного влияния на антропометрические показатели, уровень липидов в крови и артериальное давление. Вместе с тем, как обезжиренные, так и жиросодержащие молочные продукты могут одновременно ухудшать гликемический контроль. Потребление йогурта по сравнению с молоком в большей степени снижает такие показатели, как окружность талии и концентрация триглицеридов, холестерина и липопротеидов высокой плотности.

Таким образом, исследование частоты потребления молока и молочных продуктов, а также поиск возможных закономерностей между пищевыми привычками и показателями пищевого статуса представляются актуальными для анализа состояния здоровья практически всех категорий населения.

В представленном исследовании анализируется частота фактического потребления различных групп молочных продуктов студентами медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), а также возможная связь их потребления с некоторыми антропометрическими показателями студентов.

ЦЕЛЬ

Цель исследования — анализ частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В поперечном исследовании приняли участие 388 студентов очной формы обучения РУДН. Из них 185 участников были мужского пола и 203 участника — женского пола; средний возраст ($20,4 \pm 2,2$) и ($21,9 \pm 1,7$) года соответственно. Частоту потребления различных групп молочных продуктов изучали с помощью модифицированной анкеты частотного потребления продуктов. Изучались такие категории, как:

- молоко (коровье);
 - творог;
 - сливки;
 - натуральные кисломолочные продукты (ряженка, кефир, йогурт);
 - кисломолочные продукты с наполнителями;
 - сыры полутвёрдые и твёрдые;
 - сыры мягкие;
 - сметана;
- Частота потребления оценивалась в терминах:

- «ни разу»
- «1–3 раза в месяц»
- «1 раз в неделю»
- «2–4 раза в неделю»
- «5–6 раз в неделю»
- «1 раз в день»
- «2–3 раза в день»
- «4–5 раз в день»
- «6 и более раз в день».

Анкетирование проводили специально отобранные и обученные волонтеры, перед опросом респондентам был проведён вводный инструктаж. Размер порций оценивался со слов опрашиваемых с использованием альбома с традиционными продуктами и порциями с установленной массой/объёмом. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью IBM SPSS v. 20.0 для Windows (IBM, Соединённые Штаты Америки).

Все участники подписали информированное согласие на участие в опросе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, собранные при анализе анкет частотного потребления продуктов, представлены в табл. 1 и рис. 1.

Кроме того, выявлены гендерные особенности потребления определённых групп продуктов (рис. 2). В целом, юноши чаще употребляли на ежедневной основе молоко, сметану и натуральные кисломолочные продукты, тогда как девушки ежедневно употребляли больше кисломолочных продуктов с наполнителями, творога и твёрдого сыра.

Была изучена взаимосвязь между пищевыми привычками (в том числе частотой потребления молока и молочных продуктов) и некоторыми параметрами физического развития студентов. Результаты изучения антропометрических показателей представлены в табл. 2. При анализе полученных данных выявлены значимые различия по показателям длины и массы тела для юношей и девушек, что соответствует особенностям физического развития представителей разного пола.

В результате расчёта ИМТ у всех участников исследования было выявлено 85 студентов (22%) с ИМТ более 24,9 кг/м², что соответствует данным литературы и результатам наших ранее опубликованных исследований [6–9]. Распределение юношей и девушек по показателю ИМТ представлено на рис. 3. При этом среди девушек распространённость лиц с избыточной массой тела была выше и составила 25% (50 студентов), тогда как среди юношей избыточная масса тела была установлена у 19% (35 студентов). Среди юношей не было отмечено студентов со сниженной массой тела, однако доля девушек с ИМТ менее 18 кг/м² находилась на уровне 5% (10 человек).

Кроме того, была выявлена обратная умеренная связь между ежедневным употреблением молока и массой тела, а также между употреблением молока и ИМТ ($r=-0,61$ и $r=-0,65$ соответственно).

Таблица 1. Частота потребления молока и молочных продуктов за прошедший месяц (% от числа обследованных)

Table 1. Frequency of consumption of different groups of dairy products over the past month (% from the number of surveyed)

Частота потребления продуктов	Молоко	Творог	Сливки	Кисломолочные продукты натуральные	Кисломолочные продукты с наполнителями	Сыр твёрдый	Сыр мягкий	Сметана
Ни разу	14%	27%	56%	21%	16%	7%	20%	25%
1–3 раза в месяц	16%	30%	27%	24%	25%	14%	25%	18%
1 раз в неделю	13%	23%	11%	23%	25%	22%	22%	17%
2–4 раза в неделю	19%	13%	3%	16%	20%	26%	15%	23%
5–6 раз в неделю	14%	2%	1%	7%	6%	13%	9%	7%
1 раз в день	12%	4%	1%	6%	5%	11%	5%	5%
2–3 раза в день	10%	0%	0%	3%	2%	6%	3%	4%
4–5 раз в день	1%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	1%
6 и более раз в день	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

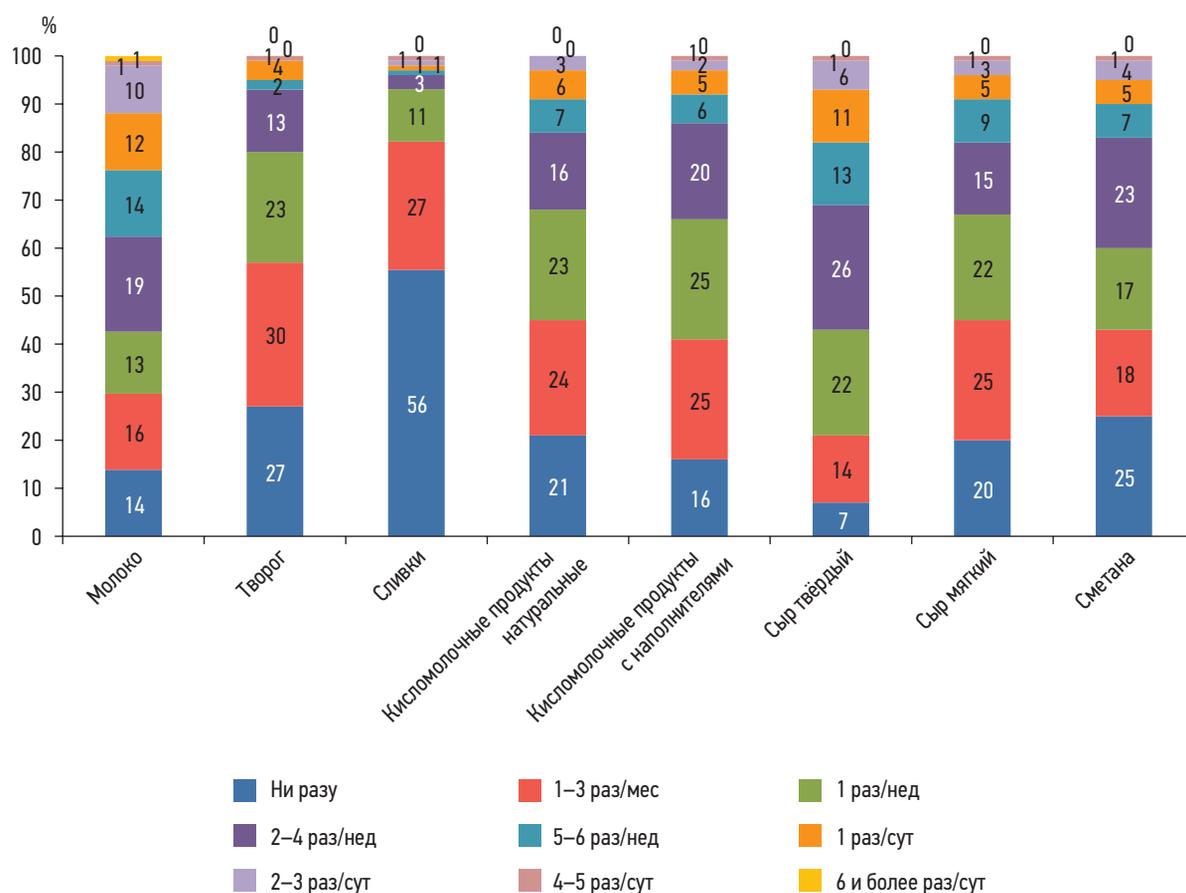


Рис. 1. Частота потребления различных групп молочных продуктов за прошедший месяц (% от числа обследованных).

Fig. 1. Frequency of consumption of different groups of dairy products over the past month (% from the number of surveyed).

Таблица 2. Антропометрические показатели обследованных студентов

Table 2. Anthropometric indicators of the examined students

Показатель	Юноши	Девушки
Возраст, лет	21,9±1,7	20,4±2,2
Длина тела, см	175±6,1*, p=0,01	168,5±8,1
Масса тела, кг	71,8±7,9*, p=0,04	62,4±7,0
ИМТ, кг/м ²	22,8±1,9	21,9±2,2
Обхват талии, см	73,4±5,6	66,0±5,0
Обхват бёдер, см	98,7±6,7	90,3±9,2

* различия достоверны между группами.

* differences are significant between groups.

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что низкая распространённость потребления молока как одного из базовых продуктов рациона связана с несколькими факторами:

- низкой осведомлённостью о принципах оптимального питания;
- популярным среди молодёжи направлением замены данного продукта на растительные аналоги;
- недостаточными финансовыми возможностями для регулярного употребления относительно дорогих молочных продуктов (творога, сыров);
- отсутствием возможностей для хранения скоропортящихся продуктов в условиях проживания в общежитии.

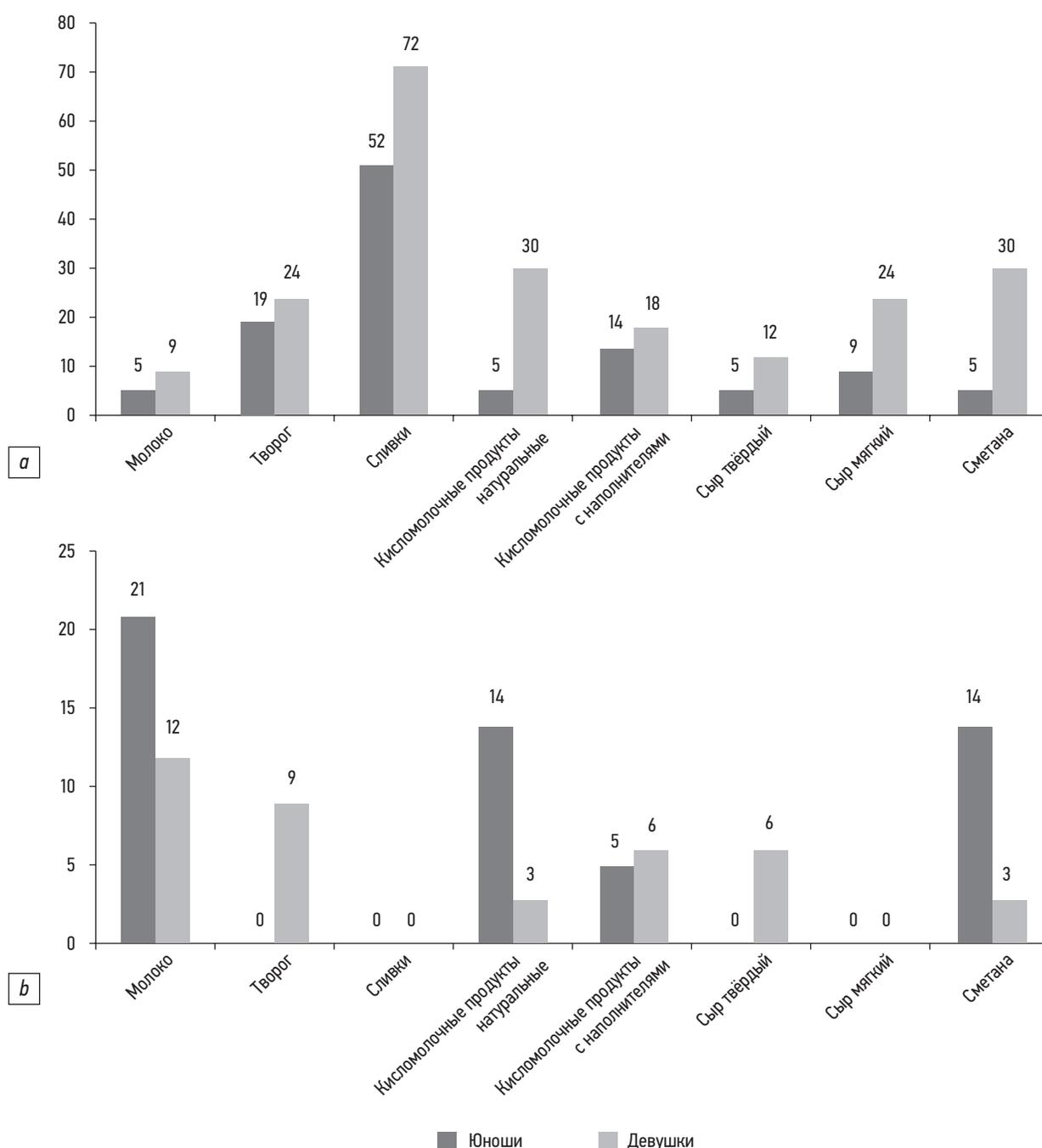


Рис. 2. Гендерные особенности распределения частотного потребления различных групп молочных продуктов (% от числа обследованных): *a* — продукты отсутствовали в рационе за прошедший месяц; *b* — продукты входили в ежедневный рацион.

Fig. 2. Gender characteristics of the distribution of frequency consumption of various groups of dairy products (% of the number surveyed): *a* — products were absent in the diet over the past month; *b* — products were included in the daily diet.

Кроме того, временное исключение из рациона продуктов животного происхождения может быть связано с соблюдением религиозных постов.

Известно, что потребление пищевых белков может влиять на секрецию гормонов и расход энергии путём усиления термогенеза, клеточного метаболизма и гомеостатической регуляции потребления пищи на уровне гипоталамуса. Анализ данных литературы указывает на способность некоторых пептидов влиять на уровень

глюкозы плазмы крови. Представляется актуальным использование гидролизованных сывороточных белков в качестве ингредиентов функциональных пищевых продуктов, действие которых направлено на контроль аппетита и массы тела, а также на регуляцию потребления энергии и гомеостаз глюкозы.

Различные механизмы, направленные на подавление аппетита и контроль массы тела, включают воздействие продуктов пищеварения на центральную и периферическую

нервные системы, а также на эндокринную систему. Высвобождение пептидов и аминокислот при переваривании пищевых белков усиливает секрецию гормонов из энтероэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта, что способствует дальнейшему снижению потребления пищи и контролю постпрандиальной гликемии [2, 4, 10].

Например, пептид β -казоморфин-7 представляет интерес благодаря своей структуре, биологической активности и устойчивости к деградации в желудочно-кишечном тракте. Он известен как агонист опиоидных рецепторов. Взаимодействие с опиоидными рецепторами в кишечнике опосредует задержку кишечного транзита. Установлено, что β -казоморфин-7 увеличивает высвобождение соматостатина из эндокринных клеток слизистой оболочки кишечника. Соматостатин, в свою очередь, играет основную роль в регуляции эндокринной и экзокринной секреции, в частности способствует снижению секреции желудочной кислоты и моторики желудка, а также ингибирует секрецию многочисленных желудочно-кишечных и панкреатических гормонов [10].

Гликомакропептид — это крупный к-казеиновый пептид. В исследованиях, проведённых на лабораторных животных, было установлено, что гликомакропептид изменяет состав кишечного микробиома, способствуя росту бифидобактерий и лактобактерий, которые усиливают секрецию гормонов сытости — пептидов YY, GLP-1, CCK [11].

Wheylin-1 представляет собой анксиолитический дипептид, он увеличивает чувствительность к инсулину *in vivo* у мышей, а также увеличивает фосфорилирование киназы Akt в гепатоцитах и клетках скелетных мышц *in vivo* и *in vitro*. Фосфорилирование Akt играет главную роль во внутриклеточном сигнальном пути, опосредуя метаболические эффекты инсулина, проявляющиеся в результате движения вниз по сигнальному каскаду от рецептора инсулина [12].

Необходимо внедрять в образовательный процесс программы, направленные на формирование представлений о принципах сбалансированного питания и о роли основных групп продуктов в поддержании оптимального пищевого статуса человека. В нашем исследовании для подгруппы девушек с ИМТ менее 18 кг/м² было характерно нерегулярное потребление всех включённых в анкету продуктов. Кроме того (по сравнению как с девушками с более высокими показателями ИМТ, так и с юношами), они уделяли большее внимание массовой доли жира и чаще выбирали обезжиренные продукты без наполнителей и добавленного сахара, а также отказывались от употребления сыров, сливок и сметаны. Вероятно, дефицит массы тела может быть связан с пищевыми привычками, в частности редким потреблением молока и молочных продуктов с традиционной жирностью (не обезжиренных). Необходимо отметить, что полное исключение или резкое сокращение поступления продуктов-источников жиров может привести к снижению успеваемости и концентрации внимания, а также к нарушениям эндокринной системы и дисбалансу гормонов.

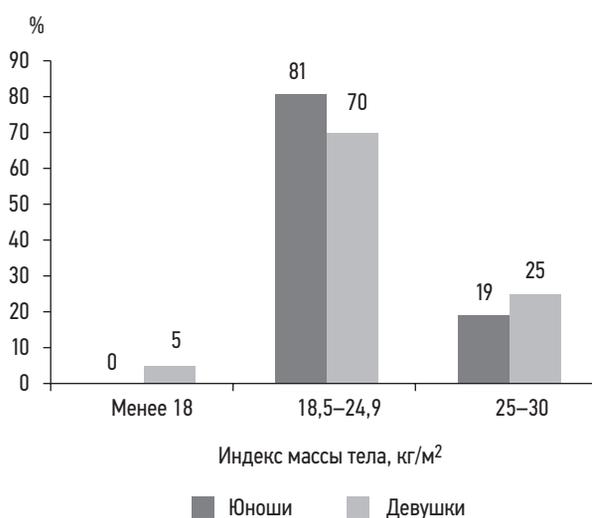


Рис. 3. Распределение юношей и девушек по показателю индекса массы тела (%).

Fig. 3. Distribution of male and female students in terms of body mass index (%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди студентов медицинского института РУДН выявлено недостаточное потребление молока и молочных продуктов. Дефицит этих продуктов в рационе может вызывать снижение минеральной плотности костей, что особенно важно для молодых женщин репродуктивного возраста. Установлены гендерные различия в особенностях потребительских предпочтений: девушки реже употребляют сливки, сметану, мягкий сыр и молоко — что, очевидно, можно связать с повышенным вниманием к поддержанию низкой массы тела и к контролю количества жиров в рационе. Выявлена взаимосвязь между пищевыми привычками и некоторыми показателями физического развития опрошенных. Крайне важным представляется повышение уровня осведомлённости о принципах сбалансированного питания путём внедрения соответствующих образовательных программ.

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.В. Радыш — концепция и дизайн исследования; Д.А. Семин — сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных; Е.Г. Гейко — сбор и обработка

материалов; М.М. Коростелева — сбор и обработка данных, написание статьи; Р.А. Ханферьян — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста.

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.V. Radysh — concept and design of the study; D.A. Semin — collection and processing of materials, statistical processing of data; E.G. Geiko — collection and processing of materials; M.M. Korosteleva — data collection and processing, article writing; R.A. Khanferyan — the concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing the text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasconcelos Q.D.J.S., Bachur T.P.R., Aragão G.F. Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review // *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021. Vol. 46, N 1. P. 27–33. doi: 10.1139/apnm-2020-0370
2. McGovern C., Rifas-Shiman S.L., Switkowski K.M., et al. Association of cow's milk intake in early childhood with adiposity and cardiometabolic risk in early adolescence // *Am J Clin Nutr.* 2022. Vol. 116, N 2. P. 561–571. doi: 10.1093/ajcn/nqac103
3. Gao R., Rapin N., Elnajmi A.M., et al. Skim milk as a recovery beverage after exercise is superior to a sports drink for reducing next-day postprandial blood glucose and increasing postprandial fat oxidation // *Nutr Res.* 2020. Vol. 82. P. 58–66. doi: 10.1016/j.nutres.2020.08.007
4. Feeney E.L., O'Sullivan A., Nugent A.P., et al. Patterns of dairy food intake, body composition and markers of metabolic health in Ireland: results from the National Adult Nutrition Survey // *Nutrition & Diabetes.* 2017. Vol. 7, N 2. P. e243. doi: 10.1038/nutd.2016.54
5. Kiesswetter E., Stadelmaier J., Petropoulou M., et al. Effects of Dairy Intake on Markers of Cardiometabolic Health in Adults: A Systematic Review with Network Meta-Analysis // *Advances in nutrition.* 2023. Vol. 14, N 3. P. 438–450. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.004
6. Матосян К.А., Оранская А.Н., Пустовалов Д.А., и др. Особенности качественного состава жировой ткани в организме в пубертатном и постпубертатном возрасте с учетом возраста, пола, уровня физической активности и характера питания // *Вопросы питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 88–94.
7. Евстратова В.С., Раджабканиев Р.М., Ханферьян Р.А. Структура потребления макронутриентов населением различных регионов Российской Федерации. *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 2. С. 34–38.
8. Кобелькова И.В., Коростелева М.М., Кобелькова М.С. Изменение пищевых привычек, уровня физической активности и их влияние на массу тела в период пандемии // Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания»; Октябрь 26–29, 2021; Сочи. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47266798>
9. Тугельян В.А., Батурин А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
10. Aslam H., Ruusunen A., Berk M., et al. Unravelling facets of milk derived opioid peptides: a focus on gut physiology, fractures and obesity // *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2020. Vol. 1, N 1. P. 36–49. doi: 10.1080/09637486.2019.1614540
11. Foisy Sauvé M., Spahis S., Delvin E., Levy E. Glycomacropeptide: A Bioactive Milk Derivative to Alleviate Metabolic Syndrome Outcomes // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2020. Vol. 34, N 3. P. 201–222. doi: 10.1089/ars.2019.7994
12. Ogiwara M., Ota W., Mizushige T., Kanamoto R., Ohinata K. Enzymatic digest of whey protein and wheylin-1, a dipeptide released in the digest, increase insulin sensitivity in an Akt phosphorylation-dependent manner // *Food Funct.* 2018. Vol. 9, N 9. P. 4635–4641. doi: 10.1039/c8fo00919h

REFERENCES

1. Vasconcelos Q.D.J.S., Bachur T.P.R., Aragão G.F. Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021;46(1): 27–33. doi: 10.1139/apnm-2020-0370
2. McGovern C, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, et al. Association of cow's milk intake in early childhood with adiposity and cardiometabolic risk in early adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(2):561–571. doi: 10.1093/ajcn/nqac103
3. Gao R, Rapin N, Elnajmi AM, et al. Skim milk as a recovery beverage after exercise is superior to a sports drink for reducing next-day postprandial blood glucose and increasing postprandial fat oxidation. *Nutr Res.* 2020;82:58–66. doi: 10.1016/j.nutres.2020.08.007
4. Feeney EL, O'Sullivan A, Nugent AP, et al. Patterns of dairy food intake, body composition and markers of metabolic health in Ireland: results from the National Adult Nutrition Survey. *Nutrition & Diabetes.* 2017;7(2):e243. doi: 10.1038/nutd.2016.54
5. Kiesswetter E, Stadelmaier J, Petropoulou M, et al. Effects of Dairy Intake on Markers of Cardiometabolic Health in Adults: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Advances in nutrition.* 2023;14(3):438–450. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.004

6. Matosyan KA, Oranskaya AN, Pustovalov DA, et al. Adipose tissue composition in puberty and postpuberty according to age, sex (gender), physical activity and alimentary behavior. *Problems of nutrition*. 2015;84(5):88–94. (In Russ) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10016
7. Evstratova VS, Radzhabkadiyev RM, Khanferyan RA. The structure of macronutrient consumption by the population of various regions of Russian Federation. *Problems of nutrition*. 2018;87(2):34–38. (In Russ) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10016
8. Kobelkova IV, Korosteleva MM, Kobelkova MS. Izmenenie pishchevykh privyчек, urovnya fizicheskoi aktivnosti i ikh vliyaniye na massu tela v period pandemii. Vserossiiskaya mezhdistsiplinarnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sotsial'no-znachimye i osobo opasnye infektsionnye zabolevaniya»; 2021 Oct 26–29; Sochi. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47266798> (In Russ)
9. Tutel'yan VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2014;93(5):28–31. (In Russ)
10. Aslam H, Ruusunen A, Berk M, et al. Unravelling facets of milk derived opioid peptides: a focus on gut physiology, fractures and obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2020;1(1):36–49. doi: 10.1080/09637486.2019.1614540
11. Foisy Sauv e M, Spahis S, Delvin E, Levy E. Glycomacropeptide: A Bioactive Milk Derivative to Alleviate Metabolic Syndrome Outcomes. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;34(3):201–222. doi: 10.1089/ars.2019.7994
12. Ogiwara M, Ota W, Mizushige T, Kanamoto R, Ohinata K. Enzymatic digest of whey protein and wheylin-1, a dipeptide released in the digest, increase insulin sensitivity in an Akt phosphorylation-dependent manner. *Food Funct*. 2018;9(9):4635–4641. doi: 10.1039/c8fo00919h

ОБ АВТОРАХ

* **Ханферьян Роман Авакович**, д.м.н., профессор;
адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
Российская Федерация;
ORCID: 0000-0003-1178-7534;
e-mail: khanferyan1949@gmail.com

Радыш Иван Васильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-0939-6411;
e-mail: radysh-iv@rudn.ru

Семин Дмитрий Алексеевич;
ORCID: 0000-0002-0583-7315;
e-mail: semin-da@rudn.ru

Гейко Елена Геннадьевна;
ORCID: 0000-0002-4175-4867;
eLibrary SPIN: 1734-1940;
e-mail: geyko_eg@pfur.ru

Коростелева Маргарита Михайловна,
к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-2279-648X;
e-mail: korostel@bk.ru

AUTHORS' INFO

* **Roman A. Khanferyan**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 6 Miklukho-Maclay st, 117198, Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0003-1178-7534;
e-mail: khanferyan1949@gmail.com

Ivan V. Radysh, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-0939-6411;
e-mail: radish-iv@rudn.ru

Dmitry A. Semin;
ORCID: 0000-0002-0583-7315;
e-mail: semin-da@rudn.ru

Elena G. Geyko;
ORCID: 0000-0002-4175-4867;
eLibrary SPIN: 1734-1940;
e-mail: geyko_eg@pfur.ru

Margarita M. Korosteleva, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-2279-648X;
e-mail: korostel@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Анти-RAGE мишени при кахексии: HMGB1, S100B, S100A1

И.Н. Михайлова^{1, 2}, Е.М. Трещалина¹, И.В. Манина³, О.А. Обухова¹, И.Г. Маркина¹, Р.А. Зуков²¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация;² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;³ Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кахексия, опосредованная мультилигандным рецептором RAGE (receptor for advanced glycation end products) и его лигандами HMGB1, S100B и S100A1, является грозным многофакторным осложнением тяжёлого течения ряда соматических и злокачественных заболеваний. Одним из наиболее визуализированных симптомов кахексии служит значительное уменьшение массы тела, однако основным является системное выключение ряда регуляторных центров, контролирующих поддержание гомеостаза. Активация этих маркёров способствует запуску и интенсификации деструктивных процессов кахексии, а блокирование, в ряде случаев, способно снизить их интенсивность. Среди известных лекарственных средств из различных терапевтических групп встречаются блокаторы одного или нескольких маркёров. Например, спазмолитик Папаверин, а также ноотроп и анксиолитик Тенотен[®], антибактериальный Пентамидин[®] и антидепрессант Дулоксетин. В обзоре подробно описано значение перечисленных маркёров в патогенезе кахексии, особенно при злокачественной патологии. Сделано предположение о возможном контроле кахектической прогрессии с помощью таких блокаторов для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: кахексия соматическая; кахексия раковая; патогенез; коррекция; RAGE; HMGB1; S100B; S100A1.

Как цитировать

Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Манина И.В., Обухова О.А., Маркина И.Г., Зуков Р.А. Анти-RAGE мишени при кахексии: HMGB1, S100B, S100A1 // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

® ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЛС.

® ЛС не зарегистрировано в РФ.

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Anti-RAGE targets in cachexia: HMGB1, S100B, S100A1

Irina N. Mikhaylova^{1, 2}, Helen M. Treshalina¹, Irina V. Manina³, Olga A. Obukhova¹,
Irina G. Markina¹, Ruslan A. Zukov²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation;

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

³ Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cachexia, mediated by the multiligand receptor RAGE (receptor for advanced glycation end products) and its ligands HMGB1, S100B, and S100A1, is a formidable multifactorial complication of the severe course of a number of somatic and malignant diseases. One of the most visualized symptoms of cachexia is a significant decrease in body weight, but the main one is the systemic shutdown of a number of regulatory centers that control the maintenance of homeostasis. Activation of these markers contributes to the launch and intensification of the destructive processes of cachexia, and blocking, in some cases, can reduce their intensity. Among known drugs from various therapeutic groups, there are blockers of one or more markers. For example, Papaverine antispasmodic as well as the nootropic anxiolytic Tenoten, antibacterial Pentamidine and antidepressant Duloxetine. This review describes in detail the significance of the listed markers in the pathogenesis of cachexia, especially in malignant pathology. An assumption was made about the possible control of cachectic progression with the help of such blockers to improve the quality of life of patients.

Keywords: somatic cachexia; cancer cachexia; pathogenesis; management; RAGE; HMGB1; S100B; S100A1.

To cite this article

Mikhailova IN, Treshalina HM, Manina IV, Obukhova OA, Markina IG, Zukov RA. Anti-RAGE targets in cachexia: HMGB1, S100B, S100A1. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr492320>

Received: 14.06.2023

Accepted: 22.06.2023

Published: 24.07.2023

МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР RAGE И ЕГО ЛИГАНДЫ

Кахексия — это паранеопластический комплексный метаболический синдром, ассоциированный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной и иногда жировой ткани. Такой синдром ведёт к прогрессирующей функциональной системной недостаточности с неблагоприятным прогнозом и не может быть полностью устранён питательной поддержкой [1]. Кахексия связана с хроническими соматическими заболеваниями, в частности — аутоиммунными, осложнёнными сердечной или почечной недостаточностью.

Термин «кахексия» происходит от греческих слов «kakos» (плохой) и «hexis» (привычка). Другими словами, в отличие от голодания, которое подчиняется правилу «не иметь возможности есть и худеть», для кахексии правило противоположное: «есть и худеть». Характерным и визуальным проявлением злокачественной кахексии служит потеря массы тела и атрофия скелетных мышц, вызванная в том числе системным воспалением. В запуск воспаления вовлечена активация интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (известного как кахектин) и различных членов семейства трансформирующих факторов роста [2, 3].

Представление об алиментарном нарушении гомеостаза при кахексии существенно дополнено доказательствами эссенциальной системной взаимосвязи метаболических, воспалительных, иммунологических и неврологических нарушений. Оказалось, что раковая кахексия, проявляясь также грозным многофакторным синдромом, характеризуется (помимо соматических нарушений) снижением эффективности противоопухолевого лечения. В результате почти у половины пациентов с метастатическим процессом существенно ухудшается качество жизни, а смертность увеличивается до 20% [4, 5].

Одним из патогенетических факторов развития кахексии является мембранный мультилигандный рецептор конечных продуктов гликирования белков RAGE (receptor for advanced glycation end products), а также его лиганды:

- белок группы высокой подвижности 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1);
- кальций-связывающие белки семейства S100: S100B и S100A1.

RAGE представляет собой белок суперсемейства иммуноглобулинов и играет роль медиатора регенерации мышечной ткани. Ген, кодирующий RAGE, расположен в области главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6 [6]. Присутствие гена RAGE в этом комплексе предполагает его важную роль в развитии воспаления [7]. Кроме того, он опосредует многие физиологические функции, способствует элиминации апоптотических клеток и считается одним из главных медиаторов врождённого иммунного ответа [8, 9]. При соматической патологии, в том числе при сахарном диабете, болезни Альцгеймера и системном амилоидозе, RAGE активирует воспалительные

реакции вплоть до хронизации процесса [10, 11]. Считается также, что при остром повреждении мышц RAGE и его лиганды S100B и HMGB1 выступают как физиологические регуляторы экспрессии миогенина, опосредованной сигнальным путём митоген-активируемой протеинкиназы p38 (mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) [12–15].

Недавние исследования показали, что RAGE участвует в гипоксия-зависимой клеточной адаптации. Гипоксия и гипоксические области обычно обнаруживаются в солидных опухолях. Клеточный ответ на гипоксические состояния опосредуется активацией индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia-inducible factors, HIFs), которые контролируют экспрессию большого числа генов-мишеней [16]. Роль RAGE в развитии гипоксии в злокачественных опухолях описана для ряда локализаций: увеличение уровня экспрессии RAGE было выявлено в гипоксических зонах рака молочной и поджелудочной желез, а также головы и шеи [17, 18].

ЛИГАНДЫ RAGE

Лиганды рецептора RAGE состоят из большого числа структурно разнообразных молекул и включают конечные продукты усиленного гликирования, к которым относятся:

- белки S100;
- β -амилоидные пептиды;
- HMGB1;
- транстриетин;
- β -интегрин Mac-1, интегрин $\alpha 2$;
- белки комплемента: C3a и C1q [19–22].

HMGB1

HMGB1, или амфотерин, — белок из группы ядерных негистоновых белков, он играет роль медиатора цитокинов при воспалении и взаимодействует с ДНК. Как ядерный белок, HMGB1 стабилизирует нуклеосомы и позволяет изгибать ДНК, что облегчает транскрипцию генов. Недавние исследования показали, что внеклеточный HMGB1, как мощный фактор активации макрофагов, сигнализирует через RAGE запуск воспалительного процесса.

HMGB1 структурно состоит из трёх различных доменов:

- двух гомологичных ДНК-связывающих последовательностей, названных бокс А и бокс В;
- С-концевого участка, имеющего высокоотрицательный заряд.

Домен В-бокса содержит провоспалительный цитокиновый функциональный фрагмент, тогда как область А-бокса ответственна за антагонистическое противовоспалительное действие [23]. Превентивный ответ высокомолекулярного А-бокса, сопровождающий вторичное воспаление при острой печёночной недостаточности, реализуется путём ингибирования внеклеточного высвобождения HMGB1. Данные, полученные с экспериментальных моделей (in vitro и in vivo) острой печёночной недостаточности, выявили значительное увеличение в ткани печени и сыворотке крови концентраций:

- HMGB1;
- сигнальных молекул:
 - Toll-подобный рецептор 4;
 - нуклеарный фактор каппа-B;
- провоспалительных цитокинов:
 - фактор некроза опухоли α ;
 - интерлейкин 1 β ;
 - интерлейкин 6;
 - циклооксигеназа 2.

Однако данный феномен был плохо воспроизводим [24].

Исследования также показали, что гипоксические клетки меланомы продуцируют более высокий уровень HMGB1, чем при нормоксии, что способствует прогрессии опухоли, в частности метастазированию, а также инфильтрации опухоль-стимулирующими M2-подобными макрофагами. Эти макрофаги синтезируют воспалительный цитокин интерлейкин 10 RAGE-зависимым путём [25, 26]

S100B, S100A1

Семейство белков S100 человека содержит более 25 членов. Это небольшие кальций-связывающие белки, которые передают кальциевые сигналы посредством взаимодействия с белками-мишенями. Многие белки S100 взаимодействуют с RAGE внеклеточно и способствуют пролиферации, инвазии и метастазированию [27, 28]. Показано, что кальций высвобождается в условиях гипоксии и стимулирует экспрессию и стабилизацию HIF-1 α [29, 30]. Изменения уровня внутриклеточного кальция в гипоксических клетках могут приводить к активации S100-зависимых сигнальных путей.

Кальций-связывающий белок S100B является участником цитопролиферации, инвазии и метастазирования, а также неоангиогенеза [31, 32]. Обнаруживаемый при мышечной дистрофии высокий уровень непрерывной экспрессии S100B и HMGB1 повреждёнными миофибриллами и инфильтрирующими макрофагами поддерживает воспаление и замедляет репарацию [14]. Воспалительные цитокины и факторы, включая S100B и HMGB1, способствуют экспрессии RAGE в скелетных мышцах. Чрезмерный уровень экспрессии рецептора приводит к истощению мышц и изменению метаболизма при старении или соматических заболеваниях [12, 33]. В дифференцированных миофибриллах и стволовых мышечных клетках RAGE отсутствует; он экспрессируется только в повреждённых скелетных мышцах и регенерирующих миоволокнах путём запуска дифференцировки миобластов и активации стволовых клеток, в том числе при миопатиях [13, 34].

При злокачественном процессе S100B и HMGB1, индуцирующие кахексию с превалированием мышечной атрофии, высвобождаются из опухолевых клеток на фоне повышения уровней лигандов в сыворотке крови и запускают гиперактивацию RAGE, способствуя прогрессии опухоли. Потеря мышечной массы в этом случае происходит через сигнальный путь p38 MAPK (миогенин, атрогин). Считается, что измерение уровней S100B и HMGB1 в сыворотке крови может иметь прогностическое значение для оценки

риска развития кахексии. S. Chiappalupi и соавт. предполагают, что ингибирование RAGE может противодействовать потере мышечной массы и способствовать увеличению выживаемости онкологических больных [35].

S100A1, как кальций-связывающий белок, участвует в изменении конформации и характера взаимодействия лиганда с белками-мишенями. Первичными рецепторами белка S100 служат внеклеточные V-домены RAGE. Известно, что в сигнальном пути S100A1–RAGE V-домен S100A1 связывается с V-доменом RAGE для последующей димеризации рецептора. Аутофосфорилирование цитоплазматического домена инициирует сигнальный каскад, который регулирует клеточную пролиферацию [11, 36]. Таким образом, вираж уровней экспрессии S100A1 и RAGE может быть предиктором завершения канцерогенеза.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ КАХЕКСИИ

Активация взаимодействий рецептора RAGE с его лигандами (HMGB1, S100B и S100A1) способствует запуску и интенсификации деструктивных процессов кахексии. С другой стороны, блокирование или подавление этих взаимодействий в ряде случаев способно снизить выраженность синдрома. Среди аптечных лекарственных средств из различных терапевтических групп встречаются блокаторы одного или нескольких маркёров кахексии:

- Для подавления сигнального пути HMGB1–RAGE [37, 38] предложен проявляющий свойства ингибитора RAGE спазмолитический ненаркотический алкалоид опия Папаверин [39–41].
- Для ингибирования взаимодействия V-доменов S100A1–RAGE изучается Пентамидин[®], орфанный препарат, используемый при острых заболеваниях, вызываемых простейшими: например, для предотвращения протозойных инфекций у пациентов с постоянно подавленной иммунной системой в результате трансплантации органов [42–44].
- В случае высокого уровня S100B при развитии кахексии полезным может быть ноотроп и анксиолитик Тенотен[®], содержащий сверхмалые количества аффино-очищенных антител к S100 [45]. В пользу этого предположения можно отнести особенности механизма действия препарата, связанного с функциональной активностью белка (взаимосвязь S100B и RAGE).
- Интересен также один из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина антидепрессант Дулоксетин, показавший ингибирование продукции S100B в эксперименте на клетках линии глиомы мышей GL261 [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными маркёрами кахексии с системным нарушением гомеостаза и финальным осложнением соматических и, более всего, злокачественных заболеваний, являются

рецептор RAGE и его лиганды HMGB1, S100B и S100A1. Наиболее частым проявлением этого нарушения служит значительное уменьшение массы тела при системной функциональной дезорганизации. Запуску и интенсификации деструктивных процессов способствует активация основных маркеров, тогда как их блокирование в ряде случаев способно снизить интенсивность дезорганизации. Блокаторы одного или нескольких маркеров встречаются среди известных лекарственных средств. К ним относятся, например, спазмолитик Папаверин, ноотроп и анксиолитик Тенотен®, антибактериальный Пентамидин[®] и антидепрессант Дулоксетин. Значение перечисленных маркеров в патогенезе кахексии особенно важно при поиске средств коррекции этого грозного осложнения злокачественной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

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

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., et al. Cachexia: a new definition // *Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 27, N 6. P. 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
2. Rausch V., Sala V., Penna F., Porporato P.E., Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia // *Oncogene*. 2021. Vol. 10. P. 1–13. doi: 10.1038/s41389-020-00288-6
3. Nishikawa H., Goto M., Fukunishi S., et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 16. P. 8491. doi: 10.3390/ijms22168491
4. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways // *Cell Metabolism*. 2012. Vol. 16. P. 153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011
5. Petruzzelli M., Wagner E.F. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia // *Genes Development*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115
6. Sugaya K., Fukagawa T., Matsumoto K., et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3 // *Genomics*. 1994. Vol. 23, N 2. P. 408–419. doi: 10.1006/geno.1994.1517
7. Verweij C.L. How RAGE turns in rage // *Genes Immunity*. 2002. Vol. 3, N 3. P. 117–118. doi: 10.1038/sj.gene.6363865
8. Kierdorf K., Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. // *Journal of Leukocyte Biology*. 2013. Vol. 94, N 1. P. 55–68. doi: 10.1189/jlb.1012519
9. Stogsdill J.A., Stogsdill M.P., Porter J.L., et al. Embryonic overexpression of receptors for advanced glycation end products by alveolar epithelium induces an imbalance between proliferation and apoptosis // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012. Vol. 47, N 1. P. 60–66. doi: 10.1165/rcmb.2011-0385OC
10. Rojas A., Figueroa H., Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand RAGE axis // *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31. P. 334–341. doi: 10.1093/carcin/bgp322
11. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // *Вестник РАМН*. 2015. Т. 70, № 6. С. 694–703. doi: 10.15690/vramn566
12. Riuzzi F., Sorci G., Sagheddu R., et al. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018. Vol. 9, N 7. P. 1213–1234. doi: 10.1002/jcsm.12350: 30334619
13. Riuzzi F., Sorci G., Sagheddu R., Donato R. HMGB1-RAGE regulates muscle satellite cell homeostasis through p38-MAPK- and myogenin-dependent repression of Pax7 transcription // *Journal of Cell Science*. 2012. Vol. 125(Pt 6). P. 1440–1454. doi: 10.1242/jcs.092163
14. Riuzzi F., Beccafico S., Sagheddu R., et al. Levels of S100B protein drive the reparative process in acute muscle injury and muscular dystrophy // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 12537. doi: 10.1038/s41598-017-12880-9
15. Dormoy-Raclet V., Cammas A., Celona B., et al. HuR and miR-1192 regulate myogenesis by modulating the translation of HMGB1 mRNA // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4, N 1. P. 2388. doi: 10.1038/ncomms3388
16. Taneja S., Vetter S.W., Leclerc E. Hypoxia and the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Signaling in Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N 15. P. 8153. doi: 10.3390/ijms22158153
17. Tafani M., Schito L., Pellegrini L., et al. Hypoxia-increased RAGE and P2X7R expression regulates tumor cell invasion through phosphorylation of Erk1/2 and Akt and nuclear translocation of NF- κ B // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32, N 8. P. 1167–1175. doi: 10.1093/carcin/bgr101

18. Kang R., Hou W., Zhang Q., et al. RAGE is essential for oncogenic KRAS-mediated hypoxic signaling in pancreatic cancer // *Cell Death and Disease*. 2014. Vol. 5, N 10. P. e1480. doi: 10.1038/cddis.2014.445
19. Bierhaus A., Humpert P.M., Morcos M., et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products // *Journal of Molecular Medicine*. 2005. Vol. 83, N 11. P. 876–886. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7
20. Ma W., Rai V., Hudson B.I., et al. RAGE binds C1q and enhances C1q-mediated phagocytosis // *Cellular Immunology*. 2012. Vol. 274, N 1–2. P. 72–82. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.001
21. Ruan B.H., Li X., Winkler A.R., et al. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner // *The Journal of Immunology*. 2010. Vol. 185, N 7. P. 4213–4222. doi: 10.4049/jimmunol.1000863
22. Schmidt A.M., Hofmann M., Taguchi A., Yan S.D., Stern D.M. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2000. Vol. 26, N 5. P. 485–494. doi: 10.1055/s-2000-13204
23. Andersson U., Erlandsson-Harris H., Yang H., Tracey K.J. HMGB1 as a DNA-binding cytokine // *Journal of Leukocyte Biology*. 2002. Vol. 72, N 6. P. 1084–1091. doi: 10.1189/jlb.72.6.1084
24. Luo L., Wang S., Chen B., et al. Inhibition of inflammatory liver injury by the HMGB1-A box through HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling in an acute liver failure mouse model // *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 990087. doi: 10.3389/fphar.2022.990087
25. Huber R., Meier B., Otsuka A., et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 29914. doi: 10.1038/srep29914
26. Sica A., Schioppa T., Mantovani A., Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy // *European Journal of Cancer*. 2006. Vol. 42, N 6. P. 717–727. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.003
27. Leclerc E., Fritz G., Vetter S.W., Heizmann C.W. Binding of S100 proteins to RAGE: an update // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. Vol. 1793, N 6. P. 993–1007. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016
28. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins // *Microscopy Research and Technique*. 2003. Vol. 60, N 6. P. 540–551. doi: 10.1002/jemt.10296
29. Seta K.A., Yuan Y., Spicer Z., et al. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression // *Cell Calcium*. 2004. Vol. 36, N 3–4. P. 331–340. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.006
30. Lee H.J., Jung Y.H., Choi G.E., et al. Role of HIF1 α Regulatory Factors in Stem Cells // *International Journal of Stem Cells*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 8–20. doi: 10.15283/ijsc18109
31. Donato R., Cannon B.R., Sorci G., et al. Functions of S100 proteins // *Current Molecular Medicine*. 2013. Vol. 13, N 1. P. 24–57. doi: 10.2174/156652413804486214
32. Chiappalupi S., Riuzzi F., Fulle S., Donato R., Sorci G. Defective RAGE activity in embryonal rhabdomyosarcoma cells results in high PAX7 levels that sustain migration and invasiveness // *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35, N 10. P. 2382–2392. doi: 10.1093/carcin/bgu176
33. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L., et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway // *The Journal of Pathology*. 2016. Vol. 238, N 3. P. 470–482. doi: 10.1002/path.4674
34. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Giambanco I., Donato R. Amphotericin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding // *Molecular and Cellular Biology*. 2004. Vol. 24, N 11. P. 4880–4894. doi: 10.1128/MCB.24.11.4880-4894.2004
35. Chiappalupi S., Sorci G., Vukasinovic A., et al. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 929–946. doi: 10.1002/jcsm.12561
36. Gebe J.A., Kiener P.A., Ring H.Z., et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21–q23, and cell binding characteristics of Spalpa, a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins // *Journal of Biological Chemistry*. 1997. Vol. 272, N 10. P. 6151–6158. doi: 10.1074/jbc.272.10.6151
37. Iwamura M., Yamamoto Y., Kitayama Y., et al. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin // *Experimental Dermatology*. 2016. Vol. 25, N 3. P. 235–237. doi: 10.1111/exd.12899
38. Tanuma S.I., Oyama T., Okazawa M., et al. A Dual Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative 3-Styrylchromone Derivative Synergistically Enhances the Anti-Cancer Effects of DNA-Damaging Agents on Colon Cancer Cells by Targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 Signaling // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 7. P. 3426. doi: 10.3390/ijms23073426
39. Inada M., Sato A., Shindo M., et al. Anticancer Non-narcotic Opium Alkaloid Papaverine Suppresses Human Glioblastoma Cell Growth // *Anticancer Research*. 2019. Vol. 39, N 12. P. 6743–6750. doi: 10.21873/anticancer.13889
40. Tamada K., Nakajima S., Ogawa N., et al. Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019. Vol. 511, N 3. P. 665–670. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.136
41. Nakajima S., Ogawa N., Yokoue N., et al. Trimebutine attenuates high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end-products inflammatory signaling pathways // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 533, N 4. P. 1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.126
42. Parveen N., Chiu W.J., Shen L.C., et al. The Anti-Cancer Activity of Pentamidine and Its Derivatives (WLC-4059) Is through Blocking the Interaction between S100A1 and RAGE V Domain // *Biomolecules*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 81. doi: 10.3390/biom13010081
43. Clement B., Bürenheide A., Rieckert W., Schwarz J. Diacetyldiamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation // *ChemMedChem*. 2006. Vol. 1, N 11. P. 1260–1267. doi: 10.1002/cmdc.200600079
44. El-Far A.H., Sroga G., Jaouni S.K.A., Mousa S.A. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 3613. doi: 10.3390/ijms21103613
45. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релизактивной форме и механизмы их реализации // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. Т. 116, № 4. С. 100–113. doi: 10.17116/jnevro201611641100-113
46. Gao H., Zhang I.Y., Zhang L., et al. S100B suppression alters polarization of infiltrating myeloid-derived cells in gliomas and inhibits tumor growth // *Cancer Letters*. 2018. Vol. 439. P. 91–100. doi: 10.1016/j.canlet.2018.07.034

REFERENCES

1. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition*. 2008;27(6):793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
2. Rausch V, Sala V, Penna F, Porporato PE, Ghigo A. Understanding the common mechanisms of heart and skeletal muscle wasting in cancer cachexia. *Oncogene*. 2021;10:1–13. doi: 10.1038/s41389-020-00288-6
3. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8491. doi: 10.3390/ijms22168491
4. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*. 2012;16:153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011
5. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Development*. 2016;30(5):489–501. doi: 10.1101/gad.276733.115
6. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto K, et al. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*. 1994;23(2):408–19. doi: 10.1006/geno.1994.1517
7. Verweij CL. How RAGE turns in rage. *Genes Immunity*. 2002;3(3):117–118. doi: 10.1038/sj.gene.6363865
8. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;94(1):55–68. doi: 10.1189/jlb.1012519
9. Stogsdill JA, Stogsdill MP, Porter JL, et al. Embryonic overexpression of receptors for advanced glycation end products by alveolar epithelium induces an imbalance between proliferation and apoptosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012;47(1):60–66. doi: 10.1165/rcmb.2011-03850C
10. Rojas A, Figueroa H, Morales E. Fueling inflammation at tumor microenvironment: the role of multiligand RAGE axis. *Carcinogenesis*. 2010;31:334–341. doi: 10.1093/carcin/bgp322
11. Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Pozhilenkova EA, et al. Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(6):694–703. (In Russ) doi: 10.15690/vramn566
12. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, et al. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(7):1213–1234. doi: 10.1002/jcsm.12350: 30334619
13. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, Donato R. HMGB1-RAGE regulates muscle satellite cell homeostasis through p38-MAPK- and myogenin-dependent repression of Pax7 transcription. *Journal Cell Science*. 2012;125(Pt 6):1440–54. doi: 10.1242/jcs.092163
14. Riuzzi F, Beccafico S, Sagheddu R, et al. Levels of S100B protein drive the reparative process in acute muscle injury and muscular dystrophy. *Scientific Reports*. 2017;7(1):12537. doi: 10.1038/s41598-017-12880-9
15. Dormoy-Raclet V, Cammas A, Celona B, et al. HuR and miR-1192 regulate myogenesis by modulating the translation of HMGB1 mRNA. *Nature Communications*. 2013;4(1):2388. doi: 10.1038/ncomms3388
16. Taneja S, Vetter SW, Leclerc E. Hypoxia and the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Signaling in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8153. doi: 10.3390/ijms22158153
17. Tafani M, Schito L, Pellegrini L, et al. Hypoxia-increased RAGE and P2X7R expression regulates tumor cell invasion through phosphorylation of Erk1/2 and Akt and nuclear translocation of NF- κ B. *Carcinogenesis*. 2011;32(8):1167–1175. doi: 10.1093/carcin/bgr101
18. Kang R, Hou W, Zhang Q, et al. RAGE is essential for oncogenic KRAS-mediated hypoxic signaling in pancreatic cancer. *Cell Death and Disease*. 2014;5(10):e1480. doi: 10.1038/cddis.2014.445
19. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *Journal of Molecular Medicine*. 2005;83(11):876–886. doi: 10.1007/s00109-005-0688-7
20. Ma W, Rai V, Hudson BI, et al. RAGE binds C1q and enhances C1q-mediated phagocytosis. *Cellular Immunology*. 2012;274(1–2):72–82. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.001
21. Ruan BH, Li X, Winkler AR, et al. Complement C3a, CpG oligos, and DNA/C3a complex stimulate IFN- α production in a receptor for advanced glycation end product-dependent manner. *The Journal of Immunology*. 2010;185(7):4213–4222. doi: 10.4049/jimmunol.1000863
22. Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, Yan SD, Stern DM. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2000;26(5):485–494. doi: 10.1055/s-2000-13204
23. Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, Tracey KJ. HMGB1 as a DNA-binding cytokine. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;72(6):1084–1091. doi: 10.1189/jlb.72.6.1084
24. Luo L, Wang S, Chen B, et al. Inhibition of inflammatory liver injury by the HMGB1-A box through HMGB1/TLR-4/NF- κ B signaling in an acute liver failure mouse model. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:990087. doi: 10.3389/fphar.2022.990087
25. Huber R, Meier B, Otsuka A, et al. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages. *Scientific Reports*. 2016;6:29914. doi: 10.1038/srep29914
26. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *European Journal of Cancer*. 2006;42(6):717–727. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.003
27. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1793(6):993–1007. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016
28. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*. 2003;60(6):540–551. doi: 10.1002/jemt.10296
29. Seta KA, Yuan Y, Spicer Z, et al. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression. *Cell Calcium*. 2004;36(3–4):331–340. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.006
30. Lee HJ, Jung YH, Choi GE, et al. Role of HIF1 α Regulatory Factors in Stem Cells. *International Journal of Stem Cells*. 2019;12(1):8–20. doi: 10.15283/ijsc18109
31. Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. *Current Molecular Medicine*. 2013;13(1):24–57. doi: 10.2174/156652413804486214
32. Chiappalupi S, Riuzzi F, Fulle S, Donato R, Sorci G. Defective RAGE activity in embryonal rhabdomyosarcoma cells results in high PAX7 levels that sustain migration and invasiveness. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2382–2392. doi: 10.1093/carcin/bgu176
33. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *The Journal of Pathology*. 2016;238(3):470–482. doi: 10.1002/path.4674

34. Sorci G, Riuizi F, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. Amphoterin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24(11):4880–4894. doi: 10.1128/MCB.24.11.4880-4894.2004
35. Chiappalupi S, Sorci G, Vukasinovic A, et al. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11(4):929–946. doi: 10.1002/jcsm.12561
36. Gebe JA, Kiener PA, Ring HZ, et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21–q23, and cell binding characteristics of Spalpha, a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(10):6151–6158. doi: 10.1074/jbc.272.10.6151
37. Iwamura M, Yamamoto Y, Kitayama Y, et al. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin. *Experimental Dermatology*. 2016;25(3):235–237. doi: 10.1111/exd.12899
38. Tanuma SI, Oyama T, Okazawa M, et al. A Dual Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative 3-Styrylchromone Derivative Synergistically Enhances the Anti-Cancer Effects of DNA-Damaging Agents on Colon Cancer Cells by Targeting HMGB1-RAGE-ERK1/2 Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3426. doi: 10.3390/ijms23073426
39. Inada M, Sato A, Shindo M, Yamamoto Y, Akasaki Y, Ichimura K, Tanuma SI. Anticancer Non-narcotic Opium Alkaloid Papaverine Suppresses Human Glioblastoma Cell Growth. *Anticancer Research*. 2019;39(12):6743–6750. doi: 10.21873/anticancer.13889
40. Tamada K, Nakajima S, Ogawa N, et al. Papaverine identified as an inhibitor of high mobility group box 1/receptor for advanced glycation end-products interaction suppresses high mobility group box 1-mediated inflammatory responses. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2019;511(3):665–670. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.136
41. Nakajima S, Ogawa N, Yokoue N, et al. Trimebutine attenuates high mobility group box 1-receptor for advanced glycation end-products inflammatory signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;533(4):1155–1161. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.126
42. Parveen N, Chiu WJ, Shen LC, et al. The Anti-Cancer Activity of Pentamidine and Its Derivatives (WLC-4059) Is through Blocking the Interaction between S100A1 and RAGE V Domain. *Biomolecules*. 2022;13(1):81. doi: 10.3390/biom13010081
43. Clement B, Bürenheide A, Rieckert W, Schwarz J. Diacetyldiamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation. *ChemMedChem*. 2006;1(11):1260–1267. doi: 10.1002/cmdc.200600079
44. El-Far AH, Sroga G, Jaouni SKA, Mousa SA. Role and Mechanisms of RAGE-Ligand Complexes and RAGE-Inhibitors in Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3613. doi: 10.3390/ijms21103613
45. Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YuL, Ertuzun IA, Epshtein OI. Pharmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realization. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100–113. (In Russ) doi: 10.17116/jnevro201611641100-113
46. Gao H, Zhang IY, Zhang L, et al. S100B suppression alters polarization of infiltrating myeloid-derived cells in gliomas and inhibits tumor growth. *Cancer Letters*. 2018;439:91–100. doi: 10.1016/j.canlet.2018.07.034

ОБ АВТОРАХ

* **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Михайлова Ирина Николаевна, д.м.н.;

ORCID: 0000-0002-7659-6045;

eLibrary SPIN: 4271-2846;

e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Трещалина Елена Михайловна, профессор, д.м.н.;

ORCID: 0000-0002-3878-3958;

eLibrary SPIN: 7230-1364;

e-mail: treshalina@yandex.ru

Манина Ирина Владимировна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-4674-5484;

eLibrary SPIN: 5353-9865;

e-mail: ira-bio@yandex.ru

Маркина Ирина Геннадиевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0001-9462-3433;

eLibrary SPIN: 6603-7841;

e-mail: irina160771@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-7210-3020;

eLibrary SPIN: 3632-8415

AUTHORS' INFO

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

address: 24 Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation;

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Irina N. Mikhailova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-7659-6045;

eLibrary SPIN: 4271-2846;

e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Helen M. Treshalina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-3878-3958;

eLibrary SPIN: 7230-1364;

e-mail: treshalina@yandex.ru

Irina V. Manina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4674-5484;

eLibrary SPIN: 5353-9865;

e-mail: ira-bio@yandex.ru

Irina G. Markina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-9462-3433;

eLibrary SPIN: 6603-7841;

e-mail: irina160771@yandex.ru

Ruslan A. Zukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-7210-3020;

eLibrary SPIN: 3632-8415

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

Современные аспекты инфузионной терапии: научный обзор

Е.Ю. Халикова, Е.Н. Золотова, З.Д. Штанев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что инфузионная терапия сегодня является рутинным методом терапии периоперационного периода для больных, находящихся в критическом состоянии, остаются спорные вопросы о количестве, начале и продолжительности инфузий. Современная инфузионная терапия включает внутривенное введение кристаллоидных и (реже) коллоидных растворов. Тип, количество и скорость инфузии жидкостей определяются на основании показаний к инфузионной терапии и конкретных потребностей пациента. С современных позиций использование коллоидных растворов имеет ограниченные показания и должно применяться в достаточно узких рамках. Кристаллоидные растворы используются для инфузионной терапии пациентов с гиповолемией или обезвоживанием, для коррекции дефицита свободной воды, коррекции электролитных расстройств, восполнения текущих потерь и возмещения жидкости у пациентов, которые не могут принимать жидкость энтерально. Все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с использованием комбинации клинических параметров и лабораторных тестов. Должны быть определены терапевтические конечные точки, по достижении которых инфузионная терапия должна быть соответствующим образом дезэскалирована, чтобы избежать гипергидратации.

Ключевые слова: инфузионная терапия; кристаллоидный раствор; коллоидный раствор; критическое состояние.

Как цитировать

Халикова Е.Ю., Золотова Е.Н., Штанев З.Д. Современные аспекты инфузионной терапии: научный обзор // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 83–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

Modern aspects of infusion therapy: review

Elena Yu. Halikova, Elizaveta N. Zolotova, Zahar D. Shtanev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The infusion therapy is a routine procedure of the nowadays perioperative period and critical patient treatment. But there are controversial questions about the quantity, quality, start and duration of infusion therapy, which are under discussion. Modern infusion therapy includes intravenous administration of crystalloid solutions and more rarely colloid solutions. The type, amount and rate of infusion fluid depends on the indication for infusion therapy and the specific requirements of the patient. Nowadays colloidal solutions have limited indications. Crystalloid solutions are used for infusion therapy of patients with hypovolemia or dehydration, correction of free water deficiency, correction of electrolyte disorders, replenishment of ongoing fluid losses and replacement for patients who unable to drink water orally. All patients should be monitored with combination of clinical parameters and laboratory tests. Therapeutic endpoints should be determined. The moment these endpoints are achieved fluid therapy should be appropriately de-escalated in order to avoid overhydration.

Keywords: infusion therapy; crystalloid solution; colloid solution; critical condition.

To cite this article

Halikova EYu, Zolotova EN, Shtanev ZD. Modern aspects of infusion therapy: review. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):83–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr334376>

Received: 15.04.2023

Accepted: 26.06.2023

Published: 19.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

В физиологии инфузионной терапии (ИТ) наиболее важны два аспекта. Первый — тип применяемого инфузионного раствора, и второй — способность переливаемых растворов перемещаться через полупроницаемые мембраны (стенка сосуда и клеточная стенка).

ТИПЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

В современной ИТ применяют два типа растворов: кристаллоидные и коллоидные, основным отличием которых является способность проникать через сосудистую стенку (в норме у здорового человека).

Кристаллоиды — это вещества с небольшой молекулярной массой (например, ионы Na^+ и Cl^-). Кристаллоидные растворы наиболее часто используют в условиях стационара. Их применение ведёт к увеличению внутрисосудистого объёма; выраженность эффекта зависит от концентрации раствора. Среди этой группы выделяют сбалансированные кристаллоидные растворы, которые существенно не изменяют гомеостаз внеклеточного компартмента. Их использование у пациентов в критическом состоянии было связано с лучшими клиническими результатами по сравнению с применением несбалансированных растворов: например, снижением частоты случаев возникновения острой почечной недостаточности (ОПН) и инфекций, лучшими хирургическими результатами и более низким уровнем смертности [1].

Коллоиды — вещества с большой молекулярной массой (например, альбумин и гидроксипропилкрахмал). Для растворённых коллоидных частиц неповреждённая сосудистая мембрана является практически непреодолимым препятствием. Например, только около 5% естественного коллоида альбумина может проникнуть через стенку сосуда здорового человека.

Растворы могут быть гипер-, изо- и гипосмотические по отношению к осмолярности внутриклеточного сектора. Осмолярность понимается как концентрация растворённых частиц на единицу объёма раствора (мОсм/л). Учитываются все осмотически активные частицы, в том числе проникающие в клетки (например, глюкоза и мочевины).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

В основе теоретических обоснований ИТ лежит способность переливаемых внутривенно растворов проникать через клеточную мембрану, перемещаясь между внеклеточным и внутриклеточным жидкостными компартментами. Внеклеточный сектор, в свою очередь, поделён на два отдела стенкой сосуда, которая в норме не является препятствием для мелких молекул (глюкоза) и ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и т.д.), но непреодолима для коллоидов.

Интерстиций — в три раза больший по объёму сектор внеклеточного пространства по отношению

к внутрисосудистому. Только около 25% объёма переливаемых изотонических кристаллоидных растворов остаётся внутри сосуда, остальные 75% заполняют интерстициальное пространство. Движение растворов через мембраны происходит по градиенту осмолярности и зависит также от величины пор мембраны.

Осмолярность и тоничность раствора — не одно и то же. Тоничность отражает осмотический эффект частиц (например, Na^+), которые не могут легко пройти через клеточные мембраны. Другими словами, способность внеклеточной жидкости создавать осмотический градиент, заставляющий воду перемещаться во внутриклеточное пространство или из него, зависит от веществ, неспособных переместиться через мембрану клетки без использования специальных активных механизмов (таких как натрий-калиевый насос). И наоборот: например, декстроза легко поступает в клетки, а вода следует за ней путем осмоса, поэтому 5% раствор декстрозы изотонический, но гипотонический. Любой раствор, содержащий только декстрозу, будет гипотоническим независимо от его осмолярности. Это необходимо учитывать в случае назначения полного парентерального питания, растворы которого содержат достаточно большое количество декстрозы. Тоничность не может быть измерена и не имеет единиц измерения [2].

Второй момент, обязательно учитываемый в современной ИТ, — это механизмы перемещения жидкости из сосудистого русла согласно модифицированному закону Старлинга с позиции модели гликокаликса [3, 4].

Современный взгляд на модель гликокаликса определяет его как структуру, содержащую множество соединений, необходимых для функционирования эндотелия. Кроме того, гликокаликс опосредует несколько ключевых физиологических процессов, таких как поддержание сосудистого барьера, гемостаз и предотвращение клеточной адгезии к эндотелию [5]. Считается, что этот гелеобразный слой, выстилающий внутреннюю сторону эндотелия, составляет 20% внутрисосудистого объёма. Согласно современным данным, градиент онкотического давления на эндотелиальном гликокаликсном слое препятствует процессу фильтрации, но не реверсирует его (правило «неабсорбции»). Это является важнейшим моментом новой парадигмы и объясняет несостоятельность попыток профилактики и лечения интерстициального отёка с помощью коллоидов. Отфильтрованная в интерстиций жидкость возвращается в кровотоки через лимфатическую сеть.

Повреждение гликокаликса может произойти под воздействием активных форм кислорода, цитокинов и эндотоксинов, а также при развитии гипергликемии. Следовательно, нарушения в работе гликокаликса часто встречаются у критически больных пациентов [5]. Кроме того, известно, что сама ИТ потенциально вредна для нормального функционирования эндотелия [6], вероятно, из-за возникающего окислительного стресса.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Современная концепция ИТ подразумевает достижение водного баланса и рассматривает вред, причиненный гипергидратацией (в том числе и ятрогенной), не менее значимым для исходов, чем гипогидратация. Таким образом, клинически значимыми становятся такие стратегии ИТ, которые позволяют контролировать баланс жидкости в организме. Наиболее точными являются методы, мониторирующие показатели центральной гемодинамики в режиме реального времени (PiCCO Plus, катетер Сван–Ганса). Надо заметить, что использование методов ограничено в первую очередь инвазивностью, а во вторую — стоимостью расходных материалов.

Достаточно информативной является стратегия «достижения целевых показателей», или «goal-directed therapy», при которой ставят задачу по достижению определенных заранее показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, скорости мочеотделения, разницы пульсового давления, признаков улучшения периферической перфузии (симптом пятна) и т.д.

Вопрос выбора между рестриктивной и либеральной стратегиями ИТ (учёт по количеству переливаемой жидкости на килограмм веса) является предметом постоянных дискуссий, с перевесом в пользу рестриктивной (ограничительной) тактики. Однако постоянно появляющиеся исследования, демонстрирующие увеличение количества случаев развития ОПН и сердечно-сосудистых событий в результате жёсткой рестрикции, заставляют задуматься [2, 7–10].

Бесспорно, что при любой тактике проведения ИТ необходимо вести тщательный учёт баланса жидкости в организме.

Существует три основных показания для внутривенного введения жидкости [6–9, 11]:

- Жидкостная реанимация. Используется для коррекции внутрисосудистого объёмного дефицита или острой гиповолемии.
- Замещение потерь. Заместительные растворы назначаются для коррекции существующих или развивающихся дефицитов, которые не могут быть компенсированы только приёмом внутрь [12].
- Поддерживающая терапия. Показана гемодинамически стабильным пациентам, которые не могут пить воду, чтобы покрыть свою суточную потребность в воде и электролитах [13, 14].

В дополнение к этим классическим показаниям недавние исследования определили количественную значимость жидкостей, вводимых в качестве лекарственных разбавителей и для обеспечения проходимости катетеров [15, 16]. Пациенты могут иметь несколько показаний к внутривенной ИТ одновременно, или показания могут меняться в зависимости от особенностей течения болезни и реакции на терапию.

Жидкостная реанимация (в русскоязычной литературе часто используются термины «нагрузка жидкостью» или «инфузионная нагрузка», которые, с точки зрения авторов статьи, ведут к искажению смысла) — самая уязвимая процедура относительно риска развития гипергидратации. Введение жидкостей внутривенно для лечения гемодинамического шока улучшает клиническую ситуацию только тогда, когда преднагрузка на сердце находится на восходящей части кривой Франка–Старлинга. За пределами восходящей ветви любое введение жидкости приводит к отёку.

Концепция R.O.S.E.

В качестве руководящих принципов ИТ сегодня рекомендовано использовать концепцию R.O.S.E. [1, 2, 17–21].

- Фаза спасения пациента, resuscitation phase (R): агрессивная ИТ, направленная на спасение жизни пациентов с тяжёлым гиповолемическим шоком (жидкостная реанимация). Основная цель этой фазы — достижение адекватной периферической перфузии за счёт коррекции сниженной преднагрузки и сердечного выброса.
- Фаза оптимизации, optimization phase (O): поддержание тканевой перфузии у пациентов с гемодинамической нестабильностью или с риском её возникновения.
- Фаза поддержки органов, stabilization phase (S): внутривенное введение жидкостей у стабильных пациентов (т.е. поддерживающая ИТ, восполнение текущих потерь) и предотвращение ненужного накопления жидкости (т.е. постепенный переход на пероральную/энтеральную гидратацию).
- Фаза восстановления органов, evacuation phase (E): уменьшение внутривенного введения жидкости и ликвидация гипергидратации. Основная цель — мобилизация и удаление излишней жидкости.

Фаза спасения пациента (счёт на минуты) — применение ИТ у пациентов с тяжёлым гиповолемическим шоком (жидкостная реанимация). Согласно современным взглядам, пациенты, имеющие при поступлении нестабильную гемодинамику вследствие гиповолемического шока, нуждаются в агрессивной ИТ. Целью лечения является коррекция преднагрузки и сердечного выброса с достижением адекватного перфузионного давления. Рекомендуется назначать быстрый инфузионный болюс (3–4 мл/кг в течение 10–15 мин, повторять при необходимости) [21]. Параллельно следует проводить диагностику и лечение причины гиповолемии с обязательным началом гемодинамического мониторинга. На этом этапе целью является достижение целевых гемодинамических показателей. Количество и скорость инфузионной нагрузки остаются предметом дискуссий. В ситуациях, когда целевые показатели достигаются с трудом или недостаточно быстро, ИТ обычно сочетают с введением вазопрессоров. Для всех пациентов с септическим шоком Surviving Sepsis Campaign рекомендует введение жидкости из расчёта 30 мл/кг в течение первого часа [11, 12]. Эта

рекомендация на практике подвергается серьёзной критике, так как такой подход может привести к чрезмерному или недостаточному восполнению жидкости у разных пациентов. Многие современные рекомендации отдают предпочтение индивидуальному и персонализированному подходу к нуждам каждого пациента [19–21].

Фаза оптимизации (счёт на часы). Цель оптимизации и поддержания адекватной перфузии тканей и оксигенации — предотвращение повреждения органов и, как следствие, развития полиорганной недостаточности. К этому времени уже должна осуществляться определённая форма мониторинга (зависит от тяжести клинической ситуации и от возможностей учреждения). ИТ проводят в соответствии с индивидуальными потребностями и регулярно переоценивают вводимые данные, например, с использованием методов «нагрузки жидкостью» [17, 21]. ИТ следует проводить осторожно, принимая во внимание четыре основных компонента TROL (type, rate, objective, limits) (рис. 1) [17]: тип жидкости, скорость введения раствора, объективизация (например, нормальное артериальное давление или частота сердечных сокращений) и ограничения (например, высокий уровень центрального венозного давления).

На этапе оптимизации пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Часто для получения наиболее полной картины гемодинамического статуса пациента требуется несколько видов мониторинга (например, артериальный катетер, эхокардиография, измерение центрального венозного давления и артериовенозной разницы по газам крови). Хотя ожидается, что ИТ, основанная на микроциркуляторных конечных точках, приведёт к аналогичному улучшению микроциркуляции, может не осуществляться корреляция между макро- и микроциркуляцией. Особенно это характерно для критических больных в отделениях интенсивной терапии. Таким образом, маркёры гипоперфузии должны включать также уровень лактата и время наполнения капилляров [22].

Фаза стабилизации начинается и развивается в течение нескольких дней. На этом этапе управление жидкостным балансом сводится к обеспечению организма пациента водой и электролитами для восполнения текущих потерь и поддержки органов. Целью должен быть нулевой или слегка отрицательный баланс жидкости.

Фаза эвакуации или **фаза дезэскалации** является заключительным этапом с целью удаления избыточной жидкости. Это часто достигается спонтанным диурезом по мере выздоровления пациента, хотя может потребоваться ультрафильтрация или использование диуретиков. При этом недавние исследования показали, что диуретики могут способствовать рекрутированию микроциркуляции, тем самым улучшая экстракцию кислорода [23].

Продолжительность жидкостной терапии имеет решающее значение, и объём вводимых растворов должен быть уменьшен при разрешении шока. Однако, в то время как «стартовые триггеры» для жидкостной реанимации вполне ясны, клиницисты менее осведомлены



Рис. 1. Роль жидкостей в рамках концепции R.O.S.E. (resuscitation, optimization, stabilization, evacuation) [21, адаптировано]. Мнемоника TROL (type, rate, objective, limits) — рекомендации по введению жидкостного болюса у пациентов в критическом состоянии. СВ — сердечный выброс, ЦВД — центральное венозное давление, EVLWI — сосудистый индекс воды в лёгких, PVPI — индекс проницаемости лёгочных сосудов.

Fig. 1. Roles of fluids in R.O.S.E. (resuscitation, optimization, stabilization, evacuation) concept [21, adapted]. Mnemonic TROL (type, rate, objective, limits) — guidelines for administering fluids in critically ill patients, CO — cardiac output, CVP — central venous pressure, EVLWI — extravascular lung water index, PVPI — pulmonary vascular permeability index.

об «останавливающих триггерах». Перед началом дезэскалации крайне важно убедиться, что показаний к введению жидкости больше не существует (например, отмена вазопрессоров, снижение уровня лактата, адекватное насыщение гемоглобина венозной крови кислородом).

Практикующему врачу необходимо выделить две принципиально разные категории пациентов с показаниями для ИТ, а также учитывать возможность перехода пациентов из одной группы в другую.

Первая группа — это пациенты, у которых, предположительно, сосудистая стенка не повреждена (плановые обширные хирургические операции, первые часы после острой кровопотери). Вторая группа — пациенты с критическими состояниями и гиповолемией, у которых сосудистая стенка, предположительно, имеет патологические изменения, связанные с повышением проницаемости и так называемым синдромом «капиллярной утечки».

В настоящее время нет надёжных критериев степени оценки повреждения сосудистой стенки, поэтому не исключается переход пациентов из первой группы во вторую даже во время плановой многочасовой операции. Понятно, однако, что именно вторая группа пациентов требует более тщательного контроля за жидкостным балансом во время проведения ИТ и подвержена повышенному риску возникновения гипергидратации и нарушения гомеостаза.

ВЫБОР ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА

Инфузионные растворы — это лекарственные препараты, имеющие свои показания, противопоказания и побочные эффекты. Применение растворов при тяжёлой, гемодинамически значимой кровопотере должно быть направлено на быстрое восстановление циркулирующего объёма; замещающие растворы должны имитировать потерянную жидкость; поддерживающие растворы должны доставлять основные электролиты и глюкозу для метаболических потребностей. Следует отметить, что для растворов, в отличие от большинства лекарственных препаратов, не существует стандартной терапевтической дозы.

Кристаллоидные растворы [1, 18]. Наиболее часто используемые растворы в современной ИТ. Изотонические кристаллоиды имеют достаточно длинную линейку продуктов, и тем не менее чаще всего препаратами выбора по-прежнему остаются раствор Рингера, раствор Рингер лактат и изотонический раствор натрия хлорида (0,9% NaCl).

Что касается последнего, научные и клинические данные сегодня свидетельствуют о том, что 0,9% NaCl больше не является раствором выбора, особенно в тяжёлых клинических ситуациях. На сегодняшний день доказано, что богатый хлоридами 0,9% NaCl вызывает дозозависимую степень ацидоза и гиперхлоремии, что, возможно, способствует сокращению гладкой мускулатуры сосудов [24, 25] и потенциально приводит к снижению перфузии почек.

Из-за вышеперечисленных негативных эффектов, для пациентов, нуждающихся в больших объёмах жидкости, предпочтительнее выбирать так называемые сбалансированные растворы.

Сбалансированные растворы включают кристаллоиды с минимальным влиянием на гомеостаз внеклеточного

компартамента и, в частности, на кислотно-щелочное равновесие и концентрацию электролитов [26]. Считается, что анионная разница (SID — strong ion difference) сбалансированного раствора должна быть близкой к 24–28 мЭкв/л, как в Стерофундине изотоническом или Рингер лактате. Сильная анионная разница — это разница между суммой всех сильных катионов и суммой всех сильных анионов [27, 28] (табл. 1).

Все органические молекулы, содержащиеся в сбалансированных растворах, являются сильными анионами. После инфузии органические молекулы метаболизируются до углекислого газа и воды. Таким образом, расчётный SID (in vitro SID) равен 0 мЭкв/л.

При использовании Рингер лактата (сбалансированный раствор) необходимо помнить о накоплении лактата у пациентов, например, с печёночной недостаточностью или снижением периферической перфузии тканей. Кроме того, Рингер лактат содержит калий, и его избегают у пациентов с гиперкалиемией, опасаясь дальнейшего повышения уровня калия в плазме крови.

Таким образом, при подборе базовых растворов для ИТ у категории больных, относящихся к проблемным (объёмные операции с кровопотерей, критические пациенты), следует остановить свой выбор на современных сбалансированных кристаллоидных растворах (Йоностерил, Стерофундин изотонический), которые минимально влияют на гомеостаз.

Гипотонические кристаллоиды (такие, как 0,45% раствор NaCl или 5% раствор глюкозы) можно использовать для коррекции дефицита свободной воды и в качестве поддерживающей жидкости при её потере. Однако необходимо помнить, что ИТ гипотоническими растворами может вызвать гипонатриемию и отёк мозга [14].

Таблица 1. Электролитный состав основных сбалансированных растворов, доступных для внутривенного введения (с изменениями) [29]

Table 1. Electrolyte composition of the main balanced solutions available for intravenous administration (with changes) [29]

–	Рингер лактат	Рингера-ацетат	Раствор Хартмана	Плазма-Лит 148 водный раствор	Стерофундин изотонический
Na ⁺ , мЭкв/л	130	132	131	140	145
K ⁺ , мЭкв/л	4	4	5	5	4
Mg ²⁺ , мЭкв/л	–	–	3	3	2
Cl ⁻ , мЭкв/л	109	110	111	98	127
Лактат, мЭкв/л	28	–	29	–	–
Ацетат, мЭкв/л	–	29	–	27	24
Малат, мЭкв/л	–	–	–	–	5
Глюконат, мЭкв/л	–	–	–	23	–
Декстроза, г/л	–	–	–	–	–
In vivo SID, мЭкв/л	28	29	29	50	29
Осмолярность, мОсм/л	278	277	279	294	309

Гипертонические солевые растворы, такие, как 3% или 5% раствор NaCl, следует вводить с особой осторожностью из-за риска быстрых осмотических изменений. При введении гипертонического раствора необходимо часто контролировать содержание натрия в плазме крови, чтобы можно было соответствующим образом скорректировать лечение. Быстрое повышение уровня натрия может привести к синдрому осмотической демиелинизации.

Коллоидные растворы. Применение этой группы препаратов ограничено [1, 29–31]. Чаще всего они используются при острой массивной кровопотере. В этой группе препаратов выделяют:

- натуральные коллоиды: альбумин;
- искусственные коллоиды: желатины, декстраны, гидроксипроксиэтилкрахмал (HES).

Коллоиды остаются во внутрисосудистом пространстве дольше, чем кристаллоиды, при условии, что эндотелиальный барьер не поврежден. У критических пациентов целостность эндотелиального барьера нарушается за счёт повреждения гликокаликса («синдром капиллярной утечки»), и коллоидные растворы могут перемещаться в интерстициальное пространство [32].

Альбумин человеческий [18]. На сегодняшний день ни одно рандомизированное контролируемое исследование [33, 34] не показало сколько-нибудь значительного преимущества жидкостной реанимации с использованием альбумина по сравнению с другими типами жидкостей, включая кристаллоиды [35]. В некоторых сообщениях даже высказывалось предположение, что введение альбумина в условиях кардиохирургии может быть связано с развитием острого повреждения почек [36, 37].

Одно из крупнейших на сегодняшний день исследований, ALBIOS, сообщило о снижении 90-дневной смертности в подгруппе пациентов с септическим шоком [33], однако этот результат тоже предлагается интерпретировать с осторожностью. Польза альбумина у пациентов в критическом состоянии остаётся спорной и должна оцениваться с учётом индивидуальных потребностей пациента и имеющихся ресурсов. Прямым показанием для назначения альбумина является нахождение пациента в критическом состоянии с гипоальбуминемией (например, в результате получения тяжёлых ожогов или развития ОПН) [38, 39].

Искусственные коллоиды. Использование искусственных коллоидов вызывает споры, так как их преимущество перед кристаллоидами не доказано, а их побочные эффекты (например, снижение свёртываемости крови) представляют определённый риск. Другие недостатки включают возможную повышенную смертность у пациентов в критическом состоянии, нефротоксичность, повышенную потребность в переливании крови и более высокую стоимость препаратов.

Согласно пересмотренному закону Старлинга, у пациентов с «синдромом капиллярной утечки» попадание искусственных коллоидов в интерстиций является независимым

предиктором накопления жидкости в интерстициальном пространстве с развитием гипергидратации.

Группа гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК). Существуют противоположные мнения относительно использования крахмалов [40, 41], и в продолжающихся дебатах об использовании ГЭК у гиповолемических пациентов с критическими состояниями по-прежнему недостаёт данных. Однако обе стороны сходятся в том, что ГЭК требуют особой осторожности при назначении. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США выпустило предупреждение об ограничении использования ГЭК у пациентов в критическом состоянии и у пациентов с сепсисом из-за риска развития ОПН и наступления смерти. Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (EMA) резко ограничило их применение, разрешив только при массивной кровопотере. В России показания к ГЭК также ограничены массивной острой кровопотерей.

Декстраны не рекомендованы к рутинному применению из-за неблагоприятного воздействия на систему гемостаза и риска развития ОПН.

Желатины. Могут быть использованы 4% растворы модифицированной желатины для компенсации дефицита объёма циркулирующей крови. Применение желатинов связано с вероятностью аллергических реакций.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Включает базовые оценки и частые переоценки (мониторинг) клинических (например, пульс, артериальное давление, время наполнения капилляров) и диагностических (например, биомаркёры, визуализация) параметров в зависимости от состояния пациента и терапевтических целей. Мониторинг может включать лабораторные исследования: общий анализ крови (например, для проверки гемоконцентрации и для скрининга на анемию или скрытую кровопотерю), оценка уровня электролитов (особенно натрия), измерение концентрации лактата.

В клинической ситуации, когда пациентам требуется интенсивная заместительная ИТ, для уменьшения риска развития гипергидратации предлагается оценивать ответ на болюс ИТ (респондеры, нон-респондеры), например, в виде быстро введённого хлорида натрия в объёме 500 мл.

В условиях отделения реанимации и наличия соответствующего оборудования, респондеров на болюсную нагрузку (т.е. пациентов, нуждающихся в ИТ) можно оценить по увеличению сердечного выброса при помощи использования PiCCO Plus либо измерения разницы/вариативности пульсового давления (PPV — pulse pressure variation) или разницы/вариативности сердечного выброса (SVV — stroke volume variation). Прирост показателей SVV или PPV больше чем на 12% указывает на то, что пациент относится к категории респондеров и нуждается в агрессивной ИТ. На рис. 2 представлена стратегия ИТ для пациентов после жидкостной реанимации [1].

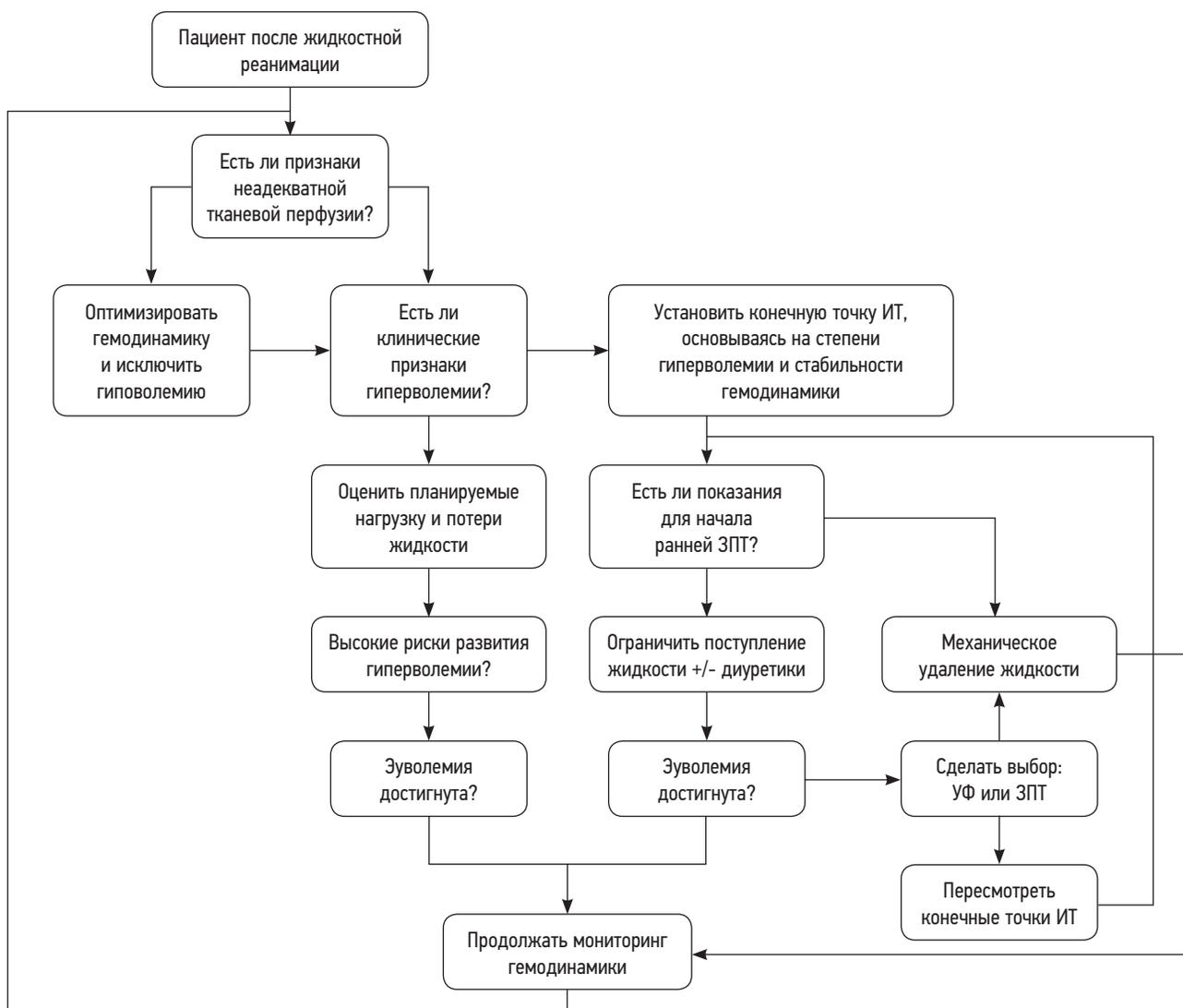


Рис. 2. Контроль волемического статуса у пациентов в критическом состоянии [1, адаптировано]. ЗПТ — заместительная почечная терапия, УФ — ультрафильтрация, ИТ — инфузионная терапия.

Fig. 2. Fluid management strategies in acutely ill patients [1, adapted]. RRT — renal replacement therapy, UF — ultrafiltration, IT — infusion therapy.

Эхокардиография [18, 42] также может быть использована для оценки внутрисосудистого объема и реакции на болюсную жидкостную нагрузку. Объемный статус можно оценить, используя размер желудочков сердца, ударный объем и/или сердечный выброс.

Пациентов с истинной гиповолемией можно оценить с помощью пассивного теста с поднятием ног. Такой тест отличается от болюсной нагрузки тем, что не требует введения экзогенной жидкости (т. е. это нагрузка собственным объемом):

- Обе ноги поднимают под углом 45 °С примерно на 1 минуту, что увеличивает венозный возврат (преднагрузку) примерно на 150–300 мл.
- Оцениваются жизненные показатели и/или сердечный выброс (например, увеличение ударного объема на $\geq 10\%$).

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКИ

Внутривенное введение инфузионных растворов следует назначать так же, как и любое другое лекарство.

В качестве руководящих принципов можно использовать правило «4 D»:

1. **Лекарство (Drug):** выберите тип жидкости. Сбалансированные растворы кристаллоидов предпочтительны в большинстве клинических случаев.
2. **Дозирование (Dosage):** выберите количество жидкости и скорость инфузии. Стандартная жидкостная нагрузка при стартовой ИТ должна соответствовать риску перегрузки жидкостью у пациента:
 - взрослые: 100–200 мл в течение 5–10 минут или 250–500 мл в течение 15–20 минут;
 - дети: 5–15 мл/кг в течение 5–10 минут.

При проведении стартовой ИТ необходимо помнить, что только около 50% всех критически больных пациентов имеют положительный ответ на болюсную инфузионную нагрузку (т.е. являются респондерами).

У гемодинамически нестабильных пациентов (гиповолевмический шок) подход к введению жидкости более агрессивный, т.н. «жидкостная реанимация» [1, 41], и подразумевает быстрое введение болюса жидкости (в течение 10–30 минут). Для взрослых рекомендованная дозировка Рингер лактата или другого сбалансированного кристаллоидного раствора составляет 500–1000 мл внутривенно болюсно [1].

Нет единого мнения об идеальном типе и количестве жидкости, используемой при болюсной терапии, однако чаще всего используются сбалансированные кристаллоиды (10–20 мл/кг). Рекомендуется повторять инфузию по мере необходимости в зависимости от ответа. Например, взрослым с сепсисом часто требуется до 30 мл/кг в течение первого часа после появления симптомов шока.

Для детей рекомендованная дозировка составляет 10–20 мл/кг сбалансированного кристаллоидного раствора внутривенно болюсно [14, 43]. Идеальный тип или количество жидкости для реанимации остается неясным. Детям рекомендуется более строгий подход к болюсной терапии по сравнению со взрослыми, исходя из опасений, связанных с перегрузкой жидкостью, особенно при педиатрическом сепсисе.

При клиническом ухудшении необходимо рассмотреть возможность использования вазопрессоров и/или инотропов.

3. Продолжительность (Duration): отслеживайте ответ и определяйте минимальную и максимальную продолжительность терапии. Продолжительность ИТ будет определяться изменением клинических признаков. Признаками ответа на волевмическую нагрузку считают:

- увеличение сердечного выброса или ударного объема на $\geq 10\text{--}15\%$ или изменение вариабельности пульсового давления на $\geq 12\%$;
- повышение систолического артериального давления;
- нормализация частоты сердечных сокращений и частоты дыхания;
- увеличение диуреза $\geq 0,5$ мл/(кг×час).

Клиническими признаками перегрузки жидкостью считают объективные параметры, например:

- повышение центрального венозного давления на 2 мм рт.ст. без увеличения сердечного выброса;
- плевриты;
- интерстициальные отёки (В-линии при ультразвуковом исследовании лёгких);
- периферические отёки.

4. Дезэскалация (De-escalation): уменьшите дозу и, в конечном счёте, прекратите введение жидкости. Дезэскалация ИТ проводится у пациентов, которые находятся в стабильном состоянии (например, отлучены от аппарата искусственной вентиляции лёгких и вазопрессоров) и способны удовлетворить свои потребности в жидкости перорально/энтерально.

Стратегии должны быть адаптированы к пациенту [1, 44]. Если спонтанный диурез недостаточен, можно назначить диуретик с альбумином или без него. Стоит рассмотреть необходимость раннего начала заместительной почечной терапии, если имеются признаки поражения почек со снижением диуреза.

Необходимо тщательное мониторирование, чтобы предотвратить вред от чрезмерного удаления жидкости, включающий гипотонию и развитие ОПН.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИТ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Инфузионная терапия в периоперационном периоде

Цель периоперационной ИТ, параллельно с поддержанием эффективного объёма циркулирующей крови, состоит в том, чтобы избежать как перегрузки жидкостью, так и недостаточной гидратации, сохраняя при этом жидкостный баланс пациентов как можно ближе к нулю.

В настоящее время для плановых хирургических вмешательств предлагается рестриктивный, или ограничительный, подход к ИТ. Одной из первых работ по теме ограничения количества вводимых интраоперационных жидкостей было многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование В. Brandstrup и соавт., которые продемонстрировали, что ограничительный режим ИТ был связан с лучшими результатами после колоректальной хирургии [45]. В большом обзоре Международной академии инфузионной терапии (IFA), опубликованном в 2020 году, М. Malbrain [21] ссылается на когортное исследование, в котором собрали и проанализировали данные из 500 больниц в США по взрослым пациентам, перенесшим операцию на толстой кишке, прямой кишке, тазобедренном или коленном суставе [46]. Это исследование продемонстрировало значительную связь между либеральной тактикой ИТ в день операции и худшими результатами (увеличение общих затрат и продолжительности пребывания у всех пациентов), а также увеличением количества случаев послеоперационного пареза кишечника у пациентов, перенесших колоректальную операцию. В том же обзоре отмечено, что ограничительное использование жидкости (самые низкие 25% по объёму) также было связано с худшими результатами. Аналогичным образом, у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии после серьёзной операции, положительный баланс жидкости был независимым фактором риска смерти [47].

В протоколах Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) часто встречается термин «интраоперационное ограничение жидкости» [48]. Протоколы пропагандируют инфузию

сбалансированного кристаллоида 1–3 мл/(кг×ч) и введение дополнительных болюсов жидкости только для удовлетворения потребностей, оцениваемых либо по измеренным объёмам, соответственно потерям во время операции, либо по оценке периферической перфузии [49].

Рекомендации Федерации анестезиологов России (ФАР) от 2021 года по ИТ периоперационного периода подтверждают преимущества ограничительной (рестриктивной) тактики, однако указывают на необходимость персонализации ИТ и постоянного мониторинга для оценки волемического статуса. Кроме того, рекомендовано проводить пробы на инфузионную нагрузку (пассивное поднятие ног, проба с жидкостной нагрузкой) [20].

В качестве базовых растворов для периоперационной ИТ следует применять сбалансированные кристаллоидные растворы [20].

В целом результаты современных исследований показывают, что у пациентов, которые подвергались крупным хирургическим вмешательствам, ограничение объёма внутривенных инфузий в соответствии со специально разработанным протоколом сокращает продолжительность госпитализации, а также снижает частоту послеоперационных осложнений, таких как сердечно-сосудистые расстройства, парез кишечника, ухудшение заживления операционных ран и нарушение целостности анастомозов [46–49].

Нельзя не отметить ряд работ, в которых были опубликованы результаты исследований, сравнивающих методики «нулевого» жидкостного баланса и целенаправленной терапии. Эффективность обеих методик оказалась одинаковой [46, 50].

Инфузионная терапия критических состояний

Введение жидкости является одним из краеугольных камней лечения гемодинамически нестабильных пациентов и одновременно предметом оживлённых дебатов на протяжении многих лет. Перегрузка жидкостью особенно вероятна в условиях изменения проницаемости капилляров вследствие повреждения гликокаликса из-за системной воспалительной реакции, например, во время сепсиса. Гипергидратация ведёт к нарушению нормального функционирования систем органов: к ухудшению газообмена, функций почек и заживлению ран. Положительный баланс жидкости был связан с худшими результатами в различных группах пациентов отделения интенсивной терапии [48, 49, 51–54]. У пациентов с септическим шоком введение жидкости и положительный баланс независимо ассоциировались с повышенным уровнем смертности [54, 55]. Ограничительная стратегия жидкости, направленная на отрицательный баланс жидкости (PAL-терапия), у пациентов с острым повреждением лёгких была связана с улучшением результатов в ретроспективном исследовании [56].

В то же время недостаточное введение жидкости может привести к ухудшению перфузии тканей и, следовательно, дисфункции и недостаточности органов, особенно на ранней стадии лечения. Необходимо достичь баланса, чтобы каждый пациент получал достаточное, но не избыточное количество жидкости. Важно отметить, что разные пациенты будут иметь разные потребности и исходный волемический статус в зависимости от нескольких факторов, включая возраст, сопутствующие заболевания и текущий диагноз. Кроме того, в обязательном порядке учитываются признаки, указывающие на дегидратацию, такие, как преднагрузка, сердечный выброс, уровень оксигенации и гемоглобина. Потребность в жидкости меняется в течение болезни. Таким образом, больным в критическом состоянии назначать ИТ нужно на индивидуальной основе, регулярно пересматривать показания и адаптировать стратегию лечения к развивающейся клинической стадии. В фазе острой реанимации и спасения введение жидкости является необходимостью, в то время как положительный баланс жидкости также должен учитываться как фактор, негативно влияющий на исход лечения.

В России до сих пор не существует клинических рекомендаций по ИТ критических больных. На рассмотрении Минздрава России сейчас находится проект рекомендаций по сепсису и септическому шоку, предложенный Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов. Документ выложен на сайте ассоциации: association-ar.ru.

В этом проекте указывается, что в основе современной интенсивной терапии сепсиса лежит персонализированный подход. В связи с этим, рекомендация Surviving Sepsis Campaign от 2021 года о необходимости инфузии в объёме 30 мл/кг в течение 3 часов носит весьма общий характер. Необходима конкретизация подхода с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, а также возраста и наличия сопутствующих патологий.

Общая современная тенденция в области ИТ — переход к ограничительной тактике с использованием кристаллоидов, в том числе в сочетании с альбумином. Полагают, что при септическом шоке допустимо ограничивать объём инфузии с одновременным ранним стартом введения норадреналина. С современных позиций ограничительная ИТ с контролем гемодинамики превосходит раннюю агрессивную целенаправленную терапию по выживаемости лиц с сепсисом и предотвращению развития осложнений.

При выборе кристаллоидного раствора для реализации инфузионной программы следует ориентироваться на электролитный состав крови пациента. Предпочтение следует отдавать растворам, имеющим солевой состав, близкий к плазме крови здорового человека. Инфузия сбалансированных растворов сопряжена с меньшим риском острого повреждения почек и потребности в заместительной почечной терапии.

По данным мировой литературы, нет ясности о лучшем терапевтическом варианте для деэскалации ИТ. Предложено введение альбумина в комбинации с диуретиками (20% раствор альбумина — для достижения здоровой сывороточной концентрации в 30 г/л; фуросемид — болюсом 60 мг, с последующей непрерывной инфузией 10 мг/ч) и объединение этой стратегии с последующим применением набора РЕЕР-клапанов (Positive End Expiratory Pressure) для противодействия внутрибрюшному давлению [57]. Кроме того, заместительная почечная терапия и агрессивная ультрафильтрация могут быть использованы для достижения отрицательного баланса жидкости у отдельных пациентов [58]. Однако следует помнить, что «чрезмерная деэскалация» имеет свои недостатки и может вызвать неврологическую дисфункцию в отдалённых исходах [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение жидкости — неотъемлемая часть анестезиолого-реанимационного обеспечения всех хирургических вмешательств, а также терапии пациентов с критическими состояниями. Основная цель объёмной ИТ — восполнение и поддержание преднагрузки сердца соответственно транспорту кислорода и, в конечном итоге, улучшение микрососудистой перфузии тканей. Все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с использованием комбинации клинических параметров и лабораторных тестов для определения терапевтических конечных точек, а ИТ должна быть соответствующим образом деэскалирована для пациентов в период выздоровления, чтобы избежать перегрузки жидкостью.

Внутривенное введение жидкости следует рассматривать как любое другое фармакологическое воздействие. Среди кристаллоидов сбалансированные растворы более предпочтительны, т.к. ограничивают кислотно-щелочные изменения и хлоридную нагрузку и вероятно, предотвращают почечную дисфункцию. Среди коллоидов альбумин — единственный доступный природный коллоид, который может (по современным данным) оказывать положительный эффект на исходы заболеваний. В последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к потенциальному вреду, связанному с перегрузкой жидкостью. В периперационных условиях соответствующее

управление ИТ, которое поддерживает адекватную перфузию органа при одновременном ограничении введения жидкости, должно представлять собой стандарт лечения. Аналогичный подход следует рассматривать и для тяжелобольных пациентов, у которых повышенная эндотелиальная проницаемость делает эту стратегию более актуальной. Активные протоколы деэскалации могут потребоваться на более позднем этапе. Концептуальная модель R.O.S.E. (Реанимация, Оптимизация, Стабилизация, Эвакуация) точно обобщает динамический подход к флюидной терапии, максимизируя преимущества и минимизируя вред.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Ю. Халикова — формирование концепции, подбор литературных источников, написание текста статьи; Е.Н. Золотова — редактирование текста статьи, подбор литературных источников; З.Д. Штанев — редактирование текста статьи, подбор литературных источников.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). E.Yu. Halikova — concept, selection of literary sources, writing an article; E.N. Zolotova — article editing, selection of literary sources, Z.D. Shtanev — article editing, selection of literary sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rewa O., Bagshaw S.M. Principles of Fluid Management // *Crit Care Clin.* 2015. Vol. 31, N 4. P. 785–801. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.012
2. Finfer S., Myburgh J., Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults // *Nat Rev Nephrol.* 2018. Vol. 14, N 9. P. 541–557. doi: 10.1038/s41581-018-0044-0
3. Vincent J-L., Ince C., Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil // *Critical Care.* 2012. Vol 16, N 6. doi: 10.1186/cc11510
4. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid

- therapy // *Br J Anaesth*. 2012. Vol. 108, N 3. P. 384–394. doi: 10.1093/bja/aer444
5. Сокологорский С.В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы // *Анестезиология и реаниматология*. 2018. № 4. С. 22–29. doi: 10.17116/anaesthesiology201804122
6. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., et al. The endothelium in sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, N 3. P. 259–270. doi: 10.1097/shk.0000000000000473
7. Aksu U., Bezemer R., Yavuz B., et al. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation // *Resuscitation*. 2012. Vol. 83, N 6. P. 767–773. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.11.022
8. Van Regenmortel N., Jorens P.G., Malbrain M.L. Fluid management before, during and after elective surgery // *Curr Opin Crit Care*. 2014. Vol. 20, N 4. P. 390–395. doi: 10.1097/MCC.0000000000000113
9. Padhi S., Bullock I., Li L., Stroud M. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f7624. doi: 10.1136/bmj.f7073
10. Navarro L.H.C., Bloomstone J.A., Auler J.O.C.Jr., et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group // *Perioperative Medicine*. 2015. Vol. 10, N 4. P. 3. doi: 10.1186/s13741-015-0014-z
11. Langer T., Limuti R., Tommasino C., et al. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018. Vol. 50, N 1. P. 49–58. doi: 10.5603/ait.a2017.0058
12. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy // *Ann Intensive Care*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x
13. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 13. P. 1243–1251. doi: 10.1056/NEJMra1208627
14. Van Regenmortel N., De Weerd T., Van Craenenbroeck A.H., et al. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: a crossover study in fasting adult volunteers // *Br J Anaesth*. 2017. Vol. 118, N 6. P. 892–900. doi: 10.1093/bja/aex118
15. Moritz M.L., Ayus J.C. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 14. P. 1350–1360. doi: 10.1056/nejmra1412877
16. Van Regenmortel N., Verbrugghe W., Roelant E., et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, N 4. P. 409–417. doi: 10.1007/s00134-018-5147-3
17. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database // *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, N 5. P. 625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
18. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 2, Suppl 1. P. S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
19. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory Shock // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 18. P. 1726–1734. doi: 10.1056/nejmra1208943
20. Неймарк М.И., Жуков А.С. Пути совершенствования инфузионной терапии в предоперационном периоде у пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 2. С. 54–59. doi: 10.17116/anaesthesiology202202154
21. Malbrain M.L.N.G., Langer T., Annane D., et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA) // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
22. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.L., et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N 9. P. 1529–1537. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
23. Bennett V.A., Vidouris A., Cecconi M. Effects of fluids on the macro- and microcirculations // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s13054-018-1993-1
24. Бобовник С.В., Горобец Е.С., Заболотских И.Б., и др. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых. Анестезиология и реаниматология. 2021. № 4. С. 17–33. doi: 10.17116/anaesthesiology20210417
25. Hansen P.B., Jensen B.L., Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization // *Hypertension*. 1998. Vol. 32, N 6. P. 1066–1070. doi: 10.1161/01.hyp.32.6.1066
26. Pfortmueller C.A., Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: current knowledge, a systematic review // *J Crit Care*. 2016. Vol. 35. P. 96–104. doi: 10.1016/j.jcrrc.2016.05.006
27. Langer T., Santini A., Scotti E., et al. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015. Vol. 47, Spec N. P. s78–88. doi: 10.5603/AIT.a2015.0079
28. Langer T., Scotti E., Carlesso E., et al. Electrolyte shifts across the artificial lung in patients on extracorporeal membrane oxygenation: interdependence between partial pressure of carbon dioxide and strong ion difference // *J Crit Care*. 2015. Vol. 30, N 1. P. 2–6. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.09.013
29. Morgan T.J., Venkatesh B., Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid–base change during in vitro hemodilution // *Crit Care Med*. 2002. Vol. 30, N 1. P. 157–160. doi: 10.1097/00003246-200201000-00022
30. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Бутранова О.И. Инфузионные растворы: взгляд клинического фармаколога // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 6. С. 100–106. doi: 10.17116/anaesthesiology2021061100
31. Kuca T., Butler M.B., Erdogan M., Green R.S. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes // *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017. Vol. 36, N 6. P. 371–376. doi: 10.1016/j.accpm.2016.10.001
32. Koeppen B.M., Stanton B.A. Physiology of Body Fluids, Editor(s): Renal Physiology (5th Edition), Mosby, 2013.
33. Zazzeron L., Gattinoni L., Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically

- ill patients // *Curr Opin Crit Care*. 2016. Vol. 22, N 5, P. 428–36. doi: 10.1097/MCC.0000000000000341
34. Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 15. P. 1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727
35. Investigators S.S., Finfer S., McEvoy S., et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis // *Intensive Care Med*. 2011. Vol. 37, N 1. P. 86–96. doi: 10.1007/s00134-010-2039-6
36. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. N 8. P. CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
37. Frenette A.J., Bouchard J., Bernier P., et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis // *Crit Care*. 2014. Vol. 18, N 6. P. 602. doi: 10.1186/s13054-014-0602-1
38. Guidet B., Ghout I., Ropers J., Aegerter P. Economic model of albumin infusion in septic shock: The EMAISS study // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020. Vol. 64, N 6. doi: 10.1111/aas.13559
39. O'Malley C.M.N., Frumento R.J., Hardy M.A., et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lactated Ringer's Solution and 0.9% NaCl During Renal Transplantation // *Anesth Analg*. 2005. Vol. 100, N 5. P. 1518–1524. doi: 10.1213/01.ane.0000150939.28904.81
40. Khajavi M.R., Etezadi F., Moharari R.S., et al. Effects of Normal Saline vs. Lactated Ringer's during Renal Transplantation // *Ren Fail*. 2008. Vol. 30, N 5. P. 535–539. doi: 10.1080/08860220802064770
41. Raiman M., Mitchell C.G., Biccard B.M., Rodseth R.N. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Anaesthesiol*. 2016. Vol. 33, N 1. P. 42–48. doi: 10.1097/EJA.0000000000000328
42. Uz Z., Ince C., Guerci P., et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients // *Perioperat Med (Lond)*. 2018. Vol. 9, N 7. P. 18. doi: 10.1186/s13741-018-0091-x
43. Jaber S., Paugam C., Futier E., et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N 10141. P. 31–40. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31080-8
44. Бабаянц А.В., Игнатенко О.В., Зинина Е.П., Каледина И.В. Современные взгляды на инфузию кристаллоидов в интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 5. С. 49–53. doi: 10.17116/anaesthesiology202105149
45. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. a prospective, multiple-center study // *Crit Care*. 2011. Vol. 15, N 5. P. R238. doi: 10.1186/cc10487
46. Brandstrup B., Tonnesen H., Beier-Holgersen R., et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial // *Ann Surg*. 2003. Vol. 238, N 5. P. 641–648. doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23
47. Thacker J.K., Mountford W.K., Ernst F.R., et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations // *Ann Surg*. 2016. Vol. 263, N 3. P. 502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000001402
48. Silva J.M. Jr., de Oliveira A.M., Nogueira F.A., et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study // *Crit Care*. 2013. Vol. 17, N 6. P. R288. doi: 10.1186/cc13151
49. Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N., et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review // *JAMA*. 2014. Vol. 311, N 21. P. 2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305
50. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M., et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations: 2018 // *World J Surg*. 2019. Vol. 43, N 3. P. 659–695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y
51. Phan T.D., Uda Y., Peyton P.J., et al. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial // *Br J Anaesth*. 2021. Vol. 126, N 4. P. 818–825. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.011
52. Acheampong A., Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis // *Crit Care*. 2015. Vol. 19, N 1. P. 251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1
53. De Oliveira F.S., Freitas F.G., Ferreira E.M., et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock // *J Crit Care*. 2015. Vol. 30, N 1. P. 97–101. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.09.002
54. Silva J.M.Jr., de Oliveira A.M., Nogueira F.A., et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study // *Crit Care*. 2013. Vol. 17, N 6. P. R288. doi: 10.1186/cc13151
55. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database // *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, N 5. P. 625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
56. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 5, N 2 Suppl 1. P. S1. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1
57. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment // *Ann Intensive Care*. 2012. Vol. 5, N 2 Suppl. 1. P. S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
58. Dabrowski W., Kotlinska-Hasiec E., Schneditz D., et al. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure // *Clin Nephrol*. 2014. Vol. 82, N 1. P. 41–50. doi: 10.5414/CN108015

REFERENCES

1. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of Fluid Management. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):785–801. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.012
2. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):541–557. doi: 10.1038/s41581-018-0044-0
3. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012;16(6):239. doi: 10.1186/cc11510
4. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384–394. doi: 10.1093/bja/aer515
5. Sokolgoriskiy SV. Glycocalyx — birth of a new clinical paradigm. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(4):22–29. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology201804122
6. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3):259–270. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473
7. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, et al. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation*. 2012;83(6):767–773. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.11.022
8. Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):390–395. doi: 10.1097/MCC.0000000000000113
9. Padhi S, Bullock I, Li L, et al. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f7073. doi: 10.1136/bmj.f7073
10. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative Medicine*. 2015;10(4):3. doi: 10.1186/s13741-015-0014-z
11. Langer T, Limuti R, Tommasino C, et al. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(1):49–58. doi: 10.5603/AIT.a2017.0058
12. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x
13. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243–1251. doi: 10.1056/NEJMra1208627
14. Van Regenmortel N, De Weerd T, Van Craenenbroeck AH, et al. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: a crossover study in fasting adult volunteers. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):892–900. doi: 10.1093/bja/aex118
15. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1350–1360. doi: 10.1056/NEJMra1412877
16. Van Regenmortel N, Verbrugge W, Roelant E, et al. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):409–417. doi: 10.1007/s00134-018-5147-3
17. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
18. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl 1):S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
19. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–1734. doi: 10.1056/NEJMra1208943
20. Neymark MI, Zhukov AS. Improvement of preoperative infusion therapy in patients with acute large bowel obstruction. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022;(2):54–59. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202202154
21. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
22. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1529–1537. doi: 10.1007/s00134-015-3850-x
23. Bennett VA, Vidouris A, Cecconi M. Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations. *Crit Care*. 2018;22(1):74. doi: 10.1186/s13054-018-1993-1
24. Bobovnik SV, Gorobets ES, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative fluid therapy in adults. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(4):17–33. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology20210417
25. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension*. 1998;32(6):1066–1070. doi: 10.1161/01.hyp.32.6.1066
26. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care*. 2016;35:96–104. doi: 10.1016/j.jccr.2016.05.006
27. Langer T, Santini A, Scotti E, et al. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47 Spec No:s78–88. doi: 10.5603/AIT.a2015.0079
28. Langer T, Scotti E, Carlesso E, et al. Electrolyte shifts across the artificial lung in patients on extracorporeal membrane oxygenation: interdependence between partial pressure of carbon dioxide and strong ion difference. *J Crit Care*. 2015;30(1):2–6. doi: 10.1016/j.jccr.2014.09.013
29. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med*. 2002;30(1):157–160. doi: 10.1097/00003246-200201000-00022
30. Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zolochina KE, Butranova OI. Infusion fluids: a clinical pharmacologist's view. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(6):100–106. (In Russ) doi: 10.17116/anaesthesiology2021061100

31. Kuca T, Butler MB, Erdogan M, Green RS. A comparison of balanced and unbalanced crystalloid solutions in surgery patient outcomes. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(6):371–376. doi: 10.1016/j.accpm.2016.10.001
32. Koeppen BM, Stanton BA. Physiology of Body Fluids, Editor(s): Renal Physiology (5th Edition), Mosby, 2013.
33. Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):428–436. doi: 10.1097/MCC.0000000000000341
34. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727
35. SAFE Study Investigators; Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):86–96. doi: 10.1007/s00134-010-2039-6
36. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
37. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):602. doi: 10.1186/s13054-014-0602-1
38. Guidet B, Ghout I, Ropers J, Aegerter P. Economic model of albumin infusion in septic shock: The EMAISS study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(6):781–788. doi: 10.1111/aas.13559
39. O'Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1518–1524. doi: 10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81
40. Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail*. 2008;30(5):535–539. doi: 10.1080/08860220802064770
41. Raiman M, Mitchell CG, Biccard BM, Rodseth RN. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(1):42–48. doi: 10.1097/EJA.0000000000000328
42. Uz Z, Ince C, Guerci P, et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:18. doi: 10.1186/s13741-018-0091-x
43. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10141):31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8
44. Babayants AV, Ignatenko OV, Zinina EP, Kaledina IV. Modern views on infusion of crystalloids in intensive care. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(5):49–53. (In Russ) doi: 10.17116/anaesthesiology202105149
45. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238. doi: 10.1186/cc10487
46. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641–648. doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23
47. Thacker JK, Mountford WK, Ernst FR, et al. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg*. 2016;263(3):502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000001402
48. Silva JM Jr, de Oliveira AM, Nogueira FA, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288. doi: 10.1186/cc13151
49. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181–2190. doi: 10.1001/jama.2014.5305
50. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659–695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y
51. Phan TD, Uda Y, Peyton PJ, et al. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial. *Br J Anaesth*. 2021;126(4):818–825. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.011
52. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1
53. De Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30(1):97–101. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.09.002
54. Silva JM Jr, de Oliveira AM, Nogueira FA, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288. doi: 10.1186/cc13151
55. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625–632. doi: 10.1007/s00134-016-4675-y
56. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl. 1):S1. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1
57. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl. 1):S15. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15
58. Dabrowski W, Kotlinska-Hasiec E, Schneditz D, et al. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure. *Clin Nephrol*. 2014;82(1):41–50. doi: 10.5414/CN108015

ОБ АВТОРАХ

* **Халикова Елена Юрьевна**, к.м.н., доцент;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая,
д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0001-8661-9418;
eLibrary SPIN: 5037-0314;
e-mail: khalikovaeu@mail.ru

Золотова Елизавета Николаевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-1608-6131;
e-mail: lz.zolotova@gmail.com

Штанев Захар Денисович;
ORCID: 0000-0002-9837-5550;
e-mail: shtanev_zahar@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Elena Yu. Halikova**, MD, Cand. Sci (Med), Assistant Professor;
address: 8/2 Trubetskaya st., 119991 Moscow,
Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-8661-9418;
eLibrary SPIN: 5037-0314;
e-mail: khalikovaeu@mail.ru

Elizaveta N. Zolotova, MD, Cand. Sci (Med);
ORCID: 0000-0002-1608-6131;
e-mail: lz.zolotova@gmail.com

Zahar D. Shtanev;
ORCID: 0000-0002-9837-5550;
e-mail: shtanev_zahar@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr347723>

Нутритивная поддержка в комплексной терапии клостридиальной инфекции после операций

Т.Н. Кузьмина^{1, 2}, О.А. Смирнова¹, А.В. Сергеева¹, А.Б. Байчоров¹¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация;² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье представлена тактика нутритивной поддержки в комплексной терапии у пациента с псевдомембранозным колитом после неоднократных последовательных операций на органах брюшной полости, приведших к значительным нарушениям параметров нутриционного статуса. Грамотная, индивидуально подобранная коррекция белково-энергетической недостаточности у пациентов с псевдомембранозным колитом позволяет добиться эффективного результата лечения, избежать тяжёлых осложнений в виде перфорации, токсической дилатации и кровотечения, которые в ряде случаев могут привести к операции в объёме субтотальной колэктомии. Особенность данного клинического случая в том, что у пациента с перфорацией дивертикула Меккеля и абсцессом брюшной полости развилось осложнение: вторичный распространённый перитонит и флегмона, которые потребовали повторных санирующих оперативных вмешательств. Хирургическое лечение и массивная антибиотикотерапия привели к развитию клостридиальной инфекции: в ходе лечения у пациента появился многократный жидкий стул и были выявлены токсины А и В *Clostridium difficile*. Псевдомембранозный колит тяжёлого течения сопровождался белково-энергетической недостаточностью (гипопротеинемия, гипоальбуминемия), выраженной дегидратацией, гипокалиемией, гипонатриемией и анемией среднетяжёлой степени сложного генеза. При подборе нутритивной поддержки пациентам с клостридиальной инфекцией обязательно учитывают степень выраженности системного воспаления, которая влияет на интенсивность усвоения и всасывания кишечной стенкой, что в свою очередь определяет предпочтительный путь введения питательных субстратов. Данному пациенту необходимо было выбрать оптимальный метод коррекции нутриционного статуса с учётом неоднократных хирургических вмешательств в брюшной полости, осложнённых перитонитом и приведших к угнетению функций кишки, а также развития клостридиальной инфекции, что и определило преимущественно парентеральное питание в первые 7 дней от начала её клинических проявлений.

Ключевые слова: клинический случай; псевдомембранозный колит; *Clostridium difficile*; парентеральное питание; нутриционная поддержка; нутритивная поддержка.

Как цитировать

Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Сергеева А.В., Байчоров А.Б. Нутритивная поддержка в комплексной терапии клостридиальной инфекции после операций // Клиническое питание и метаболизм. 2023. Т. 4, № 2. С. 99–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr347723>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr347723>

Nutritional support in the complex therapy of clostridial infection after surgery

Tatiana N. Kuzmina^{1, 2}, Olga A. Smirnova¹, Alena V. Sergeeva¹, Aslan B. Baychorov¹

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation;

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article presents the tactics of nutritional support in a patient with pseudomembranous colitis after repeated consecutive operations on the abdominal organs, which led to significant violations of the nutritional status. Competent, individually selected correction of protein-energy deficiency in patients with pseudomembranous colitis allows achieving an effective treatment result, avoiding severe complications such as perforation, toxic dilatation, and bleeding. The peculiarity of this clinical case is that a patient with perforation of Meckel's diverticulum and abdominal abscess developed a complication — secondary widespread peritonitis, phlegmon, which required repeated surgical interventions. Surgical treatment and massive antibiotic therapy led to the development of *Clostridium difficile* infection: during the treatment the patient developed multiple loose stools and *C. difficile* toxins A and B were detected. Severe pseudomembranous colitis was accompanied by protein-energy deficiency (hypoproteinemia, hypoalbuminemia), severe dehydration, hypokalemia, hyponatremia, and moderately severe anemia of complex genesis. When selecting nutritional support for patients with clostridial infection, it is important to take into account severe systemic inflammation, which affects the absorption and absorption of the intestinal wall, which in turn determines the route of introduction of nutrient substrates. In this case we needed to choose the right method for correcting the patient's nutritional status.

Keywords: clinical case; colitis pseudomembranous; *Clostridium difficile*; parenteral nutrition; nutritional support.

To cite this article

Kuzmina TN, Smirnova OA, Sergeeva AV, Baychorov AB. Nutritional support in the complex therapy of clostridial infection after surgery. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(2):99–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr347723>

Received: 28.04.2023

Accepted: 07.06.2023

Published: 18.07.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нутритивная поддержка в настоящее время является неотъемлемой частью комплексной терапии в послеоперационном периоде, в особенности у пациентов с развившимися осложнениями, в том числе — с присоединившейся клостридиальной инфекцией.

Инфекция, ассоциированная с токсинами *Clostridium difficile*, приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа, диареи, белково-энергетической недостаточности и дегидратации. Течение клостридиальной инфекции может варьировать от бессимптомного носительства до развития токсического мегаколона. Методом лечения последнего, в свою очередь, является оперативное вмешательство. Именно поэтому своевременная диагностика и патогенетическое лечение клостридиальной инфекции имеют первостепенное значение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больной В., 37 лет, поступил 18.03.2023 в отделение анестезиологии-реанимации №1 Московского Клинического Научного Центра имени А.С. Логанова с жалобами на жидкий, обильный стул до 3 раз в сутки, без видимых патологических примесей; слабость, пониженный аппетит, отёки стоп и голеней, умеренную боль в области послеоперационных ран.

Анамнез

25.02.2023 — Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение в связи с подозрением на острый аппендицит. По данным лабораторного исследования отмечались признаки системной воспалительной реакции.

26.02.2023 — Пациент был прооперирован в экстренном порядке, был выполнен доступ по Волковичу–Дьяконову, вскрытие и дренирование абсцесса, который был расценен как аппендикулярный. Однако, несмотря на проводимую антибактериальную терапию в послеоперационном периоде, у пациента сохранялась фебрильная лихорадка, нарастали маркёры воспаления. По данным инструментальных методов исследования выявлены отграниченные жидкостные скопления в брюшной полости.

03.03.2023 — В связи с обнаружением жидкостных скоплений была выполнена релапаротомия. Интраоперационно был обнаружен инфильтрат, представленный петлями тонкой кишки, дивертикулумом Меккеля и червеобразным отростком. Выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия, удаление дивертикула Меккеля, аппендэктомия; после — санация, дренирование, тампонирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился развитием забрюшинной флегмоны справа, эвентрацией.

15.03.2023 — Была выполнена релапаротомия: вскрытие забрюшинной флегмоны справа, дренирование и тампонирование зоны флегмоны. Одновременно проводилась

массивная антибактериальная терапия, коррекция водно-электролитных нарушений.

18.03.2023 — Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения, пациент был переведён в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логанова ДЗМ.

Обследование

При поступлении в отделение анестезиологии-реанимации состояние пациента оценивалось как тяжёлое, обусловлено выраженной системной воспалительной реакцией; объективная оценка по шкале органной недостаточности SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — 0 баллов.

Основные антропометрические показатели при поступлении:

- Рост: 179 см.
- Вес: 78 кг (с отёками).
- Индекс массы тела: 24,4 кг/м².
- Температура: 37,1 °С.
- Окружность плеча: 26,0 см.
- Окружность мышц плеча: 25,1 см.
- Кожно-жировая складка над трицепсом: 3 мм.

Пониженное питание. Кожный покров бледно-розовый, суховат; отёки стоп, голеней. Дыхание с кислородной поддержкой (5 л/мин). Гемодинамика стабильная: артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота пульса — 78 в минуту, тоны сердца ритмичные. Язык сухой, обложен белым густым налётом, сосочки сохранены. Живот немного вздут, при пальпации мягкий, болезненный в послеоперационной зоне. Перистальтические шумы вялые. Мочеиспускание не нарушено. Стул жидкий, 3 раза в сутки, без видимых примесей.

Местный статус

По срединной линии лапаротомный разрез длиной около 30 см, разрез по Волковичу–Дьяконову в правой подвздошной области, две раны контрапертуры, через которые были выведены дренажи (удалены). Раны с признаками инфицирования. Отделяемое мутное, с неприятным запахом.

Лабораторная диагностика

В лабораторных показателях при поступлении наблюдались:

- анемия: гемоглобин 84 г/л;
- эритропения: эритроциты $2,67 \times 10^6$ /мкл;
- лейкоцитоз: лейкоциты $12,50 \times 10^3$ /мкл;
- тромбоцитоз: тромбоциты 375×10^3 /мкл;
- гипопротеинемия: уровень белка в плазме крови 37,9 г/л;
- водно-электролитные нарушения в виде гипокалиемии тяжёлой степени (2,8 ммоль/л) и гипонатриемии (135 ммоль/л);
- повышение маркёров системной воспалительной реакции: С-реактивный белок 107,72 мг/л.

20.03.2023 — Проведено исследование кала (иммунохроматографический метод) на Токсины А и В *Clostridium difficile*.

Заключение: обнаружено.

Инструментальная диагностика

19.03.2023 — Учитывая диарейный синдром, системную воспалительную реакцию и антибактериальную терапию в анамнезе, с целью оценки степени поражения толстой кишки и диагностики псевдомембранозного колита пациенту была проведена колоноскопия с осмотром до нисходящей ободочной кишки. Начиная с прямой кишки, с тенденцией к увеличению количества и размеров, визуализировались множественные бляшковидные очаги желтоватого цвета, размером от 3 мм до 15 мм; вокруг бляшек была отмечена гиперемия и усиление сосудистого рисунка.

Заключение: эндоскопическая картина псевдомембранозного колита (рис. 1).

Для определения активности воспалительного процесса в толстой кишке, пациенту было проведено УЗИ кишечника в динамике:

- 19.03.2023 — выявлено расширение петель кишечника, ослабление перистальтики, утолщение стенок толстой кишки до 7–8 мм, со сглаженной дифференцировкой слоёв.
- 23.03.2023 — отмечена положительная динамика: петли тонкой и толстой кишки не расширены, утолщения стенок толстой кишки не выявлено.

Для верификации жидкостных скоплений в брюшной полости и оценки активности колита, 19.03.2023 была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием:

- В брюшной полости выпот вокруг печени и селезёнки, межпетельно.
- Под передней брюшной стенкой, под лапаротомным швом, жидкостное скопление с пузырьками газа. Размер скопления 29×55×61 мм.



Рис. 1. Множественные бляшковидные очаги желтоватого цвета на слизистой оболочке в прямой кишке.

Fig. 1. Multiple plaques in the rectum.

- Отмечается диффузное утолщение стенок ободочной кишки, слепой кишки и прямой кишки до 10–20 мм, стенки накапливают препарат малоактивно, параколическая клетчатка уплотнена.
- В правой подвздошной области расположены два дренажа; дренаж в боковой стенке «упирается» во внутреннюю косую мышцу. Вдоль дренажей расположен марлевый тампон.
- Печень с ровными чёткими контурами. При контрастировании паренхима печени активно набирает препарат, гипо- и гиперденсных образований на её фоне не выявляется, сосудистая система прослеживается на всём протяжении. Элементы ворот печени дифференцированы. Внутри- и внепечёночные желчные протоки не расширены.
- Желчный пузырь обычных размеров и положения, стенки его не утолщены, рентгеноконтрастных конкрементов не выявляется.
- Селезёнка: структура однородная, контуры ровные, чёткие; контрастирование обычное.
- Поджелудочная железа расположена обычно, с ровными чёткими контурами, однородной структурой паренхимы. При контрастировании железа равномерно набирает препарат, очагов патологической плотности на её фоне не выявляется.
- Главный панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена.
- Надпочечники: форма и размеры не изменены. Контур ровные, чёткие; структура однородна.
- Почки обычного положения и размеров, с чёткими ровными контурами, однородной структурой паренхимы. Слой паренхимы развит хорошо. Кортикальный кровоток сохранён. Чашечно-лоханочная система не расширена. Паранефральная клетчатка уплотнена. Аорта и нижняя полая вена на всём протяжении не расширены.
- Кости без деструкций.

Заключение: Признаки колита. Жидкостное скопление с газом под передней брюшной стенкой. Жидкость в брюшной полости. Состояние после тампонирования, дренирования брюшной полости.

19.03.2023 — Выполнена компьютерная томография органов грудной полости:

- Лёгкие: отмечаются компрессионные сегментарные ателектазы нижних долей лёгких. В пневматизированной лёгочной ткани образований и инфильтрации нет. В плевральных полостях выпот, толщина слоя до 37 мм.
- Трахея расположена срединно. Главные и долевые бронхи не расширены, хорошо прослеживаются на всём протяжении.
- Средостение не смещено, структуры его хорошо дифференцированы. Сердце не увеличено. Перикард не утолщён, в полости жидкость не определяется.
- Лимфоузлы: внутригрудные лимфоузлы не увеличены, подмышечные лимфоузлы не увеличены.

- При контрастировании отмечается тромбоз мелких ветвей лёгочной артерии: справа — в сегментах С8, С4 и С5, слева — в С6. Ствол лёгочной артерии до 34 мм.

Заключение: Картина двусторонней сегментарной тромбоземболии лёгочной артерии. Двусторонний гидроторакс.

Данное состояние клинически не проявляло себя, но требовало специфической терапии.

19.03.2023 — Проведена ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей. Исследованы глубокие (малоберцовые, задние большеберцовые, передние большеберцовые, подколенная, поверхностная бедренная, общая бедренная, глубокая бедренная), поверхностные (подкожные: большая и малая) и суральные вены обеих нижних конечностей. Исследование затруднено из-за отёка мягких тканей обеих голеней (с левой стороны отёк был выражен в большей степени).

Справа:

- Глубокие вены голеней, подколенная, общая и поверхностная бедренные вены — не расширены, полностью сжимаемы при компрессии датчиком; кровоток фазный, синхронизирован с дыханием.
- Сафено-фemorальное соустье не расширено, ствол большой подкожной вены не расширен; полностью сжимаемы при компрессии датчиком; кровоток фазный.
- Суральные вены медиальной группы икроножных вен расширены, в просвете лоцируются тромботические массы средней экзогенности; датчиком не сжимаются; кровоток не картируется; флотации не выявлено.

Слева:

- В просвете задней большеберцовой и малоберцовой вен в средней и верхней третях голени, в просвете подколенной и поверхностной бедренной вен лоцируются умеренно неоднородные гипозоногенные тромботические массы; диаметр вен умеренно расширен. При компрессии датчиком указанные вены не сжимаются. Характер тромботических масс окклюзивный, кровоток не регистрируется; незначительный мозаичный пристеночный кровоток картируется в верхней трети поверхностной бедренной вены. Апикальная часть тромботических масс в поверхностной бедренной вене ниже слияния с глубокой бедренной веной на уровне средней трети бедра, флотации не выявлено. Кровоток на уровне общей бедренной вены умеренно синхронизирован с дыханием.
- Сафено-фemorальное соустье не расширено, ствол большой подкожной вены не расширен, полностью сжимаем при компрессии датчиком; кровоток фазный.
- Малая подкожная вена не расширена, проходима, лоцируется фазный кровоток.

Заключение: Эхопризнаки окклюзионного тромбоза глубоких вен левой нижней конечности с проксимальной границей тромба на уровне средней трети бедра, без признаков флотации. Эхопризнаки окклюзионного тромбоза суральных вен медиальной группы правой нижней конечности без признаков флотации.

На основании жалоб (жидкий, обильный стул до 3 раз в сутки, без видимых патологических примесей; слабость, пониженный аппетит, отёки стоп и голеней), данных анамнеза (появление диареи после антибиотикотерапии), инструментальных данных (утолщение стенок ободочной кишки, слепой кишки и прямой кишки до 10–20 мм) и лабораторных исследований (положительные токсины А и В *Clostridium difficile*, С-реактивный белок 107,72 мг/л, лейкоцитоз $12,50 \times 10^3$ /мкл) сформулирован клинический диагноз.

Клинический диагноз

Основное заболевание: Перфорация дивертикула Меккеля. Абсцесс брюшной полости. Вскрытие абсцесса, санация, дренирование брюшной полости от 26.02.2023.

Осложнения: Вторичный распространённый перитонит. Релапаротомия, аппендэктомия, абсцессы брюшной полости, удаление дивертикула Меккеля, санация и дренирование брюшной полости от 03.03.2023. Забрюшинная флегмона справа, нагноение операционной раны. Релапаротомия, вскрытие забрюшинной флегмоны справа, тампонирование, дренирование брюшной полости от 15.03.2023. Псевдомембранозный колит, тяжёлое течение. Белково-энергетическая недостаточность 1–2 степени, дегидратация 1–2 степени (гипокалиемия, гипонатриемия), анемия среднетяжёлой степени, сложного генеза.

Сопутствующее заболевание: Тромбоземболия мелких ветвей лёгочной артерии. Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности на уровне средней трети бедра, без признаков флотации. Тромбоз суральных вен медиальной группы правой нижней конечности, без признаков флотации.

С одной стороны, сложная клиническая ситуация требовала продолжения массивной антибактериальной терапии с учётом вторичного распространённого перитонита, флегмоны, применения антикоагулянтов в связи с тромбоземболией мелких ветвей лёгочной артерии, а также тромбозов вен левой и правой нижних конечностей. С другой стороны, развившийся псевдомембранозный колит и тяжёлая белково-энергетическая недостаточность являлись значимыми отягощающими факторами, принципиально повлиявшими на тактику нутритивной терапии.

Решение о тактике лечения пациента было принято мультидисциплинарной командой (реаниматолог, колопроктолог, гастроэнтеролог, нутрициолог, клинический фармаколог).

Тактика лечения заключалась в комплексной терапии с обязательной парентеральной нутритивной поддержкой, с оценкой её эффективности и последовательным переходом на приём питания внутрь.

Клостридиальная инфекция тяжёлого течения, выявленная у пациента, в соответствии с клиническими рекомендациями отечественных и зарубежных исследователей [1–5], требовала патогенетической и дополнительной терапии.

Патогенетическая терапия:

- Ванкомицин: приём в дозе 1 г, 2 раза в сутки, внутрь — 14 дней;
- Ванкомицин: приём в дозе 1 г, 2 раза в сутки, ректально — 14 дней.

Дополнительная терапия:

- пероральная регидратация электролитными растворами (максимальный объём до 500 мл в сутки);
- коррекция белково-энергетической недостаточности при различной степени тяжести клостридиальной инфекции (на основании стандартных методов оказания нутриционной поддержки [5–9]);
- антикоагулянтная терапия: Надропарин кальция по схеме.

В связи с сохраняющимися признаками распространённого перитонита, антибактериальная терапия продолжалась в течение 10 дней и проводилась препаратами следующих групп: оксазолидиноны, цефалоспорины IV поколения, циклические полипептидные антибиотики.

Выявленные воспалительные изменения стенки толстой кишки требовали уточнения и проведения дополнительного обследования, в связи с чем в течение 48 часов пациент получал парентеральное питание, и проводилась диагностическая колоноскопия. Пероральное питание было возобновлено на 7 сутки, парентеральное питание было продолжено с учётом метаболических нарушений.

Для коррекции метаболических нарушений были использованы специализированные препараты для парентерального питания (растворы аминокислот, жировые эмульсии, концентрированная глюкоза, электролиты и дополнительно витамины В1, В12, С) и протезирование функций печени; с 8 дня наблюдения была введена щадящая диета (рис. 2).

Потребность в энергии рассчитывали на рекомендуемый вес (73,6 кг), что составило 2466 ккал/сутки; для полного купирования белкового дефицита пациент получал белок в расчёте 73,6 г/сутки.

Для коррекции анемии применяли препарат железа в дозе 1000 мг внутривенно капельно, троекратно.

В результате проведенной комплексной терапии у пациента на 10 сутки наблюдалась выраженная положительная клинико-лабораторная динамика: нормализация частоты и консистенции стула, регресс отёков нижних конечностей, стабилизация антропометрических показателей, повышение уровня показателей обмена белков (общего белка, альбумина, креатинина), восстановление водно-электролитного обмена, снижение воспалительной реакции (по данным маркёров воспаления), повышение уровня гемоглобина и эритроцитов (табл. 1).

Пациент был выписан домой на 13 сутки в удовлетворительном состоянии.

Прогноз состояния пациента благоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение и массивная антибиотикотерапия могут привести к развитию клостридиальной инфекции. *Clostridium difficile* — анаэробная, спорообразующая, грамположительная палочка, основным фактором вирулентности которой является свойство продуцировать токсины А и В, а также бинарный токсин, обладающие повреждающим действием на кишечную стенку [10–11].

Особенность представленного клинического случая заключалась в сложности выбора пути введения нутритивной поддержки с учётом наличия тяжёлой белково-энергетической недостаточности, электролитных расстройств и анемии, развившихся на фоне распространённого

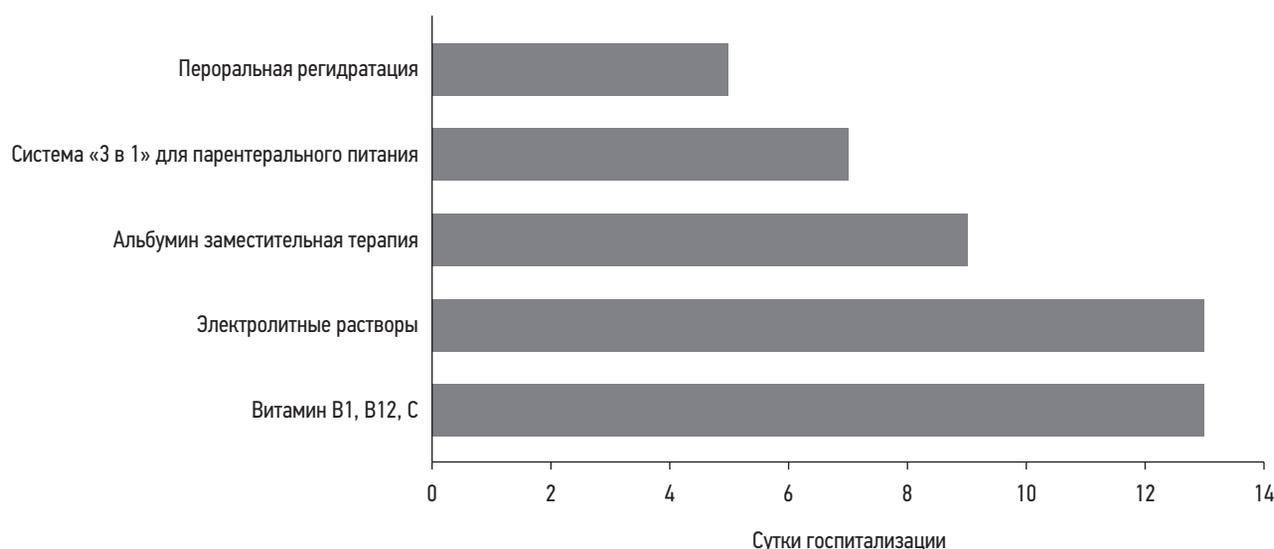


Рис. 2. Нутриционная поддержка с 1 по 13 сутки.

Fig. 2. Nutritional support: days 1–13.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента в процессе комплексного лечения**Table 1.** Dynamics of laboratory parameters

Показатель	Норма	19.03.2023	22.03.2023	24.03.2023	27.03.2023
Гемоглобин, г/л	130–160	84	93	108	105
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	4,00–5,00	2,67	2,89	3,27	3,21
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	4,00–9,00	12,50	10,00	12,52	10,93
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	180–320	375	339	362	398
Общий белок, г/л	64,0–83,0	37,9	44,8	53,0	65,7
Альбумин, г/л	34,0–48,0	21,6	30,0	34,1	43,0
Калий, ммоль/л	3,5–5,10	2,80	4,00	4,77	4,82
Натрий, ммоль/л	136,0–145,0	135,0	134,0	137,8	138,4
Хлор, ммоль/л	98,0–107,0	103,0	103,0	102,6	105,2
C-реактивный белок, мг/л	0,00–5,00	107,72	30,68	18,39	12,73

перитонита, псевдомембранозного колита, тромбозов мелких ветвей лёгочной артерии, тромбозов вен левой и правой нижних конечностей.

По нашему мнению, наиболее опасным в данной ситуации было осложнённое течение псевдомембранозного колита, которое могло привести к операции в объёме субтотальной колэктомии в условии распространённого перитонита, что крайне опасно развитием септического состояния. Полное парентеральное питание в первые 7 суток от начала клинических проявлений псевдомембранозного колита предотвратило риск осложнённого течения. Впоследствии пациент получал смешанное питание для обеспечения высоких энергетических потребностей в условии активного воспалительного процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.Н. Кузьмина — определение концепции, редактирование текста статьи;

О.А. Смирнова — подбор литературных источников, написание и редактирование текста статьи; А.В. Сергеева — подбор литературных источников, написание текста статьи; А.Б. Байчоров — предоставление клинического и иллюстративного материала.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий в журнале Клиническое питание и метаболизм.

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. The greatest contribution is distributed as follows: T.N. Kuzmina — definition of the concept, editing of the article. O.A. Smirnova — selection of literary sources, writing and editing of the article. A.V. Sergeeva — selection of literary sources, writing of the article. A.B. Baychorov — provision of clinical and illustrative material.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Clinical Nutrition and Metabolism Journal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65. doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65

2. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients // World Journal of Emergency Surgery. 2019. Vol. 14, N 1. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3

3. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 3, N 3. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
4. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections // *American Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 116, N 6. P. 1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
5. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е издание. Москва : Медицинское информационное агентство, 2009.
6. Луфт В.М., Костюченко А.Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. Санкт-Петербург : Типография «Правда», 2002.
7. Нутрициология в гастроэнтерологии. Руководство для врачей / под ред. Л.Н Костюченко. Москва : Специальное издательство медицинских книг, 2013.
8. Лященко Ю.Я., Багненко С.Ф., Морозов И.А., и др. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное / под ред. С.С. Петрикова, М.Ш. Хубутии, Т.С. Поповой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023.
9. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. Москва : М-Вести, 2002.
10. Хорошилов И.Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2018.
11. Chandrasekaran R., Lacy D.B. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection // *FEMS Microbiology Reviews*. 2017. Vol. 41, N 6. P. 723–750. doi: 10.1093/femsre/fux048

REFERENCES

1. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayev IV, et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossijskij žurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;26(5):56–65. (In Russ) doi: 10.22416/1382-4376-2016-5-56-65
2. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14(1). doi: 10.1186/s13017-019-0228-3
3. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3(3). doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
4. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(6): 1124–47. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
5. Parfenov AI. *Enterologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. 2nd edition. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. (In Russ)
6. Luft VM, Kostyuchenko AL. *Klinicheskoe pitanie v intensivnoi meditsine*. Saint-Petersburg: Tipografiya «Pravda»; 2002. (In Russ)
7. Kostyuchenko LN, editor. *Nutritsiologiya v gastroenterologii. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig; 2013. (In Russ)
8. Lyashchenko YuYa, Bagnenko SF, Morozov IA, et al. *Parenteral'noe i enteral'noe pitanie: natsional'noe rukovodstvo*. 2nd edition. Petrikov SS, Khubutiya MSH, Popova TS, editors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ)
9. Popova TS, Shestopalov AE, Tamazashvili TSh, Leiderman IN. *Nutritivnaya podderzhka bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh*. Moscow: M-Vesti, 2002. (In Russ)
10. Khoroshilov IE. *Clinical nutrition and nutritional support*. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2018. (In Russ)
11. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017;41(6): 723–750. (In Russ) doi: 10.1093/femsre/fux048

ОБ АВТОРАХ

* Смирнова Ольга Андреевна;

адрес: Москва, 111123, Шоссе Энтузиастов, 86;
ORCID: 0000-0002-0088-4075;
eLibrary SPIN: 3354-3232;
e-mail: dr.smirnovaoa@gmail.com

Кузьмина Татьяна Николаевна, д.м.н.;

ORCID: 0000-0003-2800-6503;
eLibrary SPIN: 3726-7602;
e-mail: t.kuzmina@mknc.ru

Сергеева Алёна Викторовна;

ORCID: 0009-0005-1761-5372;
e-mail: a.sergeeva@mknc.ru

Байчоров Аслан Борисович, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-0641-0572;
eLibrary SPIN: 8753-7717

AUTHORS' INFO

* Olga A. Smirnova;

address: 86 Shosse entuziastov, 111123 Moscow, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-0088-4075;
eLibrary SPIN: 3354-3232;
e-mail: dr.smirnovaoa@gmail.com

Tatyana N. Kuzmina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-2800-6503;
eLibrary SPIN: 3726-7602;
e-mail: t.kuzmina@mknc.ru

Alena V. Sergeeva;

ORCID: 0009-0005-1761-5372;
e-mail: a.sergeeva@mknc.ru

Aslan B. Baychorov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-0641-0572;
eLibrary SPIN: 8753-7717

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author