



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 5 • Выпуск 2

Clinical nutrition and metabolism

Volume 5 • Issue 2

2024



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: 191181, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

РЕКЛАМА

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 (812) 648 83 67
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
- Dimensions

Оригинал-макет

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».
Литературный редактор: А.А. Ридаль
Корректор: Е.Ю. Непеина
Вёрстка: Л.А. Минченко

Сдано в набор 20.03.2025.
Подписано в печать 27.03.2025.
Выход в свет 05.04.2025.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,6. Цена свободная.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс B2B».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7 (812) 646 33 77



© ООО «Эко-Вектор», 2024

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

Клиническое питание и метаболизм

Том 5 | Выпуск 2 | 2024
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: 0000-0003-0665-3814

Стародубова А.В., д.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9262-9233

Цветков Д.С., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1905-8627

Любошевский П.А., д.м.н., доцент (Ярославль, Россия)
ORCID: 0000-0002-7460-9519

Редакционный совет

Александрович Ю.С., д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-2131-4813

Ачкасов Е.Е., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9964-5199

Бутров А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4462-1530

Губайдуллин Р.Р., д.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1582-4152

Кузовлев А.Н., д.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5930-0118

Лекманов А.У., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-0798-1625

Лейдерман И.Н., д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8519-7145

Лүфт В.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-5996-825X

Невзорова Д.В., к.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8821-2195

Никитин И.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1699-0881

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 (Бундендорф, 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».



FOUNDERS

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

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg,
191181, 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 (812) 648 83 67
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
- Dimensions

TYPESET

completed in Eco-Vector
Copyeditor: *A. Ridel*
Proofreader: *E. Nepeina*
Layout editor: *L. Minchenko*

16+

© Eco-Vector, 2024

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

Clinical nutrition and metabolism

VOLUME 5 | ISSUE 2 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEWED 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 editor-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

Scientific editor

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: 0000-0003-0665-3814
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. Pogozeva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3983-0522
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

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

А.С. Добрынин

Белково-энергетическая недостаточность и саркопения при острой церебральной недостаточности (обзор) 51

А.С. Подхватилина, И.Г. Никитин, Д.Н. Джатиева, Н.А. Шведова

Перспективы использования белково-энергетических смесей у пациентов с остеопорозом 59

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. Ершов

Эффективность специализированных питательных смесей повышенной вязкости
в восстановлении функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде ишемического инсульта 71

А.Н. Чирков, В.И. Ершов, Ю.И. Куракина, А.С. Добрынин, К.Ю. Крылов

Предикторное значение гипернатриемии в острейшем периоде ишемического инсульта
различных патогенетических подтипов 77

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Г.С. Юнаев

Эффективность короткого курса интенсивной терапии тяжёлой гастроинтестинальной токсичности
с применением энтерального питания, обогащённого TGF- β 2. Клинический случай. 86

CONTENTS

REVIEWS

Aleksey S. Dobrynin

Protein-energy malnutrition and sarcopenia in acute cerebral insufficiency 51

Anastasiya S. Podkhvatilina, Igor G. Nikitin, Diana N. Dzhatieva, Nataly A. Shvedova

Prospects for protein-energy formulas in patients with osteoporosis 59

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Vadim I. Ershov

The effectiveness of specialized high-viscosity nutritional formulas in restoring swallowing function
in patients with dysphagia at the acute phase of ischemic stroke 71

Aleksandr N. Chirkov, Vadim I. Ershov, Yulia I. Kurakina, Aleksey S. Dobrynin, Kirill Yu. Krylov

Predictive value of hypernatremia in the hyperacute period of ischemic stroke of different pathogenetic subtypes 77

CASE REPORTS

Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Gregory S. Yunaev

Efficacy of a short course of intensive therapy with TGF- β 2-enriched enteral nutrition for severe
gastrointestinal toxicity: a case report 86

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643360>

Белково-энергетическая недостаточность и саркопения при острой церебральной недостаточности (обзор)

А.С. Добрынин

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре рассматривается проблема белково-энергетической недостаточности (БЭН) и саркопении у пациентов с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). ОЦН — это симптомокомплекс различных нарушений количественного и качественного уровня сознания, координированной активности афферентных и эфферентных систем центральной нервной системы, ведущих к временно-му или стойкому нарушению биологического или социального статуса больного. Пациенты с ОЦН представляют наибольший интерес в контексте развития БЭН и саркопении, так как их верификация затруднительна из-за исходного неврологического дефицита и пролонгированного пребывания этой категории пациентов в ОРИТ. Кроме того, такие факторы, как старение населения и увеличение среднего возраста пациентов в ОРИТ, актуализируют проблему БЭН и саркопении. Мировая практика показывает, что возраст более половины всех пациентов в ОРИТ — 65 лет и старше, причём наиболее быстрорастущая группа — пациенты в возрастной категории старше 85 лет, которые зачастую поступают в ОРИТ уже с имеющимися БЭН и саркопенией или с крайне высоким риском их развития. В связи с ростом актуальности проблемы БЭН и саркопении в ОРИТ возникает множество вопросов о клинической интерпретации и подходах к их диагностике, мониторингу и лечению больных, которые соответствуют критериям БЭН и саркопении при наличии ОЦН.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность; белково-энергетическая недостаточность; синдром последствий интенсивной терапии; саркопения.

Как цитировать:

Добрынин А.С. Белково-энергетическая недостаточность и саркопения при острой церебральной недостаточности // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643360>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643360>

Protein-energy malnutrition and sarcopenia in acute cerebral insufficiency

Aleksey S. Dobrynin

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

This review addresses the issue of protein-energy malnutrition and sarcopenia in patients with acute cerebral insufficiency admitted to intensive care units. Acute cerebral insufficiency is defined as a symptom complex characterized by various quantitative and qualitative disturbances of consciousness, disrupted coordination between afferent and efferent central nervous system activities. This leads to temporary or persistent impairment of physical or social functioning. Patients with acute cerebral insufficiency are of particular interest in terms of protein-energy malnutrition and sarcopenia, as diagnosing these conditions can be challenging due to pre-existing neurological deficits and prolonged intensive care unit stays common in this population. Additionally, factors such as population aging and increasing median age of intensive care unit patients increase the significance of protein-energy malnutrition and sarcopenia. Global data indicate that over half of intensive care unit patients are 65 years and older, with the fastest-growing subgroup comprising patients over 85 years old, who are often admitted in the intensive care unit already suffering from protein-energy malnutrition and sarcopenia or having an extremely high risk for their development. The increasing prominence of protein-energy malnutrition and sarcopenia in intensive care unit settings raises numerous questions about clinical interpretation and the best approaches to diagnosis, monitoring, and treatment of patients with acute cerebral insufficiency that meet the protein-energy malnutrition and sarcopenia criteria.

Keywords: acute cerebral insufficiency; protein-energy malnutrition; post-intensive care syndrome; sarcopenia.

To cite this article:

Dobrynin AS. Protein-energy malnutrition and sarcopenia in acute cerebral insufficiency. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):51–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643360>

ОБОСНОВАНИЕ

Тяжёлое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), как наиболее яркий клинический пример острой церебральной недостаточности (ОЦН), является второй по частоте причиной смертности во всём мире [1]. Несмотря на то, что летальность пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в последние годы заметно снижается благодаря медицинскому, научному и технологическому прогрессу, по прогнозам, в ближайшие несколько лет отрицательная динамика ОНМК на общество будет расти вследствие старения населения и увеличения числа лиц с последствиями ранее перенесённого ОНМК [2]. В связи с этим появляются новые задачи и вызовы, которые необходимо решать не только в целях снижения летальности, но и повышения качества жизни пациентов и членов их семей. Такими проблемами являются белково-энергетическая недостаточность (БЭН) и саркопения [2–4].

Объединённый комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения по вопросам питания предложил следующее определение БЭН: алиментарно-зависимое состояние, вызванное длительным и/или интенсивным, преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного баланса и состава тела, нарушений нервной регуляции и эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других органов и систем.

Отечественные и зарубежные учёные сходятся во мнении, что БЭН, наряду с ОЦН и инфекционными осложнениями, не только утяжеляет течение ОНМК, но и является независимым предиктором летального исхода [5, 6].

Саркопения — одно из проявлений БЭН. Многочисленные исследования показывают, что пациенты с саркопенией более длительное время находятся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), что, естественно, приводит к более длительному периоду госпитализации и повышению уровня смертности [2–4].

Актуальность проблемы саркопении подтверждает тот факт, что три крупных сообщества работают над этой проблемой: Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN-SIG), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS) [7, 8].

В 2019 г. принято следующее определение: «Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть» [4, 7].

БЭН и саркопения тесно связаны и являются составной частью синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдрома) — не менее актуальной проблемы

современного здравоохранения. Термин введён в 2012 г. для обозначения нарушений, возникающих у больных, перенёвших критическое состояние и выписанных из стационара [9]. ПИТ-синдром объединяет совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ [9].

МЕТОДЫ ОТБОРА ИСТОЧНИКОВ ДАННЫХ

Для подготовки обзора использованы следующие базы данных: PubMed, Google Scholar и Научная электронная библиотека (eLibrary).

Поиск проводили на русском и английском языках с использованием следующих ключевых запросов: острая церебральная недостаточность; белково-энергетическая недостаточность; синдром последствий интенсивной терапии; саркопения.

Поиск проводили с 10.11.2024 по 01.12.2024.

Критерии включения. В обзор включали публикации с данными о клинических проявлениях белково-энергетической недостаточности у людей, саркопении, ПИТ-синдроме, методах их диагностики в контексте острой церебральной недостаточности.

Критерии невключения. Отбирали только статьи, опубликованные с 2014 по 2024 год, на русском и английском языках.

Мы обнаружили 350 научных работ, соответствующих условиям поиска. Из них 310 публикаций исключены из-за несоответствия критериям включения. В итоговый анализ включено 40 источников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Белково-энергетическая недостаточность при острой церебральной недостаточности

Распространённость БЭН у больных в критических состояниях достигает 70%. Доля пациентов с БЭН при ОЦН варьирует от 15 до 62% [10, 11]. Отечественные учёные установили, что частота БЭН при ОНМК составляет 37,15%, при этом доля пациентов с гипопроотеинемией, гипоальбуминемией достигает 28,58% [10].

Развитие и течение БЭН при тяжёлом ОНМК имеет свои особенности [12]. Пациенты с тяжёлым ОНМК характеризуются пролонгированным периодом нахождения в ОРИТ, нуждаются в продлённой ИВЛ, что приводит к значительным потерям через трахеобронхиальную систему [10]. Наличие нейрогенной дисфагии, синдрома гиперметаболизма и гиперкатаболизма значительно увеличивают риск развития БЭН, которая часто ассоциируется с гнойно-септическими осложнениями, увеличением длительности пребывания в ОРИТ, а также неблагоприятным клиническим исходом [10, 12, 13].

По мнению многих авторов, БЭН является частью синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [14–17]. Основные диагностические критерии БЭН — гипопротейнемия, гипоальбуминемия и наличие пролежней [10, 18].

Такие тезисы нашли подтверждение во многих исследованиях. Y. Kim и соавт. (2023 г.) доказали, что у пациентов с признаками БЭН после проведения тромболитической терапии чаще развивалась геморрагическая трансформация ишемического очага [19]. По данным исследования А.А. Борздыко и соавт. (2024 г.), степень клинических проявлений БЭН на 10-е сутки ишемического инсульта (ИИ) прямо зависела от степени нарушения функции глотания по шкале MASA [12]. Частота развития пневмонии, ПОН и пролежней у пациентов с клиническими проявлениями БЭН на 10-е сутки ИИ была статистически значимо выше, чем у пациентов без клинических проявлений БЭН [12].

Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)» доказало роль БЭН у пациентов с ОНМК при осуществлении ИВЛ [10]. Отсутствие БЭН у пациентов с ОНМК тяжестью менее 14 баллов по шкале NIHSS при проведении длительной ИВЛ связано с большей вероятностью позитивного клинического исхода по сравнению с пациентами, имеющими признаки БЭН [10]. Установлено, что БЭН приводит к пролонгации пребывания пациентов с ОНМК на ИВЛ, что можно объяснить прогрессирующей слабостью дыхательной мускулатуры с развитием полиневромиопатии. Это создаёт дополнительные сложности при отлучении пациентов от ИВЛ. В свою очередь, для пациентов с длительной ИВЛ характерны большая распространённость пролежней, гипопротейнемии, гипоальбуминемии и снижение массы тела на 10% и более [10]. Наличие БЭН достоверно повышает риск развития вентилятор-ассоциированного трахеобронхита и вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с ОНМК [10].

Таким образом, в многочисленных исследованиях подтверждено негативное влияние БЭН на клинические исходы ОНМК и реабилитационный потенциал у этой категории пациентов [10–12].

Саркопения при острой церебральной недостаточности

Актуальность проблемы саркопии в клинической практике обусловлена её тесной связью с многими отраслями медицины [2–4]. Установлено, что потеря мышечной массы тела начинается после 30 лет и составляет от 0,1 до 0,5% в год. При этом после 60–65 лет этот процесс ускоряется, темп снижения может достигать 8% в год, увеличиваясь до 15% после 70 лет [20]. Особый интерес представляет категория пациентов, находящаяся в ОРИТ, где уменьшение силы и массы мышц регистрируется у 50–70 % [21].

В исследовании Puthucheary и соавт. помимо выявленного дисбаланса между синтезом белка и его потреблением

зафиксирована потеря 12,5% массы прямой мышцы бедра в течение 7 дней после поступления пациента в ОРИТ [22]. По результатам исследования М.С. Kizilarlanoglu и соавт. доказано, что за 10 суток пребывания в ОРИТ пациент может потерять до 17% мышечной массы бедра, а после 6 нед. вынужденной иммобилизации сила мышц нижних конечностей может снизиться на 20% [20]. При этом установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и риском возникновения ПОН. Так, потеря до 10% массы мышц может быть предиктором дисфункции одного органа, от 10 до 20% — двух или трёх органов, а потеря более 20% мышечной массы приводит к нарушению работы четырёх и более органов [8].

В зависимости от продолжительности выделяют острую и хроническую саркопению [2–8]. Острая саркопения связана с травмой или острым заболеванием и продолжается не более 6 мес. Хроническая саркопения обусловлена хроническими и прогрессирующими состояниями и длится более 6 мес. [2–8]. Такое разделение необходимо для своевременной оценки состояния пациентов, подверженных риску развития или уже имеющих саркопению, чтобы предотвратить или отсрочить прогрессирование заболевания [2–8].

Возможно клиническое сочетание снижения мышечной массы тела с другими нарушениями состава тела: остеосаркопения, саркопеническое ожирение и остеосаркопеническое ожирение. При этом саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — наиболее тяжёлые формы заболевания. В ряде исследований подтверждено, что развитие саркопенического ожирения у мужчин в возрасте от 60 до 80 лет является предиктором увеличения риска смерти [5, 8, 20].

У пациентов после тяжёлых повреждений головного мозга наблюдаются выраженные изменения мышечных волокон и их структуры, особенно с противоположной стороны. Так, площадь и объём мышц бедра у людей, перенёсших инсульт, на 20–24% меньше, чем у здоровых людей, а внутримышечный жир на 17–25% больше, чем у здоровых людей [23]. Работа С. English и др. [24] также показала, что мышечная масса обеих конечностей у пациентов, перенёсших ОНМК, значительно ниже, чем у здоровых взрослых. М. Miller и др. [25] доказали, что дефект центральной коры головного мозга не может полностью объяснить снижение силы в обеих конечностях. При помощи технологий визуализации высокого разрешения доказана роль мышечной атрофии как механизма формирования гемиплегии и мышечной слабости. В последние годы во многих литературных источниках такая системная потеря мышечной ткани и её дисфункция после ОНМК определяется как саркопения, вызванная ОНМК [26], или ОНМК-ассоциированная саркопения [8, 20, 23–26]. Исследования отечественных учёных подтверждают выводы зарубежных коллег [6].

Особенность патогенеза саркопии при критических состояниях, в том числе и при ОНМК, — нарушение

регуляции анаболизма и катаболизма, которое приводит к преобладанию процессов катаболизма. Данный факт обуславливает сопутствующие нарушения белкового обмена, возможные трудности в наборе мышечной массы, а также развитие БЭН.

Несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия уже на этапе ОРИТ, во многих случаях предупредить развитие саркопении не удаётся [6]. Однако именно реабилитационные мероприятия с применением мультидисциплинарного и многокомпонентного подхода позволяют достигнуть прогресса в неврологическом статусе, восстановлении минимальной интеллектуальной деятельности и мышечных движений.

Саркопения, ассоциированная с инсультом, имеет характерные особенности: быстрое снижение мышечной массы, структурные изменения мышц, наличие первичного очага повреждения головного мозга, определяющего выраженность неврологического дефицита, снижение мышечной силы, не связанной с процессами старения. Точный механизм развития саркопении у пациентов с ОНМК до сих пор не ясен. Вероятно, задействовано сочетание множества механизмов, включая иммобилизацию и дисфункциональную атрофию, нарушение питания, воспаление, гиперактивацию симпатической системы и денервацию [27].

Диагностика белково-энергетической недостаточности и саркопении при острой церебральной недостаточности

Одни из самых простых и доступных к применению методов диагностики БЭН и саркопении — антропометрическое измерение массы тела, роста и на их основании расчёт индекса массы тела, измерение окружностей мышц плеча, предплечья, бедра, толщины кожной складки на трицепсе и животе [28, 29].

Помимо этого, применяют лабораторные методы исследования, обладающие к тому же высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике БЭН. Такими маркерами являются содержание общего белка, альбумина и трансферрина в сыворотке крови.

Для диагностики БЭН предусмотрены инструменты скрининга питания, такие как Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002) и Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). При этом они не предназначены специально для пациентов в ОРИТ, однако используются у данной группы больных, так как удобны для практического применения [30]. Хорошей специфичностью для пациентов ОРИТ обладает шкала шкала Nutrition Risk in the Critically (NUTRIC), которая также широко применяется в клинической практике [30].

Для скрининга саркопении также применяют опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls) [2–7]. Его существенный недостаток — ограниченное применение на стационарном этапе.

Оценить мышечную силу возможно при помощи функциональных тестов, например, измерение силы хвата кисти. У пациентов не реанимационного профиля продемонстрировано, что низкая сила четырёхглавой мышцы бедра и сила хвата кисти являются независимыми предикторами смертности [2–7]. Однако применение таких инструментов в условиях ОРИТ имеет определённые сложности [2–7].

Существенный недостаток антропометрических методов и интегральных шкал для скрининга БЭН и саркопении — невозможность достоверно оценить их степень, а также структуру и изменения, происходящие в мышечных волокнах. При этом динамика их изменений достоверно имеет предикторную роль в дальнейшем течении различных патологических процессов. Таким образом, необходима разработка более чувствительных и специфичных методов в отношении диагностики БЭН и саркопении в условиях ОРИТ.

Альтернативой могут служить ультразвуковые (УЗ) и лучевые методы диагностики [31, 32]. Преимущества УЗ-методов — их экономичность, быстрота выполнения, наличие соответствующей аппаратуры во многих ОРИТ. Современные УЗ-аппараты имеют разрешающую способность, близкую к многим аппаратам магнитно-резонансной томографии, что позволяет визуализировать целиком всё мышечное волокно, в режиме реального времени вычислить объём мышц, оценить изменения их эхогенности и структуры, выявить признаки воспаления, отёка, фиброза, атрофии и инфильтрации жировой тканью даже для глубоко расположенных скелетных мышц. Отсутствие лучевой нагрузки при использовании УЗИ делает возможным применение метода у детей и беременных. Несмотря на растущий интерес к применению УЗ-методик в диагностике саркопении, публикации на данную тему остаются малочисленными [31, 32].

Достаточно удобный и безопасный метод оценки мышечной массы — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) [2–7, 33]. DEXA позволяет оценивать соотношение трёх основных компонентов — жировой, костной и мышечной ткани. С ростом интереса и частоты использования DEXA в при оценке саркопении разработано множество различных индексов для измерения массы скелетных мышц. Согласно консенсусу, опубликованному в 2019 г., DEXA рекомендуется для диагностики саркопении как в клинической практике, так и при проведении научных исследований [2–7, 33]. Вместе с тем этот метод достаточно дорог и требует специально подготовленного персонала, поэтому в условиях ОРИТ не нашёл широкого распространения.

Признанный золотой стандарт инструментальной диагностики саркопении — компьютерная томография (КТ). Оценивается площадь поясничных мышц на аксиальном срезе на уровне третьего поясничного позвонка (L3) с дальнейшим расчётом скелетно-мышечного индекса (площадь поясничных мышц/рост²). Показано,

что снижение мышечной массы на уровне L3 сильно коррелирует со снижением общей массы скелетной мускулатуры [2–7, 34, 35]. При этом оценка площади поясничных мышц при выполнении исследований других органов может быть использована в качестве альтернативы.

Также для диагностики саркопении у пациентов в ОРИТ применяют биоимпендансометрию [36]. Преимущества данного метода — относительная простота в практическом применении, экономичность, он не требует от специалистов дополнительной квалификации и безопасен для пациента. К недостаткам метода можно отнести искажение результатов исследования при наличии нарушений гидратации или выраженных периферических отеков. Чтобы избежать возможной вариабельности результатов, важно проводить исследование максимально стандартизовано; последовательные измерения желательно выполнять в одно и то же время дня [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЭН и саркопения у пациентов с ОЦН с недавнего времени вызывает должный интерес у медицинского сообщества. Это обусловлено тем фактом, что БЭН и саркопения существенно влияют на реабилитационный потенциал пациента и клинический исход заболевания. Современные тенденции таковы, что всё больше клиницистов самых разных специальностей сталкиваются с необходимостью оптимизации диагностики и терапии у этой группы пациентов.

Диагностика БЭН и саркопении при ОЦН включает антропометрические, лабораторные и инструментальные методы, причём последние обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью. Наиболее перспективны и безопасны, особенно в условиях ОРИТ, ультразвуковые методы визуализации.

Одна из наиболее важных и малозатратных стратегий предотвращения и устранения последствий БЭН и саркопении — нутритивная поддержка, которая на стационарном этапе является неотъемлемой частью лечебного и реабилитационного процесса [18]. Доказано, что адекватная нутритивная поддержка ассоциирована с лучшим прогнозом и исходом, кроме того, снижает финансовую нагрузку на систему здравоохранения [18]. Исследованиями, основанными на принципах доказательной медицины,

показано, что нарушения нутритивного статуса сопровождаются снижением адаптационных и восстановительных возможностей организма больного [30]. Сформировавшаяся БЭН при критических состояниях приводит к росту числа инфекционных осложнений, повышает риск развития летального исхода, а также значительно увеличивает длительность пребывания в ОРИТ и стоимость лечения [30].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего вклада международным критериям авторства ICMJE (внеси существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использованы.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The author confirms meeting the international ICMJE criteria making significant contribution to the concept development and manuscript preparation. The author reviewed and approved the final version before publication.

Funding source. No funding.

Competing interests. The author declares no explicit or potential conflicts of interest related to this study or the publication of this article.

Statement of originality. The authors did not use any previously published data (text, illustrations, data) in this manuscript.

Data availability statement. All data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used in creating this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Belkin AA, Piradov MA, Parfenov AL. Insultы. In: Gelfand BR, Zabolotskikh IB, editors. *Intensivnaya terapiya*. Natsionalnoe rukovodstvo. 2 ed. Moscow, 2017. P. 288–309.
2. Sergeev IV, Petrova MV, Shestopalov AE, et al. Sarcopenia in Patients After Severe Brain Injury. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2022;11(3):402–411. EDN: MMIUPE doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-3-402-411
3. Pasechnik IN, Zakrevskii AI, Talyzin PA, Mazova MS. Sarcopenia: opinion of an anesthesiologist-resuscitator. *Kremlevskaya*

meditsina. Klinicheskii vestnik. 2021;(1):82–89. EDN: FWGSHD doi: 10.26269/zgkk-j843

4. Pasechnik N, Berns SA, Boiarintseva VV, editors. *Miopatii v praktike klinitsista: rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2023. 448 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-7648-2-MPK-2023-1-448 ISBN 978-5-9704-7648-2

5. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque New Mexico, 1988. *I Am J Clin Nutr*. 1989;50(Suppl. 5):1121–1235.

6. Sergeev IV, Petrova MV, Shestopalov AE, et al. Nutritional Status of Patients with Chronic Critical Illness. *Obshchaya reanimatologiya*. 2023;19(4):4–11. EDN: CXJXL doi: 10.15360/1813-9779-2023-4-2329
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. EDN: OIPUXJ doi: 10.1093/ageing/afy169
8. Kizilarlanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, HalilM. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth*. 2016;30(5):884–890. EDN: JHUFAR doi: 10.1007/s00540-016-2211-4
9. Belkin AA, Alashev AM, Belkin VA, et al. Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. *Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova*. 2022;2:7–40. EDN: MEUVHV doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40
10. Ershov VI, Leiderman IN, Belkin AA, et al. Protein-energy malnutrition prevalence and influence on complications and outcome of severe stroke, requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective observational trial. *Vestnik intensivnoi terapii im. A.I. Saltanova*. 2024;1:58–68. EDN: IVYANG doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68
11. Pasechnik IN. Nutritional support of critically ill patients with coronavirus infection. *Obshchaya reanimatologiya*. 2020;16(4):40–59. EDN: OZZFOM doi: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59
12. Borzdyko AA, Ershov VI. protein-energy malnutrition in patients with neurogenic dysphagia in acute period of ischemic stroke. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2024;20(2):192–197. EDN: KMJWZF doi: 10.15275/ssmj2002192
13. Pasechnik IN, Sirota AE, Novikova TV. Postextubation dysphagia, or icu-acquired swallowing dysfunction. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Media Sfera)*. 2022;(6):115–121. EDN: QPSDHQ doi: 10.17116/anaesthesiology2022061115
14. Khoroshilov IE, Khoroshilova AI. Pitanie, imunitet, mikrobiom — budet li zashchita ot budushchikh pandemii? *Zhurnal infektologii*. 2024;16(2 S2):127–128. (In Russ.) EDN: GAVCPK
15. Silkin VV, Ershov VI, Burdakov VV, et al. Mathematical modeling of severe ischemic stroke with multiple organ failure: a retrospective observational study. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova*. 2023;(1):91–100. EDN: EAOUXG doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100
16. Silkin VV, Gonchar-Zaikin AP, Gumalatova NV, Biryukova TV. Multiple organ dysfunction in severe acute ischemic stroke (review). *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2022;10(2-38):18–22. EDN: XCKWLC
17. Khoroshilov IE. Sepsis, sarkopeniya i nutritsionnaya podderzhka. *Zhizneobespechenie pri kriticheskikh sostoyaniyakh: XXIV Vserossiiskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem: sbornik tezisov*. Moscow, 2022. P. 89–90. (In Russ.) EDN: PEUNVI
18. Krylov KYu, Sviridov SV, Savin IA. Nutritional support for patients in the neurosurgical and neurological intensive care unit: are special guidelines necessary? *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):173–179. EDN: SITOOU doi: 10.17816/clinutr105438
19. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(4):643–650. doi: 10.3904/kjim.2016.015
20. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):253–260. doi: 10.1111/jgs.12652
21. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(1):72–77. doi: 10.1093/gerona/61.1.72
22. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591–600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
23. Ryan AS, Buscemi A, Forrester L, et al. Atrophy and intramuscular fat in specific muscles of the thigh: associated weakness and hyperinsulinemia in stroke survivors. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(9):865–872. doi: 10.1177/1545968311408920
24. English C, McLennan H, Thoires K, et al. Loss of skeletal muscle mass after stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2010;5(5):395–402. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00467.x
25. Miller M, Flansbjerg UB, Lexell J. Voluntary activation of the knee extensors in chronic post stroke subjects. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(4):286–291. doi: 10.1097/PHM.0b013e318198b569
26. Zhang T, Gong W. The importance of early rehabilitation of stroke. *Chin J Med Front*. 2012;4(4):25–26.
27. Knops M, Werner CG, Scherbakov N, et al. Investigation of changes in body composition, metabolic profile and skeletal muscle functional capacity in ischemic stroke patients: the rationale and design of the Body Size in Stroke Study (BoSSS). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4,199–207. doi: 10.1007/s13539-013-0103-0
28. Zakrevskii AI, Fedorova AA, Pasechnik IN, Kutepov DE. Sarcopenia and its diagnosis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(1):13–22. EDN: ZEUEQ doi: 10.17816/clinutr71107
29. Khoroshilov IE, Khoroshilova AI. Старческая саркопения. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(S):124. EDN: DOWXYO
30. Ershov VI, Novikova TV. Three main components of initial enteral support for neurological patients in critical illness. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Media Sfera)*. 2023;6(84–90). EDN: FEUHSJ doi: 10.17116/anaesthesiology202306184
31. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr*. 1982;101(5):656–660. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80286-2
32. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, et al. Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: a clinical perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(4):290–300. doi: 10.1016/j.jamda.2016.11.013
33. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, et al. A 360-degree overview of body composition in healthy people: relationships among anthropometry, ultrasonography, and dual-energy X-ray absorptiometry. *Nutrition*. 2014;30(6):696–701. doi: 10.1016/j.nut.2013.11.013
34. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(3):W255–266. doi: 10.2214/AJR.15.14635
35. Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205. doi: 10.3348/kjr.2018.0479
36. Zheng E, Shao S, Webster JG. Impedance of skeletal muscle from 1 Hz to 1 MHz. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1984;31(6):477–481. doi: 10.1109/TBME.1984.325417

ОБ АВТОРЕ

Добрынин Алексей Сергеевич;

адрес: Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, д. 6;

ORCID: 0009-0002-6757-5389;

eLibrary SPIN: 1592-4884;

e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Aleksey S. Dobrynin;

address: 6 Sovetskaya st, Orenburg, Russia, 460014;

ORCID: 0009-0002-6757-5389;

eLibrary SPIN: 1592-4884;

e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr642726>

Перспективы использования белково-энергетических смесей у пациентов с остеопорозом

А.С. Подхвятилина^{1, 2}, И.Г. Никитин¹, Д.Н. Джатиева^{2, 3}, Н.А. Шведова^{2, 3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия;

³ Поликлиника.ру, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Остеопороз — многофакторное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к переломам скелета при минимальном внешнем воздействии. Остеопороз часто сопровождается саркопенией, так как взаимосвязь между мышечной и костной тканями начинается с процессов эмбриогенеза и продолжается вплоть до завершающего этапа жизни, проявляясь как на биохимическом, так и на эндокринном и механическом уровнях, что может усугублять течение обоих состояний.

Одним из значимых факторов риска для пациентов с остеосаркопенией является недоедание, которое связано с повышенной смертностью, инвалидностью, ухудшением когнитивных функций и увеличением числа падений и переломов. Акцент на нутритивную поддержку и физическую активность представляется перспективным направлением для таких пациентов. Своевременное назначение дополнительных белково-энергетических смесей пациентам с остеосаркопенией может иметь дополнительные преимущества, однако на данный момент четкой тактики рутинной нутритивной поддержки у таких пациентов не разработано, в том числе из-за неоднородности популяции пациентов с остеопорозом и отсутствия достоверных данных о преимуществах такой поддержки без диагностированной саркопении.

Настоящий обзор обобщает современные данные о питании при остеопорозе, рассматривает существующие стратегии нутритивной поддержки и оценивает их потенциальную эффективность. Особое внимание уделено роли белка, витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении остеопороза, также отражены рекомендованные суточные дозы белка, витаминов и микроэлементов. Представленные в работе сведения могут быть полезны для дальнейших исследований и разработки оптимальных подходов к нутритивной поддержке этой категории пациентов.

Ключевые слова: остеопороз; саркопения; остеосаркопения; белково-энергетические смеси; энтеральные смеси; минеральная плотность костной ткани; кальций; витамин D.

Как цитировать:

Подхвятилина А.С., Никитин И.Г., Джатиева Д.Н., Шведова Н.А. Перспективы использования белково-энергетических смесей у пациентов с остеопорозом // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 59–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr642726>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr642726>

Prospects for protein-energy formulas in patients with osteoporosis

Anastasiya S. Podkhvatilina^{1, 2}, Igor G. Nikitin¹, Diana N. Dzhatieva^{2, 3}, Nataly A. Shvedova^{2, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Russian Federal Center for Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

³ Medical Treatment and Diagnostic Center "Poliklinika.ru", Moscow, Russia

ABSTRACT

Osteoporosis is a multifactorial metabolic bone disease characterized by reduced bone mineral density and compromised bone microarchitecture, leading to skeletal fractures from minimal external trauma. Osteoporosis is frequently accompanied by sarcopenia, reflecting the ongoing interaction between muscle and bone tissues from embryogenesis through advanced age, manifested at biochemical, endocrine, and mechanical levels, which may exacerbate both conditions.

One significant risk factor for patients with osteosarcopenia is malnutrition, associated with increased mortality, disability, cognitive decline, and a higher incidence of falls and fractures. Nutritional support and physical activity represent promising approaches for managing these patients. Timely administration of supplemental protein-energy formulas may offer additional benefits for patients with osteosarcopenia; however, currently, no standardized nutritional support strategy exists due to population heterogeneity among patients with osteoporosis and a lack of conclusive data on the benefits of such interventions without diagnosed sarcopenia.

This review summarizes contemporary data on nutrition in osteoporosis, evaluates existing nutritional support strategies, and assesses their potential efficacy. Special attention is given to the role of proteins, vitamins, and micronutrients in the prevention and treatment of osteoporosis, with recommended daily doses of these nutrients presented. The information provided herein may serve as a foundation for future research and the development of optimal nutritional support strategies for this population.

Keywords: osteoporosis; sarcopenia; osteosarcopenia; protein-energy formulas; enteral nutrition; bone density; calcium; vitamin D.

To cite this article:

Podkhvatilina AS, Nikitin IG, Dzhatieva DN, Shvedova NA. Prospects for protein-energy formulas in patients with osteoporosis. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):59–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr642726>

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, и его возникновение и развитие зависит как от генетических факторов и сопутствующих заболеваний, так и от образа жизни [1]. Возрастной, или старческий остеопороз имеет сложную, многофакторную этиологию. Однако доказано, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов может снижать риск даже у пожилых людей [2].

Остеосаркопения

Взаимосвязь остеопороза и саркопии рассматривается в качестве синдрома остеосаркопии. Известно, что костная ткань тесно связана с мышечной не только с помощью механических взаимодействий, но и на биохимическом, эндокринном, паракринном и нейрональном уровнях. Мышцы и кости — это сложновзаимосвязанные ткани, демонстрирующие корреляцию между собой в процессе развития, роста, старения и при многих заболеваниях [3].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что патофизиология остеосаркопии включает старение, малоподвижный образ жизни, снижение механической нагрузки и нарушение функционирования эндокринной системы, а также изменённые гормональные взаимосвязи между мышечными, костными и жировыми клетками [4]. Саркопия увеличивает риск падений, переломов, заболеваний сердца и органов дыхания. Также она связана с ухудшением качества жизни, потерей функциональной независимости и смертью, увеличением расходов системы здравоохранения [5]. Саркопия, по данным авторов, увеличивает риск различных клинических исходов, включая инвалидность, падения и смертность [6].

В обзоре S. Papadopoulos и соавт. исследователи делают вывод, что добавки белка и витамина D, а также других витаминов и/или микроэлементов могут положительно влиять на прогноз этих заболеваний. Кроме того, существует прямая положительная связь между силовыми упражнениями и профилактикой остеопороза и саркопии. Разработка терапевтических схем, нацеленных на остеопороз и саркопию одновременно, может открыть новые перспективы комплексного лечения таких пациентов [7].

Недоедание как дополнительный фактор риска у пациентов с остеопорозом

Недоедание может усилить развитие гериатрических синдромов и способствовать более высокой распространенности падений и остеопоротических переломов, которые приводят к потере независимости и повышению частоты госпитализаций, что продемонстрировано в обзоре M. Kupisz-Urbanska и соавт. [8]. Пациенты с остеопорозом и недостаточным питанием имеют более высокий риск общей смертности по сравнению с популяцией пациентов с остеопорозом и нормальным статусом питания [9].

Низкий уровень питания, оценённый на основании гериатрического индекса нутритивного риска (Geriatric Nutritional Risk Index, GNRI) среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, продемонстрировал связь с более высокой распространённостью остеопороза [10].

В исследовании Y. Chou и соавт. также показана связь остеосаркопии со снижением когнитивных функций: по сравнению с остеопорозом или возможной саркопией по отдельности в группе остеопороза в сочетании с возможной саркопией продемонстрированы более низкие показатели когнитивных способностей пациентов, наблюдающихся в госпитале в Тайване [11]. Важность учёта когнитивного статуса таких пациентов также продемонстрировали Y. Rolland и соавт. [12].

Исследование на японской популяции показало, что у пациентов с остеосаркопией более низкие показатели качества жизни, высокая частота падений, чаще встречалась постуральная нестабильность, чем у пациентов в группе остеопороза без саркопии [13].

Корреляция качества костной ткани (по данным трабекулярного костного индекса) и качества жизни женщин по опроснику MHRQoL (Measuring Health-related quality of life, опросник оценки качества жизни, связанной со здоровьем) продемонстрировали в исследовании M. Mornag и соавт. [14].

В работе Ю.А. Сафоновой также показана высокая частота саркопии у пациенток с остеопорозом в возрасте старше 65 лет. У пациенток с остеопорозом и саркопией по сравнению с группой пациенток с изолированным остеопорозом не только отмечались более низкие значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), но и достоверно чаще случались падения [15].

В исследовании пациентов с состоявшимся переломом шейки бедра исходная недостаточность питания была достоверно связана с более высокой смертностью и инвалидизацией. Профилактика остеопороза, назначенная после операции, несколько снижала эти риски [16].

Похожие выводы продемонстрировали T. Nap и соавт. У пациентов, госпитализированных с переломом шейки бедра, в группе недостаточного питания требовался более длительный срок госпитализации и сестринский уход после выписки, чаще образовывались пролежни и в целом госпитальная смертность была выше, чем в группе нормального питания.

Неадекватное питание часто встречается у пациентов, поступивших в больницу с переломом шейки бедра, что, в свою очередь, предрасполагает их к ряду осложнений. Авторы делают вывод, что необходимо направить больше исследований по питательной поддержке на эту группу, чтобы предотвратить или минимизировать переломы шейки бедра [17].

Дефицит питания, диагностированный по шкале гериатрического индекса нутритивного риска GNRI у пожилых пациентов, госпитализированных с компрессионными переломами позвоночника, коррелировал с увеличением

риска падений в этой группе. Улучшение состояния питания во время лечения предотвращало падения и увеличивало повседневную активность таких пациентов [18]. Ограничение калорийности рациона часто связано с мобилизацией и потерей костной массы в основном у пожилых женщин и мужчин [19]. Такое увеличение мобилизации костной ткани может происходить по целому ряду причин, включая снижение потребления белка, кальция и/или других питательных веществ [20].

Роль дефицита макро- и микронутриентов при остеопорозе и пути их восполнения

Комплексный подход в профилактике и лечении остеопороза включает необходимость коррекции и лечения всех сопутствующих заболеваний и состояний, в том числе диагностику саркопении, а также полноценное сбалансированное питание с учётом потребностей организма в ключевых макро- и микроэлементах. Выявлено несколько стратегий питания, которые считаются наиболее удобными и эффективными для профилактики и лечения остеопороза. Среди них выделяется диета с высоким содержанием белка, которая может быть основана как на продуктах животного и растительного происхождения, так и на применении белковых пищевых добавок [21].

Белок

Современные эпидемиологические данные по-прежнему не дают однозначного ответа на вопрос о влиянии белков на здоровье костей. Также остается неясным, способны ли пищевые белки, добавки и белково-энергетические смеси повышать МПКТ и снижать риск переломов.

С одной стороны, существовала некоторая обеспокоенность по поводу роста кислотной нагрузки и увеличения выведения кальция с мочой при повышенном потреблении белка, что могло бы приводить к снижению МПКТ и повышению риска переломов [22, 23].

Однако это, вероятно, связано с увеличением абсорбции кальция в кишечнике, а не с усилением резорбции костной ткани, как продемонстрировали J. Kerstetter и соавт. [24].

Так, в систематическом обзоре I. Koutsofta и соавт. [25] изучали эффективность белковой диеты и/или белковых добавок при остеопорозе у женщин в постменопаузе. Этот систематический обзор включал пять рандомизированных клинических исследований. Во всех пяти исследованиях приняли участие в общей сложности 677 женщин в постменопаузе в возрасте 50–80 лет. Продолжительность приёма белка с помощью диеты или пищевых добавок варьировалась от 9 нед. до 24 мес. наблюдения. Во всех исследованиях потребление белка выражалось в граммах на килограмм массы тела в день (г/кг/сут). Что касается белковых добавок с пищей, то дозы варьировались от 51 ± 5 до 114 ± 4 г/сут, в то время как в качестве белка, получаемого с помощью добавок, был использован изолят сывороточного протеина

в разных количествах. Во включённых исследованиях использовали три различных пути получения белка: диета с высоким содержанием белка, белковые добавки с сывороточным изолятом протеина и сочетание диеты с добавками. Исследования продемонстрировали противоречивые результаты. В частности, исследование W. Campbell и соавт. показало отрицательный результат — потребление высокобелковой растительно-животной пищи способствовало снижению минеральной плотности костной ткани после потери веса у женщин в постменопаузе. Показатели метаболизма кальция и гомеостаза костной ткани в крови и моче не менялись со временем и не зависели от рациона питания [26].

Исследование D. Jesudason и соавт. [27] тоже не показало никакого влияния на МПКТ — высокое потребление белка с пищей во время снижения веса не оказывало клинически значимого влияния на плотность костной ткани, но замедляло её обновление.

Что касается эффекта белковых добавок, то одно из исследований всё же продемонстрировало значительное улучшение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) после 6 мес. наблюдения. Группа исследования дополнительно получала пищевую добавку, эквивалентную 730 кДж, состоящую из 10 г белка (сывороточного протеина), 31 г углеводов, 1 г жиров, 5,0 мкг витамина D и 250 мг кальция, в то время как группа, принимавшая плацебо (контрольная группа), получала добавку, эквивалентную 102 кДж, в виде 6 г углеводов и 12 мг кальция. Это исследование показало, что приём белковой добавки в течение 6 мес. может уменьшить прогрессирование остеопороза у женщин в постменопаузе. Причём положительный эффект наблюдался только в том случае, если потребление белка с пищей не превышало нормы [28].

Другое исследование белковых добавок не выявило существенного влияния на МПКТ. Его дизайн был более качественным: участников случайным образом распределили в группу, принимавшую либо высокобелковый напиток, содержащий 30 г сывороточного протеина, либо напиток-плацебо, идентичный по количеству калорий, внешнему виду и вкусу и содержащий 2,1 г протеина. Оба напитка содержали 600 мг кальция [29].

В исследовании D. Sukumar и соавт. изучался эффект комбинированного приёма белков с пищей и добавок сывороточного протеина. Было обнаружено значительное снижение потери МПКТ и риска переломов. Испытуемым рекомендовали увеличить потребление белка в рационе за счёт постного мяса, рыбы, бобовых и молочных продуктов. Кроме того, испытуемым также предлагалась добавка с сывороточным протеином. Примечательно, что использование добавок с протеином намного эффективнее, чем попытки увеличить белковый компонент с помощью диеты [30].

В более поздних исследованиях также изучалось влияние потребления белка на МПКТ и риск переломов. В обзоре об употреблении белка при остеопорозе не выявлено достоверных преимуществ того или иного вида белка,

но обнаружены возможные доказательства снижения риска перелома бедра при высоком употреблении нутриента по сравнению с низким его поступлением. Остаётся неясным, влияет ли превышение рекомендованной дозы белка или его тип (животный или растительный белок) на здоровье костей в целом [31].

Согласно обзору Y. Yu и соавт. [32], белковое питание может использоваться в профилактике и поддерживающей терапии остеопороза. Авторы рассматривают классические механизмы влияния белков на остеопороз, включая подавление резорбции костной ткани и регуляцию процессов её формирования: стимуляцию активности и пролиферации остеобластов, улучшение абсорбции кальция, а также увеличение отложения коллагена и минералов. Также обсуждаются потенциально новые механизмы, такие как активация аутофагии остеобластов, изменение профилей костной микроРНК, регуляция взаимодействия между мышцами и костями, а также влияние на состав кишечной микробиоты. Ожидается, что белковое питание обеспечит новые подходы к профилактике и вспомогательной терапии остеопороза.

В популяции лиц среднего и старшего возраста в США также получены данные о позитивной связи употребления белка со снижением риска развития остеопороза. Исследование изучало влияние белковых добавок на МПКТ у пожилых людей. Установлено, что достаточное потребление белка, особенно в сочетании с кальцием и витамином D, улучшает МПКТ, снижая риск остеопороза. Низкий уровень белка связан с ухудшением состояния костной ткани, особенно в группах с дефицитом питательных веществ. Подчёркнуто, что для поддержания здоровья костей необходим сбалансированный рацион с оптимальным содержанием белка, что делает белковые добавки полезным компонентом в профилактике остеопороза у пожилых людей [33]. В старшей возрастной группе с более высоким потреблением белка отмечались лучшие значения МПКТ в бедренной кости и костях всего тела, в том числе в поясничном отделе позвоночника, а также более низкий риск перелома позвонков [34].

Также в систематическом обзоре A. Tsagari и соавт. [35] сделан вывод, что более высокое потребление белка может оказывать защитное действие на МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с более низким потреблением белка, но не влияет на общую МПКТ бедра, шейки бедренной кости, а также общую МПКТ тела или биомаркёры костей.

Адекватное потребление белка (рекомендуемая суточная норма для большинства пациентов составляет от 0,8 г/кг/сут) помогает минимизировать потерю костной массы у пациентов, перенёсших переломы шейки бедра [36]. Полиморбидные пациенты (какими часто являются пожилые) должны получать 1,2–1,5 г белка/кг массы тела в сутки для предотвращения потери веса, улучшения мышечной силы, уменьшения осложнений, улучшения функциональных результатов и качества жизни [37].

Витамины и микроэлементы

Помимо белка, следует также учитывать высокую распространённость дефицита витаминов и микроэлементов в старшей возрастной группе. Это, по мнению ряда авторов, свидетельствует о необходимости разработки системы по оптимизации питания лиц пожилого возраста. В том числе требуется рассмотреть возможность применения обогащённой и специализированной пищевой продукции (энтеральное питание, биологически активные добавки к пище).

В исследовании В. Хи и соавт. [38], сравнивающем пациентов с саркопенией и без неё, в группе саркопении не только продемонстрированы более низкие уровни альбумина и преальбумина ($p < 0,001$), но и выявлено снижение уровня сывороточного железа и цинка, а также значимое снижение уровня витамина D и B_{12} ($p < 0,05$). Сила хвата у этих пациентов положительно коррелировала с МПКТ (как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедренной кости), с уровнем сывороточного гемоглобина, альбумина, цинка, железа и витамина D, а также с индексом оценки повседневной активности жизни Бартеля. Согласно действующим клиническим рекомендациям, необходимо восполнять дефицит отдельных микронутриентов у лиц пожилого и старческого возраста с помощью пищевых добавок и/или лекарственных средств, в случаях если этот дефицит подтверждён клиническими и/или лабораторными данными. В других случаях содержание микронутриентов в ежедневном рационе лиц пожилого и старческого возраста должно соответствовать нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для этой категории больных [39].

Витамин D

Роль витамина D в регулировании гомеостаза скелета и минеральных ионов хорошо изучена. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D связан с повышенным риском развития различных распространённых заболеваний, в том числе опорно-двигательного аппарата, метаболических, сердечно-сосудистых, злокачественных, аутоиммунных и инфекционных. Витамин D играет важную роль в усвоении кальция и поддержании здоровья костей и может быть важен для мышечной производительности, обеспечения равновесия и снижения риска падения [36].

Действие метаболитов витамина D опосредуется рецептором витамина D (VDR), который экспрессируется в большинстве тканей. Показано, что VDR регулирует клеточную дифференцировку и экспрессию генов во многих типах клеток, в том числе в кишечнике, что и имеет решающее значение для поддержания гомеостаза скелета и минеральных ионов [40].

Рекомендуется поддерживать уровень витамина D выше 30 нг/мл, что важно для нормального обмена кальция и магния в костях и мышцах [41].

Оптимальный уровень витамина D может повысить ответ на терапию бисфосфонатами [42], увеличить МПКТ и предотвратить переломы [43].

Дополнительный приём нативной формы витамина D (колекальциферола) входит во все современные рекомендации по профилактике и лечению остеопороза [1, 36, 44, 45]. Для поддержания оптимального уровня витамина D пациентам с остеопорозом требуется приём не менее 1000 МЕ колекальциферола в сутки, а с целью восполнения выявленного дефицита используется до 7000 МЕ колекальциферола ежедневно [1]. Доза препарата подбирается индивидуально, так как при ряде заболеваний и состояний, таких как ожирение, мальабсорбция и другие, потребность в нём может быть выше [46–48].

Кальций

Физиология кальция и других минералов тесно связана с физиологией костей. Кальциевый каскад состоит из ряда биохимических реакций. Его рецептор запускает последовательность событий, определяющих секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ). Паратиреоидный гормон воздействует на кости и почки, реализуя физиологическое действие кальция.

Адекватное потребление кальция — основополагающий аспект любой программы профилактики или лечения остеопороза в любом возрасте [36].

Десятилетнее исследование более 9000 участников продемонстрировало, что женщины в постменопаузе, принимавшие от 500 до 1000 мг кальция дополнительно, имели значительное преимущество в выживании по сравнению с женщинами, не принимавшими такие добавки [49]. Современные клинические рекомендации по лечению остеопороза настоятельно рекомендуют адекватное потребление кальция (не менее 700 мг в день) с пищей или медикаментозно [1, 44, 45], однако с целью профилактики нефролитиаза допустимая доза не должна превышать 1500 мг в день [36].

Магний

Магний является кофактором более 700–800 ферментных систем в организме человека. Активность трёх основных витамин-D-превращающих ферментов и витамин-D-связывающих белков зависит от присутствия магния. К ним относятся 25-гидроксилаза в печени и 1- и 24-гидроксилазы в почках. Таким образом, магний служит кофактором для биосинтеза, транспорта и активации витамина D, а его активная форма, 1,25(OH)₂D, стимулирует всасывание магния в кишечнике [50]. Магний, как и кальций, играет ключевую роль в поддержании здоровья костей. Недавние исследования показывают, что магний влияет на процесс формирования костной структуры и может предотвращать потерю костной массы. Нормальный уровень магния в крови способствует оптимальному состоянию кальциевого обмена, что важно

для профилактики остеопороза [41]. К тому же магний участвует в 80% метаболических функций организма [51].

Согласно обзору J. DiNicolantonio и соавт., изменение баланса потребления кальция и магния в сочетании с приёмом препаратов кальция и витамина D на фоне субоптимального поступления магния могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья [52]. Старение и дефицит магния связаны с избыточной выработкой свободных радикалов и слабовыраженным воспалением. Хроническое воспаление и окислительный стресс присутствуют при многих возрастных заболеваниях, и дефицит магния может быть одним из патофизиологических звеньев, объясняющих взаимосвязь воспаления и окислительного стресса с процессом старения и возрастными заболеваниями [53]. Приём добавок с магнием также может улучшить физическую работоспособность [54].

Большинство людей получают достаточное количество магния с пищей. Однако лицам, подверженным риску гипомagneмии (например, лицам с мальабсорбцией желудочно-кишечного тракта, хроническими заболеваниями печени, в том числе на фоне злоупотребления алкоголем) или снижением функции почек, а также тем, кто использует ингибиторы протонной помпы или диуретики в течение длительного времени, может быть полезно добавление препаратов магния [55].

Селен

В систематическом обзоре C. van Dronkelaar и соавт., в котором проанализировано более 15 000 статей, доказательства умеренного качества показали, что селен, как и магний, значительно связаны с мышечной массой, силой и физической работоспособностью, а также с распространённостью саркопении [56]. Употребление селена положительно коррелировало с МПКТ и отрицательно — с риском остеопороза у взрослых [57], в том числе у женщин в менопаузе [58]. И наоборот, более низкое употребление селена в рационе напрямую связано с распространённостью остеопороза [59].

Пока дополнительный приём и исследование уровня селена у пациентов с остеопорозом в рутинной практике не рекомендуется. Требуются дальнейшие исследования для возможного пересмотра роли селена в патогенезе остеосаркопении.

Цинк

Недостаточное потребление цинка (менее 3 мг/день) может быть фактором риска переломов и развития остеопении и остеопороза [60]. Например, в исследовании D. Fang и соавт. [61] более высокое потребление цинка связано с уменьшением частоты остеопении или остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом. Добавки цинка могут улучшить маркёры костного метаболизма для формирования костей, такие как сывороточный остеокальцин и сывороточная щелочная фосфатаза, а также МПКТ в области шейки бедренной кости [62, 63].

Железо

По данным Н. Chen и соавт., значимых ассоциаций между сывороточным железом и признаками саркопении не выявлено [64]. Однако есть работы, отражающие связь дефицита железа со снижением минеральной костной плотности. В обзоре J. Yang и соавт. [65] это объясняется тем, что уменьшение уровня внутриклеточного железа может вызвать снижение активности остеобластов, что приводит к потере костной массы, а также участием железа в метаболизме коллагена и витамина D.

Витамин B₁₂

Дефициту витамина B₁₂ более подвержены вегетарианцы и другие группы пациентов, ограничивающие употребление мяса. Однако не выявлено существенных различий МПКТ или риска остеопоротических переломов с этими показателями у всеядных [66], хотя однозначных данных относительно этой группы пациентов в настоящее время нет из-за её выраженной неоднородности. Пагубное влияние дефицита витамина B₁₂ на костную ткань опосредовано нарушением синтеза инсулиноподобного гормона роста 1-го типа и таурина, а также его гипергомоцистеинемическим эффектом. Дефицит B₁₂ может провоцировать снижение функции остеобластов и увеличение функции остеокластов, снижение притока крови к костной ткани и индуцирование её апоптоза через митохондриальный путь. Участие витамина B₁₂ в формировании поперечных связей коллагена тоже вносит свой негативный вклад в прогрессирование остеопороза [67]. Также относительное снижение концентрации витамина B₁₂ отмечается у пациентов с саркопенией [68]. Восполнение дефицита витамина B₁₂ в группах риска (вегетарианцы, длительный приём метформина, атрофический гастрит и др.) может скорректировать негативные воздействия его дефицита. Пероральная терапия цианокобаламином не уступает по эффективности парентеральному применению препарата, но требуется большая её продолжительность и более высокие дозы — 1000 мкг в сутки [69].

Антиоксиданты

Систематический обзор наблюдательных исследований показал, что пища, богатая антиоксидантами, связана с лучшими показателями мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции и общим статусом саркопении у пожилых и молодых взрослых [70].

Кроме того, было выявлено, что добавление антиоксидантов, таких как магний, витамин E в сочетании с витамином D и белком, катехинами чая и увеличение ежедневного потребления фруктов и овощей привели к улучшению показателей мышечной силы и физической функции, особенно силы хвата и времени выполнения 5 стоек.

Перспективы применения белка и добавок при саркопении достаточно широкие. Так, в исследовании S. Verlaan и соавт. показано, что при одинаковом потреблении энергии

в группе с саркопенией по сравнению с контрольной группой без саркопении количество белка на килограмм массы тела было значительно меньше (–6%), как и поступление витамина D (–38%), витамина B₁₂ (–22%), магния (–6%), фосфора (–5%) и селена (–2%) (все $p < 0,05$) [68]. В то же время M. Midttun и соавт. показали, что у мужчин в возрасте ≥70 лет с низким уровнем тестостерона и проблемами с подвижностью добавки тестостерона, кальция, витамина D и белка в сочетании с прогрессивными силовыми тренировками улучшали устойчивость, мышечную силу и качество жизни. Существенных побочных эффектов при этом не наблюдалось [71]. Таким образом, дополнительное назначение белка и микронутриентов может значительно улучшить качество жизни пожилых пациентов, обладая достаточной безопасностью.

Эффективность применения энтеральных белково-энергетических смесей

Пищевые добавки являются ключевым источником аминокислот, способствующих укреплению костной структуры и стимулирующих факторы роста, играющие важную роль в поддержании здоровья костей [21].

В основу разработки состава белково-энергетических смесей положен принцип адекватного обеспечения организма физиологически необходимым уровнем основных нутриентов: обеспечение энергетических потребностей организма пациента (энергетическая ценность от 1,5 до 2,0 ккал/мл), высокое содержание энергии в малом объёме, оптимальное соотношение всех незаменимых аминокислот, содержание витаминов и минеральных веществ, соответствующее современным рекомендациям, присутствие растворимых и нерастворимых пищевых волокон для поддержания функции кишечника.

Немаловажным в контексте профилактики остеопороза у пожилых людей может оказаться оптимальная форма продукта, разнообразная линейка вкусов, что сделает продукт более привлекательным для самостоятельного употребления в качестве отдельного приёма пищи в условиях ограниченного доступа к ней, позволит улучшить питательный статус [72]. Однако влияние применения энтеральных белково-энергетических смесей на МПКТ до сих пор до конца не изучено.

В Кокрейновском обзоре по уходу за пациентами после перелома шейки бедра проанализировано 41 исследование с участием 3881 пациента. Не выявлено достоверных доказательств, что многокомпонентные смеси, принятые до или вскоре после операции, могут предотвратить осложнения в течение первых 12 мес. после перелома шейки бедра. Они также не оказывали влияния на смертность [73].

В исследовании T. Hill и соавт. (многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом), напротив, авторы продемонстрировали положительное влияние питательных смесей на сывороточные маркёры остеопороза. Добавление в рацион напитка из 20 г сывороточного протеина

(2 р/день), обогащённого 800 МЕ витамина D, 500 мг кальция и 3 г лейцина, который содержит полный спектр микроэлементов, сравнивалось с изокалорийным контролем. Показано статистически значимое увеличение концентрации сывороточного 25(OH)D, снижение ПТГ и рост уровня интерферона-1, что косвенно отражало улучшение анаболических процессов. Также отмечено статистически значимое снижение маркёра костной резорбции — С-концевого телопептида коллагена, однако существенных отличий в других исследуемых маркёрах костного метаболизма (остеокальций и P1NP — Procollagen Type I Intact N-Terminal, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) не выявлено.

Общая МПКТ показала небольшое (0,02 г/см²; ~2%), но значительное увеличение в активной группе после приёма добавки (p=0,033 по сравнению с контролем), что свидетельствует об улучшении здоровья костей у неистощённых пожилых людей с саркопенией. Частота нежелательных явлений была схожей в обеих группах (p=0,562), наиболее распространёнными были желудочно-кишечные расстройства. Серьёзных нежелательных явлений, связанных с лечением, не зарегистрировано [74].

Также в оригинальном исследовании J. Bauer и соавт. проведена оценка безопасности и переносимости длительного приёма лечебного питательного напитка на основе сывороточного белка, обогащённого витамином D, кальцием и лейцином (WP-MND), среди пожилых людей с саркопенией. Одна порция такой смеси содержала 21 г белка, 3 г лейцина, 10 мкг витамина D и 500 мг кальция на порцию. Введение в рацион двух порций протеинового комплекса существенно увеличивало общее потребление белка с 1,0 до 1,5 г/кг массы тела в сутки, что положительно сказывалось на состоянии пациентов.

В экспериментальной группе после 13-недельного применения WP-MND уровень кальцидиола в сыворотке значительно повысился (p < 0,001), что сопровождалось снижением ПТГ. Уровень кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) оставался в пределах нормы, хотя у некоторых участников выявлена гиперкальциемия, однако её связь с употреблением WP-MND (Whey protein medical nutrition drink — лечебно-питательный напиток,

содержащий 21 г белка, 3 г лейцина, 10 мкг витамина D и 500 мг кальция на порцию) достоверно не установлена. В ходе исследования также не отмечено значимых изменений показателей функции печени или жизненно важных показателей, включая давление и частоту сердечных сокращений. Побочные эффекты, связанные с исследуемыми продуктами, регистрировались, но их частота не различалась между экспериментальной и контрольной группами [75].

В более ранних исследованиях имеются данные по влиянию многокомпонентных смесей и высокого потребления белка на улучшение результатов лечения переломов и снижение риска переломов шейки бедра [76]. Последние разработки в области состава энтеральных смесей направлены на устранение дефицита белка и энергии, включение в состав сырья с высоким содержанием белка, оптимизацией состава жиров и углеводов для улучшения состояния питания и качества лечения пациентов [72].

В рекомендациях ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма) по нутритивной поддержке полиморбидных госпитализированных пациентов определены основные показания для применения белково-энергетических смесей. Среди них риск или наличие нутритивной недостаточности, ограниченные возможности перорального питания, необходимость улучшения функционального состояния, а также снижение риска осложнений. Смеси доказали свою эффективность в поддержании мышечной массы, улучшении качества жизни и снижении смертности [37].

Специализированные энтеральные смеси могут быть полезны при лечении остеопороза и связанных с ним заболеваний. Однако необходимы дальнейшие длительные проспективные исследования для оценки их роли в терапии остеопороза.

Приблизительные нормы потребления основных макро- и микроэлементов представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с остеопорозом следует оценивать нутритивный статус, исходное употребление кальция и риски

Таблица 1. Рекомендованные суточные нормы перорального употребления основных нутриентов для пациентов с остеопорозом
Table 1. Recommended daily oral intake of essential nutrients for patients with osteoporosis

Нутриент	Суточная потребность
Белок	От 0,8 до 1,5 г/кг в группах риска
Витамин D (колекальциферол)	От 1000 до 7000 МЕ/сутки при диагностированном снижении уровня 25-OH-витамина D
Кальций	700–1200 мг/сутки, но не более 1500 мг/сут
Магний	300 мг в сутки
Цинк	3 мг в сутки
Витамин B ₁₂ (цианокобаламин)	В группах риска — 1 мг в сутки
Другие микронутриенты	При подтверждённых дефицитах

возможного дефицита нутриентов анамнестически и с помощью лабораторных тестов. Все пациенты с остеопорозом, помимо основного лечения, должны получать препараты кальция и витамина D. Подбор оптимальной дозы препаратов и назначение других нутриентов в группах риска может иметь дополнительные преимущества в снижении риска падений и переломов.

Пациентам с остеопорозом и нутритивной недостаточностью требуется дополнительный приём белково-энергетических смесей, что может улучшать МПКТ и снижать риски переломов в связи с восполнением дефицита белка, витаминов и микроэлементов.

Использование белково-энергетических смесей в качестве дополнительного источника нутриентов у пациентов с остеопорозом без нутритивной недостаточности, предположительно, будет иметь дополнительные преимущества, но для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Подхвятилина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.Г. Никитин — обзор литературы, редактирование статьи; Д.Н. Джатиева — анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; Н.А. Шведова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.S. Podkhvatilina performed sources review, data collection and analysis, manuscript writing and editing; I.G. Nikitin performed sources review, manuscript editing; D.N. Dzhatieva performed literature analysis, manuscript writing and editing; N.A. Shvedova performed literature search and analysis, manuscript writing. All authors confirm compliance with the international ICMJE criteria making significant contributions to the concept development, conduct of the study, and manuscript preparation. All authors reviewed and approved the final version before publication.

Funding source. No funding.

Competing interests. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to this research or the publication of this manuscript.

Statement of originality. The authors did not use any previously published data (text, illustrations, data) in this manuscript.

Data availability statement. Editorial data sharing policies do not apply as no new data were collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used in creating this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. EDN: TUONYE doi: 10.14341/osteo12930
2. Smit AE, Meijer OC, Winter EM. The multi-faceted nature of age-associated osteoporosis. *Bone Rep*. 2024;20:101750–101750. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101750
3. Gielen E, Dupont J, Dejaeger M, Laurent M. Sarcopenia, osteoporosis and frailty. *Metabolism*. 2023;145:155638–155638. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155638
4. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV, et al. The Triple Burden of Osteoporosis, Sarcopenia, and Aging in Geriatrics (review). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(3):225–239. doi: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age and Ageing*. 2018;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
6. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership

- Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age and ageing*. 2024;53(3). doi: 10.1093/ageing/afae052
7. Papadopoulou SK, Papadimitriou K, Voulgaridou G, et al. Exercise and Nutrition Impact on Osteoporosis and Sarcopenia — The Incidence of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(12):4499. doi: 10.3390/nu13124499
8. Kupisz-Urbanska M, Marciniowska-Suchowierska E. Malnutrition in Older Adults—Effect on Falls and Fractures: a Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(15):3123. doi: 10.3390/nu14153123
9. Shangguan X, Xiong J, Shi S, et al. Impact of the Malnutrition on Mortality in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study From NHANES 2005–2010. *Front Nutr*. 2022;9:868166. doi: 10.3389/fnut.2022.868166
10. Ji Y, Geng N, Niu Y, et al. Relationship between geriatric nutritional risk index and osteoporosis in type 2 diabetes in Northern China. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1). doi: 10.1186/s12902-022-01215-z
11. Chou YY, Lin CF, Lee YS, et al. The associations of osteoporosis and possible sarcopenia with disability, nutrition, and cognition

- in community-dwelling older adults. *BMC Geriatrics*. 2023;23(1). doi: 10.1186/s12877-023-04431-x
12. Rolland Y, Cesari M, Fielding RA, et al. Osteoporosis in Frail Older Adults: Recommendations for Research from the ICFSR Task Force 2020. *J Frailty Aging*. 2021;10(2):168–175. doi: 10.14283/jfa.2021.4
13. Okayama A, Nakayama N, Kashiwa K, et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Association with Quality of Life, Postural Stability, and Past Incidence of Falls in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. *Healthcare*. 2022;10(2):192. doi: 10.3390/healthcare10020192
14. Mornar M, Novak A, Bozic J, et al. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia: associations with bone microarchitecture and nutritional status. *Qual Life Res*. 2023;33(2):561–572. doi: 10.1007/s11136-023-03542-7
15. Safonova YA, Zotkin EG. Sarcopenia in older patients with osteoarthritis of large joints. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):154–159. EDN: MDKBBG doi: 10.14412/1995-4484-2019-154-159
16. Millrose M, Schmidt W, Krickl J, et al. Influence of Malnutrition on Outcome after Hip Fractures in Older Patients. *J Pers Med*. 2023;13(1):109. doi: 10.3390/jpm13010109
17. Han TS, Yeong K, Lisk R, et al. Prevalence and consequences of malnutrition and malnourishment in older individuals admitted to hospital with a hip fracture. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(4):645–652. doi: 10.1038/s41430-020-00774-5
18. Nagai T, Uei H, Nakanishi K. Association Among Geriatric Nutritional Risk Index and Functional Prognosis in Elderly Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Indian J Orthop*. 2021;56(2):338–344. doi: 10.1007/s43465-021-00478-3
19. Shapses SA, Riedt CS. Bone, Body Weight, and Weight Reduction: What Are the Concerns? *The J Nutr*. 2006;136(6):1453–1456. doi: 10.1093/jn/136.6.1453
20. Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, SØRensen OH. Bone Mineral Changes in Obese Women During a Moderate Weight Loss With and Without Calcium Supplementation. *J Bone Miner Res*. 2001;16(1):141–147. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.141
21. Calvez J, Poupin N, Chesneau C, et al. Protein intake, calcium balance and health consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2011;66(3):281–295. doi: 10.1038/ejcn.2011.196
22. Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: A hypothesis. *Calcif Tissue Int*. 1992;50(1):14–18. doi: 10.1007/bf00297291
23. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein Consumption and Bone Fractures in Women. *Am J Epidemiol*. 1996;143(5):472–479. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008767
24. Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, et al. The Impact of Dietary Protein on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):26–31. doi: 10.1210/jc.2004-0179
25. Koutsofta I, Mamais I, Chrysostomou S. The effect of protein diets in postmenopausal women with osteoporosis: Systematic review of randomized controlled trials. *J Women Aging*. 2018;31(2):117–139. doi: 10.1080/08952841.2018.1418822
26. Campbell WW, Tang M. Protein Intake, Weight Loss, and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65A(10):1115–1122. doi: 10.1093/gerona/glq083
27. Jesudason D, Nordin BC, Keogh J, Clifton P. Comparison of 2 weight-loss diets of different protein content on bone health: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(5):1343–1352. doi: 10.3945/ajcn.113.058586
28. Holm L, Olesen JL, Matsumoto K, et al. Protein-containing nutrient supplementation following strength training enhances the effect on muscle mass, strength, and bone formation in postmenopausal women. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):274–281. doi: 10.1152/jappphysiol.00935.2007
29. Zhu K, Meng X, Kerr DA, et al. The effects of a two-year randomized, controlled trial of whey protein supplementation on bone structure, IGF-1, and urinary calcium excretion in older postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2011;26(9):2298–2306. doi: 10.1002/jbmr.429
30. Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, et al. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: A randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1339–1348. doi: 10.1002/jbmr.318
31. Zittermann A, Schmidt A, Haardt J, et al. Protein intake and bone health: an umbrella review of systematic reviews for the evidence-based guideline of the German Nutrition Society. *Osteoporos Int*. 2023;34(8):1335–1353. doi: 10.1007/s00198-023-06709-7
32. Yu Y, Li X, Zheng M, et al. The potential benefits and mechanisms of protein nutritional intervention on bone health improvement. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;64(18):6380–6394. doi: 10.1080/10408398.2023.2168250
33. Zhang YW, Cao MM, Li YJ, et al. Dietary Protein Intake in Relation to the Risk of Osteoporosis in Middle-Aged and Older Individuals: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(3):252–258. doi: 10.1007/s12603-022-1748-1
34. Weaver AA, Tooze JA, Cauley JA, et al. Effect of Dietary Protein Intake on Bone Mineral Density and Fracture Incidence in Older Adults in the Health, Aging, and Body Composition Study. Melzer D, ed. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(12):2213–2222. doi: 10.1093/gerona/glab068
35. Tsagari A. Dietary protein intake and bone health. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020;05(01):1–5. doi: 10.22540/jfsf-05-001
36. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2020 update. *Endocrine Practice*. 2020;26 (Suppl. 1):1–46. doi: 10.4158/gl-2020-0524suppl
37. Gressies C, Gomes F, Schuetz P, et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid medical inpatients. *Clin Nutr*. 2023;42(9):1545–1568. doi: 10.1016/j.clnu.2023.06.023
38. Xu B, Guo ZL, Jiang B, et al. Factors affecting sarcopenia in older patients with chronic diseases. *Ann Palliat Med*. 2022;11(3):972–983. doi: 10.21037/apm-22-201
39. Tkacheva ON, Tutelyan VA, Shestopalov AE, et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. In: *Russian Journal of Geriatric Medicine*; 2021. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-15-34
40. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907–1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290
41. Córdova A, Caballero-García A, Noriega-Gonzalez DC, et al. Nitric-Oxide-Inducing Factors on Vitamin D Changes in Older People Susceptible to Suffer from Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):5938–5938. doi: 10.3390/ijerph19105938

42. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2479–2487. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7
43. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav E, John, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116(9):634–639. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029
44. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5
45. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
46. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The Vitamin D Dose Response in Obesity. *Endocr Pract*. 2014;20(12):1258–1264. doi: 10.4158/ep13518.or
47. Chaney A, Heckman MG, Diehl NN, et al. Effectiveness and outcomes of current practice in treating vitamin D deficiency in patients listed for liver transplantation. *Endocr pract*. 2015;21(7):761–769. doi: 10.4158/EP14416.OR
48. Farahati J, Nagarajah J, Gilman E, et al. Ethnicity, Clothing Style, and Body Mass Index are Significant Predictors of Vitamin D Insufficiency in Germany. *Endocr Pract*. 2015;21(2):122–127. doi: 10.4158/ep14320.or
49. Langsetmo L, Berger C, Kreiger N, et al. Calcium and Vitamin D Intake and Mortality: Results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):3010–3018. doi: 10.1210/jc.2013-1516
50. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The J Am Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181. doi: 10.7556/jaoa.2018.037
51. Workinger J, Robert D, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202
52. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668
53. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res*. 2009;22(4):235–246. doi: 10.1684/mrh.2009.0187
54. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, et al. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):6–11.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2017.05.026
55. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
56. van Dronkelaar C, Fultinger M, Hummel M, et al. Minerals and Sarcopenia in Older Adults: An Updated Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(8):1163–1172. doi: 10.1016/j.jamda.2023.05.017
57. Peng S, Zhang G, Wang D. Association of selenium intake with bone mineral density and osteoporosis: the national health and nutrition examination survey. *Front Endocrinol*. 2023;14:1251838. doi: 10.3389/fendo.2023.1251838
58. Grili PP, Vidigal CV, Cruz GF, et al. Dietary consumption of selenium inversely associated with osteoporosis in postmenopausal women. *Front Nutr*. 2022;9. doi: 10.3389/fnut.2022.997414
59. Luo Y, Xiang Y, Lu B, et al. Association between dietary selenium intake and the prevalence of osteoporosis and its role in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1). doi: 10.1186/s13018-023-04276-5
60. Rondanelli M, Peroni G, Gasparri C, et al. Una visión general sobre la correlación entre el zinc en la sangre, la ingesta de zinc, la suplementación de zinc y la densidad mineral ósea en los seres humanos. *Acta Ortop Mex*. 2021;35(2):142–152. doi: 10.35366/101857
61. Fang D, Jiang D, Shi G, Song Y. The association between dietary zinc intake and osteopenia, osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25(1). doi: 10.1186/s12891-024-07768-5
62. Ceylan MN, Akdas S, Yazihan N. Is Zinc an Important Trace Element on Bone-Related Diseases and Complications? A Meta-analysis and Systematic Review from Serum Level, Dietary Intake, and Supplementation Aspects. *Biol Trace Elem Res*. 2020;199(2):535–549. doi: 10.1007/s12011-020-02193-w
63. Nakano M, Nakamura Y, Miyazaki A, Takahashi J. Zinc Pharmacotherapy for Elderly Osteoporotic Patients with Zinc Deficiency in a Clinical Setting. *Nutrients*. 2021;13(6):1814. doi: 10.3390/nu13061814
64. Chen H, Zhang Z, Wang Y, et al. Iron status and sarcopenia-related traits: a bi-directional Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi: 10.1038/s41598-024-60059-w
65. Yang J, Li Q, Feng Y, Zeng Y. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6891. doi: 10.3390/ijms24086891
66. Galchenko A, Gapparova K, Sidorova E. The influence of vegetarian and vegan diets on the state of bone mineral density in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;63(7):1–17. doi: 10.1080/10408398.2021.1996330
67. Pawlak R. Vitamin B12 status is a risk factor for bone fractures among vegans. *Med Hypotheses*. 2021;153:110625. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110625
68. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):267–274. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013
69. Mokrysheva NG, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Insufficiency/deficiency of vitamin B12 in patients in the endocrinological practice. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):314–320. EDN: SPFJJQ doi: 10.14341/dm13181
70. Besora-Moreno M, Llauredó E, Valls RM, et al. Antioxidant-rich foods, antioxidant supplements, and sarcopenia in old-young adults ≥ 55 years old: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2308–2324. doi: 10.1016/j.clnu.2022.07.035
71. Midttun M, Overgaard K, Zerahn B, et al. Beneficial effects of exercise, testosterone, vitamin D, calcium and protein in older men — A randomized clinical trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(4):1451–1462. doi: 10.1002/jcsm.13498
72. Aleksey Danilkin, Olesya Bakumenko, Oliya Fazullina, Smirnov S. Development of the Enteral Mixtures Composition for the Protein-Energy Deficiency Correction. *Food Industry*. 2023;8(4):25–35. EDN: HVBYBJ doi: 10.29141/2500-1922-2023-8-4-3

- 73.** Zeraatkar D, Petrisor B. Cochrane in CORR®. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(3):491–493. doi: 10.1097/corr.0000000000000658
- 74.** Hill TR, Verlaan S, Biesheuvel E, et al. A Vitamin D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The PROVIDE Study. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(4):383–391. doi: 10.1007/s00223-019-00581-6

- 75.** Bauer JM, Mikušová L, Verlaan S, et al. Safety and tolerability of 6-month supplementation with a vitamin D, calcium and leucine-enriched whey protein medical nutrition drink in sarcopenic older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1501–1514. doi: 10.1007/s40520-020-01519-x
- 76.** Cederholm T, Hedström M. Nutritional treatment of bone fracture. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(4):377–381. doi: 10.1097/01.mco.0000172576.48772.a8

ОБ АВТОРАХ

*** Подхвятилина Анастасия Сергеевна;**

адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3;
ORCID: 0000-0001-5050-6390;
eLibrary SPIN: 2818-8561;
e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Джatieва Диана Николаевна;

ORCID: 0009-0001-7324-8109;
e-mail: doc.endo.dzhatieva@gmail.com

Шведова Наталия Александровна;

ORCID: 0009-0003-6326-5807;
e-mail: sova.bela@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Anastasiya S. Podkhvatilina, MD;**

address: 3 Ivankovskoe highway, Moscow, Russia, 125367;
ORCID: 0000-0001-5050-6390;
eLibrary SPIN: 2818-8561;
e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Diana N. Dzhatieva;

ORCID: 0009-0001-7324-8109;
e-mail: doc.endo.dzhatieva@gmail.com

Nataly A. Shvedova;

ORCID: 0009-0003-6326-5807;
e-mail: sova.bela@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr641834>

Эффективность специализированных питательных смесей повышенной вязкости в восстановлении функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде ишемического инсульта

В.И. Ершов

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нейрогенная дисфагия — часто встречающееся нарушение процесса глотания, особенно актуальное среди пациентов, перенёвших ишемический инсульт (ИИ). Это состояние значительно повышает риск развития аспирационной пневмонии, а также увеличивает риски белково-энергетической недостаточности и обезвоживания. Разглатывание пациентов через восстановление навыка глотания — один из основных методов лечения пациентов с нейрогенной дисфагией.

Цель. Оценить эффективность специализированных питательных смесей различной вязкости в восстановлении функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде ИИ в составе комбинированной терапии.

Методы. В исследование включены 65 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, страдающих дисфагией. Пациенты случайным образом распределены на две группы: основную и контрольную. Основная группа получала специализированные питательные смеси Fresenius Kabi различной вязкости, а группа контроля — традиционное питание. Тяжесть нарушения глотания и её динамика оценивалась с помощью шкал PAS (Penetration–Aspiration Scale) и FEDSS (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale).

Результаты. При использовании методики разглатывания у пациентов с ИИ и дисфагией с 5-х суток в основной группе наблюдалась лучшая динамика восстановления глотания по шкале PAS в сравнении с группой контроля, а на 10-е сутки различия были достоверными ($p=0,002$). Аналогичную тенденцию прослеживали при изучении динамики глотания при оценке по шкале FEDSS. На 10-е сутки ИИ в сравнении с группой контроля также были получены достоверно лучшие показатели динамики дисфагии ($p=0,002$). Результаты исследования 65 пациентов с острым ИИ и дисфагией показали, что использование специализированных питательных смесей ускоряет восстановление функции глотания по сравнению с традиционным питанием. Значительное улучшение отмечалось уже на 5-й день лечения у пациентов, получавших питательные смеси повышенной вязкости Fresenius Kabi. В ходе исследования не отмечено случаев аспирационной пневмонии и прогрессии белково-энергетической недостаточности.

Заключение. Применение специализированных питательных смесей различной вязкости в остром периоде ИИ в составе комбинированной терапии значительно ускоряет процесс восстановления функции глотания, этот подход более эффективен по сравнению с традиционным.

Ключевые слова: дисфагия; инсульт; восстановление глотания; аспирация; питательные смеси повышенной вязкости; белковый модуль; Фрезубин Протеин.

Как цитировать:

Ершов В.И. Эффективность специализированных питательных смесей повышенной вязкости в восстановлении функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде ишемического инсульта // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 71–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr641834>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr641834>

The effectiveness of specialized high-viscosity nutritional formulas in restoring swallowing function in patients with dysphagia at the acute phase of ischemic stroke

Vadim I. Ershov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Neurogenic dysphagia is a common swallowing impairment, particularly prevalent among patients who have suffered an ischemic stroke. This condition significantly increases the risk of aspiration pneumonia and heightens risks associated with protein-energy malnutrition and dehydration. Swallowing retraining through targeted therapeutic interventions is one of the primary approaches in managing patients with neurogenic dysphagia.

AIM: To evaluate the effectiveness of specialized nutritional formulas of varying viscosity in restoring swallowing function in patients with dysphagia at the acute phase of ischemic stroke as part of combined therapy.

METHODS: The study enrolled 65 patients with acute cerebrovascular accident complicated by dysphagia. Patients were randomly assigned into two groups: experimental and control. The experimental group received specialized nutritional formulas of varying viscosity by Fresenius Kabi, whereas the control group received traditional nutrition. The severity of swallowing disorders and their progression were evaluated using the Penetration–Aspiration Scale (PAS) and the Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS).

RESULTS: Implementation of swallowing retraining in patients with ischemic stroke and dysphagia starting from Day 5 demonstrated superior recovery of swallowing function according to the PAS compared to the control group, with statistically significant differences by Day 10 ($p=0.002$). A similar trend was observed when evaluating swallowing using the FEDSS. On Day 10, the experimental group after ischemic stroke exhibited significantly improved dysphagia scores compared to the control group ($p=0.002$). Data from all 65 patients with acute ischemic stroke complicated by dysphagia indicated that specialized nutritional formulas accelerate the restoration of swallowing function compared with traditional nutrition. Marked improvement was noted as early as on Day 5 of treatment among patients receiving Fresenius Kabi high-viscosity formulas. No cases of aspiration pneumonia or progression of protein-energy malnutrition were recorded during the study.

CONCLUSION: Specialized nutritional formulas of varying viscosity as part of combined therapy significantly accelerate the recovery of swallowing function in patients with acute ischemic stroke, proving to be more effective than traditional nutritional approaches.

Keywords: dysphagia; stroke; restoration of swallowing; aspiration; high-viscosity nutritional formulas; dietary proteins; Fresubin Protein.

To cite this article:

Ershov VI. The effectiveness of specialized high-viscosity nutritional formulas in restoring swallowing function in patients with dysphagia at the acute phase of ischemic stroke. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):71–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr641834>

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема нейрогенной дисфагии у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) актуальна в связи с её значительной распространённостью и серьёзными последствиями. Дисфагия, то есть нарушение глотательной функции, нередко наблюдается у пациентов после инсульта, особенно при псевдобульбарных и бульбарных расстройствах. По статистике до 50% пациентов с инсультом сталкиваются с нарушениями глотания, что требует своевременной реабилитации и профилактики осложнений.

Помимо физиологических нарушений дисфагия приводит к социальным и экономическим последствиям. Пациенты испытывают значительные ограничения в повседневной жизни, что снижает их качество жизни и может приводить к социальной изоляции. Экономический аспект проблемы также значителен, так как пациенты с тяжёлыми формами дисфагии требуют дорогостоящего лечения, длительного пребывания в стационаре и постоянного ухода.

При использовании шкал PAS и FEDSS для оценки клинических результатов обнаружено, что лучшее восстановление функции глотания достигается посредством тренировок с применением смесей разной вязкости. Более плотные смеси и твёрдая пища интенсивнее стимулируют рецепторный аппарат глотки, что способствует активному восстановлению динамического стереотипа глотания. Переход с густых смесей на более жидкие облегчает восстановление навыка глотания жидкой пищи.

В большинстве случаев, особенно при псевдобульбарных нарушениях, для выраженного клинического эффекта достаточно 10 дней тренировок. При тяжёлых бульбарных расстройствах тренировки можно продлить до 2 нед и более. Данные исследований подтверждают эффективность тренировок под эндоскопическим или видеофлюороскопическим контролем для восстановления глотания у пациентов с ИИ, что согласуется с литературными данными [1–10]. При этом негативное влияние дисфагии на лечение и реабилитацию пациентов [11–17] требует применения подобных методик в острый и критический периоды ИИ, особенно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Использование тренировочного метода реабилитации с подбором смесей разной вязкости у пациентов с нейрогенной дисфагией при ИИ позволяет достичь значительного улучшения функции глотания, особенно у пациентов с псевдобульбарным синдромом [18–20]. Однако интубация трахеи и проведение респираторной поддержки усиливают дисфагию и могут снижать восстановительный потенциал: происходит наложение постэкстубационной дисфагии на дисфагию нейрогенную. Этот фактор следует учитывать, так как в такой группе пациентов часто отмечается более тяжёлое течение инсульта.

Пациентов, прошедших разглатывание и перешедших на самостоятельное питание, целесообразно вести с дополнительным питанием и с использованием белкового модуля, такого как Фрезубин

Протеин, — концентрированного источника белка на основе молочной сыворотки с высоким содержанием незаменимых аминокислот [16, 19, 20]. Применение белкового модуля позволяет обеспечить высокие потребности в белке у пациентов в период реабилитации после критического состояния и в послеоперационном периоде, а также улучшить результаты лечения [16, 19, 20].

Цель исследования — оценить эффективность специализированных питательных смесей различной вязкости в восстановлении функции глотания у пациентов с дисфагией в остром периоде ИИ в составе комбинированной терапии.

МЕТОДЫ

Пациенты случайным образом распределены на две группы: основную (ОГ) и контрольную (ГК). ОГ получала специализированные питательные смеси Fresenius Kabi различной вязкости, а ГК — традиционное питание. Тяжесть нарушений глотания и её динамика оценивалась с помощью шкал PAS (Penetration–Aspiration Scale) и FEDSS (Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова, г. Оренбург.

Математическое моделирование и обработку данных производили в программе STATISTICA–10.0 (StatSoft, США), а также StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей [Q1; Q3], качественные — в виде абсолютного количества (n) и процентов (%). Достоверность различия количественных показателей оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, качественных показателей — критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве значимого принят уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 65 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), возраст которых варьировал от 45 до 80 лет. Пациенты случайным образом распределены на две группы: ОГ и ГК.

ОГ состояла из 30 пациентов с дисфагией, связанной с бульбарным и псевдобульбарным синдромами, ГК включала 35 пациентов с аналогичной патологией. Для восстановления функции глотания в ОГ применяли специальные смеси с различной вязкостью Fresenius Kabi с целью разглатывания, формирования утраченного навыка и обеспечения потребностей в белке и энергии. В ГК вошли пациенты, получавшие пищу разной консистенции без применения специализированных смесей. Разделение на группы никак не повлияло на объём и качество оказанной медицинской помощи, в обеих группах проводились занятия с логопедом.

Использованы смеси различных консистенций: густой заварной крем (самая густая из всех), натуральный йогурт, две консистенции в виде сиропа — степень 1 и степень 2 (из перечисленных самые жидкие смеси). В ОГ разглатывание проводили 2 раза в сутки с использованием смеси подходящей вязкости для данного пациента. При отсутствии признаков аспирации переходили на смеси с меньшей вязкостью (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальная схема разглатывания с использованием смесей различной вязкости.

Fig. 1. Schematic diagram of swallowing retraining with nutritional formulas of varying viscosity.

Основные результаты исследования

В первый день тяжесть нарушений глотания по шкале PAS была сопоставима в обеих группах (ОГ — $5,97 \pm 0,3$, ГК — $6,03 \pm 0,98$). До 5-го дня различия были незначительными, но с 5-го дня в ОГ наблюдалась более выраженная динамика восстановления глотания. На 5-й день в ОГ тяжесть составила $4,50 \pm 0,73$, в ГК — $4,86 \pm 0,81$, а на 10-й день — $2,73 \pm 0,58$ и $3,17 \pm 0,51$ соответственно. Различия по шкале PAS статистически значимые ($p=0,002$) (рис. 2). Следует отметить, что пациенты, находившиеся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), изначально имели более тяжёлые нарушения глотания в сравнении с пациентами на самостоятельном дыхании.

Аналогичные тенденции выявлены при сравнении динамики восстановления глотания в ОГ и КГ

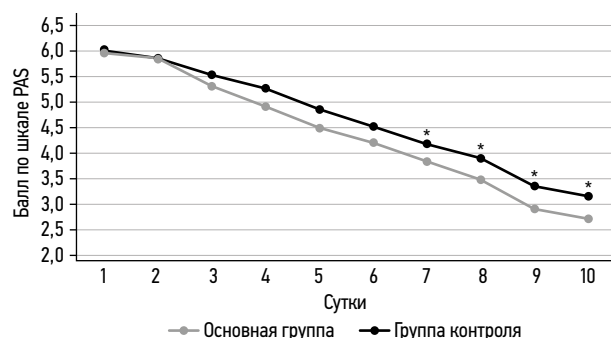


Рис. 2. Сравнительная динамика восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и дисфагией по шкале PAS.

Fig. 2. Comparative dynamics of restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and dysphagia according to the PASS scale.

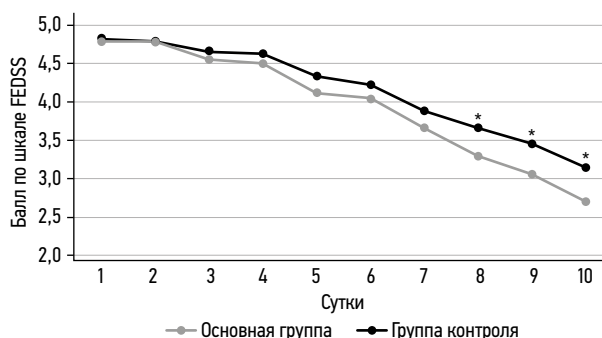


Рис. 3. Сравнительная динамика восстановления функции глотания у пациентов с ишемическим инсультом и дисфагией по шкале FEDSS.

Fig. 3. Comparative dynamics of restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and dysphagia according to the FEDSS scale.

при мониторинге по шкале FEDSS. Так, на 1-й день тяжесть дисфагии была сопоставима (ОГ — $4,80 \pm 0,41$, ГК — $4,82 \pm 0,38$), но на 10-й день в ОГ она составила $2,70 \pm 0,46$, а в ГК — $3,14 \pm 0,60$, а различия стали статистически значимыми ($p=0,002$) (рис. 3). Важно, что различия для обеих групп становятся статистически значимыми с 8-го дня, а у пациентов, находившихся на ИВЛ, восстановление шло медленнее.

У пациентов с псевдобульбарным синдромом на 1-й день степень выраженности дисфагии в ОГ составляла $6,20 \pm 0,83$, в ГК — $6,08 \pm 1,07$. К 10-му дню показатели дисфагии в ОГ снизились до $2,55 \pm 0,51$, тогда как в ГК — до $3,16 \pm 0,55$ ($p=0,0004$). Достоверные статистические различия между группами начали проявляться с 7-го дня лечения. Динамика восстановления функции глотания по шкалам PAS и FEDSS более выражена у пациентов в ОГ с псевдобульбарным синдромом с 7-го до 10-го дня ($p < 0,001$). В то же время у пациентов с бульбарным синдромом различий в показателях между группами не отмечалось, случаи аспирации и пневмонии не регистрировались.

Восстановление функции глотания было замедленным у пациентов с бульбарным синдромом и тех, кто находился на ИВЛ. К 10-му дню половина пациентов с бульбарным синдромом в ГК продолжали находиться на зондовом питании.

Среди пациентов с псевдобульбарным синдромом 4 (16%) человека в ГК не завершили все этапы восстановления функции глотания; в ОГ таких пациентов было 2 (10%). К 10-му дню все они оставались на зондовом питании. К моменту выписки 2 (8%) пациента из ГК продолжали получать питание через зонд; оба имели бульбарные нарушения. В ОГ подобных пациентов к моменту выписки не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что использование специализированных питательных смесей различной вязкости

способствовало более быстрому восстановлению функции глотания у пациентов с дисфагией после ИИ. С 5-го дня реабилитации в ОГ, получавшей смеси разной вязкости, наблюдалась значительная положительная динамика по шкалам PAS и FEDSS по сравнению с ГК, где пациенты получали обычное питание. К 10-му дню у пациентов с псевдобульбарным синдромом в ОГ отмечены более низкие показатели выраженности дисфагии, а у некоторых пациентов с бульбарным синдромом и на ИВЛ восстановление шло медленнее.

Одна из особенностей тяжёлых острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе и ишемического типа, — продлённая ИВЛ. В связи с этим для пациентов нейрореанимационного профиля крайне актуальна проблема постэкстубационной дисфагии (ПЭД), возникающая вследствие трахеопищеводного разобщения у пациентов на ИВЛ [17]. По разным данным частота встречаемости ПЭД варьирует от 3 до 62% [17]. Таким образом, использование специализированных питательных смесей повышенной вязкости у пациентов с ПЭД может быть рекомендовано к применению в отделениях реанимации и интенсивной терапии в целях повышения безопасности акта глотания [17].

Ключевое отличие данного исследования от ранее опубликованных работ, посвящённых проблеме восстановления функции глотания у пациентов с дисфагией различной этиологии, — публикация анализа посуточной динамики соматического и неврологического статуса пациентов с дисфагией и их корреляции с восстановлением функции глотания. Основные этапы терапии дисфагии, развившейся вследствие ИИ, базируются на принципах ЗС-стратегии старта нутритивной поддержки у пациентов в критическом состоянии (своевременность, ступенчатость, специализированность) [16, 17]. Своевременность подразумевает раннее начало нутритивной поддержки при критическом состоянии. Ступенчатость заключается в соблюдении алгоритма постепенного набора белка и энергии во избежание перекрамливания пациента в первые сутки пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Специализированность предполагает использование гипернтрогенных смесей с умеренной калорийностью, которые специально разработаны для пациентов в критических состояниях.

Таким образом, исследование базируется на принципах доказательной медицины и подтверждает основные выводы ранее опубликованных работ по проблеме дисфагии [16–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование специализированных питательных смесей у пациентов с дисфагией в остром периоде ИИ в составе комбинированной терапии способствует ускоренному восстановлению функции глотания и улучшению клинического прогноза, превосходя традиционные методы

питания по эффективности. Стоит отметить, что в ходе исследования у пациентов не наблюдалось аспирационной пневмонии, а также отсутствовала прогрессия белково-энергетической недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. В.И. Ершов — организация, формирование концепции, написание статьи, подбор литературных источников. Автор одобрил версию для публикации, а также согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова, г. Оренбург, протокол № 3 от 03.10.2018 г.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения.

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. V.I. Ershov was responsible for study organization, conceptualization, article writing, and sources review. The author has approved the final version for publication and took responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues related to accuracy and integrity of any of its part.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Orenburg (protocol No. 3, dated October 3, 2018).

Funding source. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests.

Statement of originality. Previously published data were not used in creating this article.

Data availability statement. All data obtained in this study are presented in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used in creating this article.

Provenance and peer-review. This article was submitted unsolicited and underwent standard peer review procedures, involving two external reviewers, an editorial board member, and the scientific editor of the journal.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Belkin AA, Ershov VI, Ivanova GE. Violation of swallowing in emergency conditions — postextubation dysphagia. *Anesthesiology and intensive care*. 2018;4:76–82. EDN: YTNPVZ doi: 10.17116/anaesthesiology201804176
2. Ershov VI, Belkin AA, Karpets AV, et al. The effectiveness of the training method of rehabilitation using special nutritional mixtures in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia as part of combination therapy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;2:65–70. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-65-70
3. Ershov VI, Zdvizhkova SV, Gonchar-Zaikin AP, et al. The treatment efficacy of disturbed swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenous dysphagia in the intensive care unit. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):35–40. doi: 10.17116/jnevro201911907135
4. Ershov VI, Borzdyko AA, Silkin VV. The treatment efficacy of disturbed swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia. *Russian Neurological Journal*. 2021;26(3):51–57. EDN: UNFDNR doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-3-51-57
5. Borzdyko AA, Ershov VI, Umalatova NV, et al. Prediction of the restoration of swallowing function in patients with ischemic stroke and neurogenic dysphagia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2023;3:54–59. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-54-59
6. Kobrina LM, Loseva SM, Litvinenko IV. *Rehabilitation work to overcome speech and intellectual disabilities in patients with traumatic brain injury*. St. Petersburg: A.S. Pushkin Leningrad State University; 2024.
7. Borzdyko AA. Neurogenic dysphagia in the acute period of ischemic stroke. *Information Archive*. 2021;15(2):29–33.
8. Zaitsevskaya SA, Lukmanov RH, Berdnikov ES, Suponeva NA. Dysphagia in neurological disorders. *Annals of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;18(2):52–61. EDN: HBRDFE doi: 10.17816/ACEN.974
9. Borzdyko AA. Dysphagia in the acute period of ischemic stroke. *Almanakh molodoi nauki*. 2022;2(45):4–5. (In Russ.) EDN: JRKLOO
10. Ivanova NE, Efimova MU, Gavrik MM. Pathogenetic aspects of post-stroke dysphagia (literature review). *Russian Neurosurgical Journal*. 2020;12(2):53–57. EDN: YBKFAJ
11. Khatkova SE, Pogoreltseva OA. Algorithms for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and dysphagia in patients after stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4–2):100–107. EDN: FQFKND doi: 10.17116/jnevro2024124042100
12. Gavrik MM, Ivanova NE, Makarov AO, Efimova MU. Dysphagia in elderly patients who have suffered repeated cerebrovascular accident. *The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2021;13(S1):36–37. EDN: IJPEJX doi: 10.1016/j.otc.2018.03.006
13. Tynterova AM, Perepelitsa SA, Skalin YuE, et al. Diagnostics of psychoemotional and cognitive disorders in the acute period of ischemic stroke. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):270–280. EDN: PVULNQ doi: 10.36425/rehab77964
14. Park JS, Oh DH, Hwang NK, Lee JHJ. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing on post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2016;43(6):426–434. doi: 10.1111/joor.12390
15. Huh JW, Park E, Min YS, et al. Optimal placement of electrodes for treatment of post-stroke dysphagia by neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing. *Singapore Med J*. 2020;61(9):487–491. doi: 10.11622/smedj.2019135
16. Ershov VI, Novikova TV. Three main components of initial enteral support for neurological patients in critical illness. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;6:84–90. EDN: FEUHSJ doi: 10.17116/anaesthesiology202306184
17. Pasechnik IN, Sirota AE, Novikova TV. Postextubation dysphagia, or icu-acquired swallowing dysfunction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;6:115–121. EDN: QPSDHQ doi: 10.17116/anaesthesiology202206115
18. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
19. van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*. 2019;23(1):368. doi: 10.1186/s13054-019-2657-5
20. Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: A retrospective cohort study. *Critical Care*. 2016;2016:20367. doi: 10.1186/s13054-016-1538-4

ОБ АВТОРЕ

Ершов Вадим Иванович, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 460532, с. 9 января, ул. Оруджева, 3;
ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Vadim I. Ershov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 3 Orujeva st, vil. 9 January, Russia, 460532;
ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643064>

Предикторное значение гипернатриемии в острейшем периоде ишемического инсульта различных патогенетических подтипов

А.Н. Чирков^{1, 2}, В.И. Ершов^{1, 3}, Ю.И. Куракина¹, А.С. Добрынин^{1, 2}, К.Ю. Крылов^{4, 5}¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия;² Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова, Оренбург, Россия;³ Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрореаниматологии и нейрохирургии, Оренбург, Россия;⁴ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Острое нарушение мозгового кровообращения — одна из главных проблем современной медицины. Наиболее часто встречающийся тип этого нарушения — ишемический инсульт (ИИ). Изучение особенностей течения ИИ в первые пять дней с момента начала заболевания поможет подобрать оптимальную терапию и предсказать исход болезни.

Цель. Оценка прогностической ценности водно-электролитных нарушений в острейшем периоде кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ИИ для течения и исходов заболевания.

Методы. В обсервационное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование включены 96 пациентов в острейшем периоде тяжёлого ИИ кардиоэмболического и атеротромботического патогенетических подтипов в возрасте от 30 до 80 лет. В целях определения прогностической значимости уровня натрия плазмы крови на исход заболевания выполнен ROC-анализ.

Результаты. У 89 пациентов из 96 диагностирован ИИ в каротидных бассейнах, у 7 в вертебрально-базилярном бассейне. Атеротромботический подтип преимущественно определялся при локализации ИИ в вертебрально-базилярном бассейне, а кардиоэмболический — в каротидном бассейне. Результаты исследования показывают, что наибольшая летальность регистрируется при гиперосмолярном гипернатриемическом синдроме. ROC-анализ показал хорошую прогностическую значимость уровня натрия плазмы крови в острейшем периоде заболевания для определения летальности. Такой вывод был справедлив как для кардиоэмболического, так и для атеротромботического подтипов ИИ, а также для выборки в целом.

Заключение. Гипернатриемический гиперосмолярный синдром, развившийся в острейшем периоде ИИ, является самостоятельным предиктором летального исхода. Доказана высокая прогностическая ценность уровня натрия плазмы в острейшем периоде ИИ различных патогенетических подтипов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; водно-электролитные нарушения; гипернатриемия; факторы прогноза.

Как цитировать:

Чирков А.Н., Ершов В.И., Куракина Ю.И., Добрынин А.С., Крылов К.Ю. Предикторное значение гипернатриемии в острейшем периоде ишемического инсульта различных патогенетических подтипов // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 77–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643064>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643064>

Predictive value of hypernatremia in the hyperacute period of ischemic stroke of different pathogenetic subtypes

Aleksandr N. Chirkov^{1,2}, Vadim I. Ershov^{1,3}, Yulia I. Kurakina¹, Aleksey S. Dobrynin^{1,2}, Kirill Yu. Krylov^{4,5}

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

² Voynov Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia;

³ University Scientific and Clinical Center of Neurology, Neuro-Intensive Care and Neurosurgery, Orenburg, Russia;

⁴ Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute cerebrovascular accident remains a major challenge in modern medicine, with ischemic stroke being the most common subtype. Studying ischemic stroke characteristics within the first five days after onset may help optimize therapy and predict outcomes.

AIM: To evaluate the prognostic significance of water-electrolyte imbalance in the hyperacute period of cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke subtypes regarding disease progression and outcomes.

METHODS: This observational, single-center, prospective, randomized, single-arm study included 96 patients aged 30–80 years during the hyperacute period of severe ischemic stroke of cardioembolic and atherothrombotic subtypes. ROC analysis was conducted to determine the prognostic value of plasma sodium levels for disease outcomes.

RESULTS: Ischemic stroke occurred in the carotid basin in 89 of 96 patients and in the vertebrobasilar basin in 7 of 96 patients, respectively. The atherothrombotic subtype was predominantly associated with vertebrobasilar basin lesions, whereas the cardioembolic subtype was primarily associated with carotid basin lesions. The highest mortality was observed in patients with hyperosmolar hypernatremic syndrome. ROC analysis demonstrated strong prognostic significance of plasma sodium levels in the hyperacute period for predicting mortality, valid across both cardioembolic and atherothrombotic ischemic stroke subtypes as well as for the entire cohort.

CONCLUSION: Developed in the hyperacute phase of ischemic stroke, hyperosmolar hypernatremic syndrome is an independent predictor of fatal outcomes. High prognostic value of plasma sodium levels was confirmed during the hyperacute period across different pathogenetic subtypes of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; water-electrolyte imbalance; hypernatremia; prognostic factors.

To cite this article:

Chirkov AN, Ershov VI, Kurakina Yul, Dobrynin AS, Krylov KYu. Predictive value of hypernatremia in the hyperacute period of ischemic stroke of different pathogenetic subtypes. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):77–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr643064>

ОБОСНОВАНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остаётся одной из существенных проблем современного здравоохранения, занимая второе место в структуре общей смертности населения России и являясь ведущей причиной стойкой утраты трудоспособности [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в профилактике, ранней диагностики и лечении ОНМК, многие аспекты, связанные с данным заболеванием, остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения [3, 4].

Наиболее часто встречающимся типом ОНМК является ишемический инсульт (ИИ) [5]. В течении ИИ выделяют 4 периода: острейший, острый, ранний восстановительный и поздний восстановительный, из которых именно острейший период характеризуется наиболее тяжёлым течением и высокой летальностью [6]. Изучение закономерностей течения ИИ в первые пять суток заболевания позволит оптимально подобрать дальнейшую терапевтическую тактику и спрогнозировать исход заболевания [7].

В настоящее время накоплен большой объём клинических данных, касающихся патогенеза, распространённости и особенностей различных подтипов ИИ.

На основе этих данных сформулирована концепция гетерогенности ИИ. Она позволяет выделить следующие подтипы: атеротромботический (АТ), кардиоэмболический (КЭ), лакунарный, гемодинамический, микроциркуляторный [8–10].

При тяжёлом ИИ в числе многих клинических аспектов, определяющих особенности течения и исходы, особое значение имеют нарушения водно-электролитного баланса [11, 12]. При этом могут развиваться как гипонатриемические, так и гиперосмолярные гипернатриемические состояния [13]. Последние, являясь, по сути, проявлением симптомов выпадения функций, ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. К числу гипернатриемических синдромов при тяжёлом ИИ относится синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) и центральный сольтеряющий синдром. Для этих состояний характерно формирование осмотического градиента, приводящего к усилению эффекта отёка мозга. Гипернатриемическое гиперосмолярное состояние представлено несахарным диабетом.

Прогнозирование различных аспектов ИИ — естественное продолжение диагностики и оценки состояния больного, направленное на изучение особенностей течения заболевания, а также определение его вероятного исхода. Изучение предикторных аспектов водно-электролитных нарушений для исходов ИИ крайне важно для поддержки принятия решений при лечении пациентов с данным заболеванием.

Цель исследования — оценка прогностической ценности водно-электролитных нарушений в острейшем периоде КЭ- и АТ-подтипов ИИ для течения и исходов заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены 96 пациентов, госпитализированных в Оренбургскую областную клиническую больницу им. В.И. Войнова и Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова в течение суток от начала заболевания.

Критерии включения: острейший период тяжёлого ИИ патогенетических подтипов КЭ и АТ; возраст от 30 до 80 лет; период стационарного лечения — 2016–2017 гг.

Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины и подтверждали при помощи компьютерной томографии. Для определения патогенетического подтипа ИИ применяли критерии Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (SSS-TOAST) [14]. Тяжесть неврологического дефицита устанавливали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [15].

Критерий не включения — диагностирование состояний, характеризующихся изменением осмолярности плазмы неэлектролитной природы.

Пациентов включали в исследование в течение всего периода их нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Условия проведения

Обследование и лечение пациентов с ИИ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями, порядками и стандартами оказания медицинской помощи.

Продолжительность исследования

Контрольными точками для оценки ключевых показателей состояния пациентов по шкалам клинического состояния и измерения концентрации натрия в плазме крови являлись 1 и 5-е сутки госпитализации.

Исследование проведено в 2016–2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Лечение пациентов с ИИ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Дополнительного вмешательства в лечение и диагностику пациентов, связанного с проводимым исследованием, не осуществлялось.

С целью определения вида и выраженности водно-электролитных расстройств у пациентов в исследуемой группе измеряли центральное венозное давление, проводили осмометрию плазмы крови и мочи, устанавливали уровень натрия плазмы крови и мочи, калия плазмы крови, содержания кислорода и углекислого газа, а также концентрации водородных ионов в плазме артериальной крови.

На 1, 3, 5-е сутки от начала заболевания оценивали изменения по шкале NIHSS, концентрацию натрия в плазме крови. Осмолярность плазмы крови менее 275,0 мосмоль/л определяли как гипоосмолярное состояние, выше 295,0 мосмоль/л — как гиперосмолярное. Снижение концентрации натрия в плазме крови менее 135,0 ммоль/л расценивали как гипонатриемическое состояние, повышение более 145,0 ммоль/л — как гипернатриемическое.

Использовано следующее медицинское оборудование: спиральный компьютерный томограф Toshiba Aquilion64 (Япония), автоматический анализатор электролитов и газов крови EasyStat (Medica Corporation, США), биохимический автоматический анализатор Random Access A-25 (BioSystems SA, Испания); автоматический коагулометр Sysmex 460 (Япония), гематологический анализатор KX-21N (Sysmex Corporation, Япония), осмометр криоскопический медицинский ОСКР-1М (Россия).

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования была летальность в период до 28-х суток от начала заболевания и ее взаимосвязь с видом и выраженностью водно-электролитных расстройств.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета №2 от 20 января 2016 г.

Статистический анализ

Расчет размера выборки участников для получения репрезентативных результатов по отношению к генеральной совокупности не проводили.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Математическое моделирование и обработку полученных данных производили в программе STATISTICA-10.0 (StatSoft, США), а также с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей [Q1; Q3], качественные — в виде абсолютного количества (n) и процентов (%). Значимость различия количественных показателей оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей — критерия χ^2 Пирсона. В качестве значимого принят уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 96 пациентов в острейшем периоде ИИ за период 2016–2017 гг. в острейшем периоде тяжёлого ИИ патогенетических подтипов КЭ и АТ в возрасте от 30 до 80 лет. У 89 (92,7%) пациентов диагностирован ИИ в каротидных бассейнах, у 7 (7,29%) в вертебрально-базиллярном бассейне.

При КЭ-подтипе летальный исход зарегистрирован у 15 (38,46%) пациентов из 39 случаев ИИ КЭ-подтипа, включённых в исследование. При АТ-подтипе летальные исходы зарегистрированы у 20 (35,08%) пациентов из 57 пациентов с АТ, включённых в выборку. Летальные исходы для всей выборки зарегистрированы у 35 (36,5%) пациентов.

В первые сутки ИИ неврологический дефицит по шкале NIHSS был более выражен при КЭ-подтипе (средний балл по шкале NIHSS 17,71 балла), чем при АТ (средний балл по шкале NIHSS 14,63 балла). На 5-е сутки разница среднего балла по шкале NIHSS уменьшилась и составила 18,58 балла для КЭ-подтипа и 18,14 балла для АТ-подтипа.

Гипоосмолярный синдром определён у 12 (12,5%) пациентов, изоосмолярный у 58 (60,4%), гиперосмолярный у 26 (27,1%). У большинства пациентов с гиперосмолярным синдромом диагностирована гиповолемия разной степени выраженности, что соответствует картине проявлений синдрома несахарного диабета (табл. 1).

При анализе данных получены следующие результаты. Гипоосмолярный синдром чаще возникал при поражении левой средней мозговой артерии — 7 (58,3%) пациентов, а также в случаях АТ-подтипа — 9 (75%) пациентов. В данной выборке пациентов не зафиксировано не одного случая поражения в вертебро-базиллярном бассейне.

Гиперосмолярный синдром наблюдали в равной степени как при поражениях левой средней мозговой артерии — 11 (42,3%) пациентов, так и при поражениях правой мозговой артерии — 12 (46,1%) пациентов. Гиперосмолярный синдром чаще диагностировали у пациентов с АТ-подтипом — 16 (61,6%) пациентов.

При оценке риска летального исхода по шкале APACHE II отмечали равные значения при изоосмолярных (средний балл 14,4) и при гипоосмолярных состояниях (средний балл 14,9), тогда как при гиперосмолярных состояниях риск летального исхода был выше (средний балл 17,4). При этом отмечали нарастание гипернатриемии с 1-х по 5-е сутки заболевания.

Летальность в группах пациентов с гипо-, изо- и гиперосмолярными состояниями представлена на рис. 1. Наибольшей летальностью отличался гиперосмолярный синдром. Из 26 пациентов с гиперосмолярным синдромом у 18 (69,2%) пациентов зарегистрирован летальный исход.

При оценке прогностической значимости концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях для исхода АТ-подтипа ИИ с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с водно-электролитными нарушениями по клинко-неврологическим параметрам
Table 1. Clinical and neurological characteristics of patients with water-electrolyte imbalance

	Гиперосмолярный синдром, n (%)	Изоосмолярный синдром, n (%)	Гипоосмолярный синдром, n (%)	Всего, n (%)
Всего пациентов	26 (100%)	58 (100%)	12 (100%)	96 (100%)
Мужчины	9 (34,6%)	24 (41,4%)	7 (58,3%)	40 (41,7%)
Женщины	17 (65,4%)	34 (58,6%)	5 (41,7%)	56 (58,3%)
Правая средняя мозговая артерия	12 (46,2%)	18 (31,0%)	5 (41,7%)	35 (36,5%)
Левая средняя мозговая артерия	11 (42,30%)	36 (62,0%)	7 (58,3%)	54 (56,2%)
Вертебрально-базилярный бассейн	3 (11,5%)	4 (6,9%)	0 (0%)	7 (7,3%)
Атеротромботический подтип	16 (61,6%)	32 (55,2%)	9 (75%)	57 (59,4%)
Кардиоэмболический подтип	10 (38,46%)	26 (44,8%)	3 (25%)	39 (40,6%)
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	73,7 [72,6; 78,8]	69,6 [63,00; 77,00]	68,6 [62,3; 74,9]	
Средний балл по APACHE, баллы, Ме [Q1; Q3]	17,4 [15,9; 18,9]	14,4 [12,00; 17,00]	14,9 [12,6; 17,4]	
Летальность	18 (69,2%)	13 (22,4%)	4 (33,3%)	35 (36,5%)

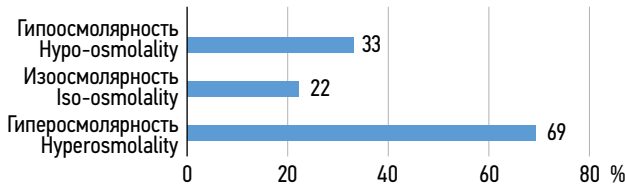


Рис. 1. Сравнительная характеристика летальности при различной осмолярности в первые сутки ишемического инсульта.
Fig. 1. Comparative analysis of mortality at varying osmolality levels within the first 24 hours of ischemic stroke.

Площадь под ROC-кривой составила $0,803 \pm 0,070$, 95% доверительный интервал (ДИ) $0,666-0,940$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях для АТ-подтипа ИИ в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 141,9 ммоль/л (табл. 2). Летальные исходы прогнозировали при концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки

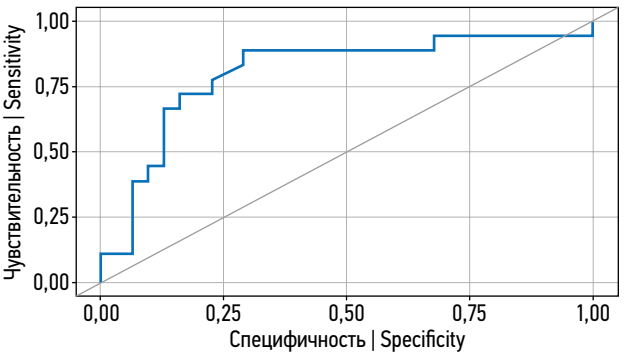


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня натрия на пятые сутки для атеротромботического подтипа ишемического инсульта.
Fig. 2. ROC curve demonstrating the relationship between plasma sodium level on Day 5 and the probability of mortality in patients with the atherothrombotic ischemic stroke subtype.

АТ-подтипа выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 71,0% соответственно.

Таблица 2. Пороговые значения уровня натрия плазмы крови на пятые сутки для атеротромботического подтипа ишемического инсульта
Table 2. Threshold plasma sodium levels on Day 5 for the atherothrombotic ischemic stroke subtype

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
143,90	66,7	87,1	75,0	81,8
143,50	66,7	83,9	70,6	81,2
143,40	72,2	83,9	72,2	83,9
143,20	72,2	77,4	65,0	82,8
143,00	77,8	77,4	66,7	85,7
142,50	83,3	71,0	62,5	88,0
141,90	88,9	71,0	64,0	91,7
141,70	88,9	64,5	59,3	90,9
141,30	88,9	58,1	55,2	90,0

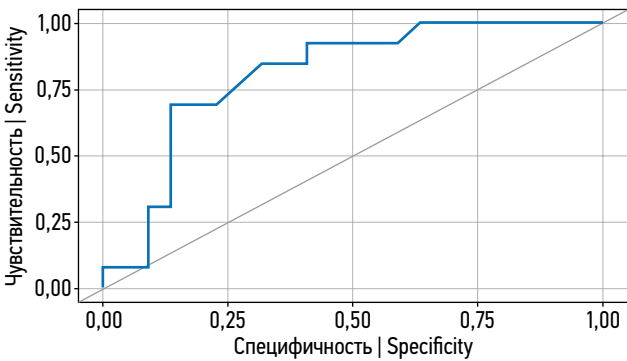


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода уровня натрия на пятые сутки для кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта.
Fig. 3. ROC curve demonstrating the relationship between plasma sodium level on Day 5 and the probability of mortality for the cardioembolic ischemic stroke subtype.

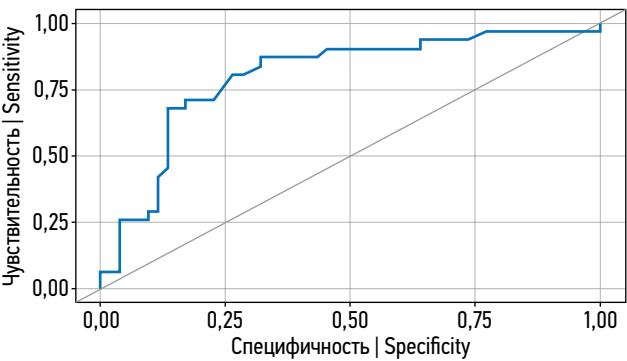


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода от уровня натрия для всей выборки на пятые сутки.
Fig. 4. ROC curve demonstrating the relationship between plasma sodium level on Day 5 and the probability of mortality for the entire cohort.

Таблица 3. Пороговые значения уровня натрия плазмы крови на пятые сутки для кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта
Table 3. Threshold plasma sodium levels on Day 5 for the cardioembolic ischemic stroke subtype

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
144,30	53,8	86,4	70,0	76,0
144,00	69,2	86,4	75,0	82,6
143,10	69,2	77,3	64,3	81,0
143,00	84,6	68,2	61,1	88,2
141,40	84,6	59,1	55,0	86,7
141,00	92,3	59,1	57,1	92,9
140,70	92,3	54,5	54,5	92,3

Таблица 4. Пороговые значения уровня натрия плазмы крови для всей выборки на пятые сутки
Table 4. Threshold plasma sodium levels for the entire cohort on Day 5

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
144,30	54,8	86,8	70,8	76,7
144,00	64,5	86,8	74,1	80,7
143,90	67,7	86,8	75,0	82,1
143,50	67,7	83,0	70,0	81,5
143,40	71,0	83,0	71,0	83,0
143,10	71,0	77,4	64,7	82,0
143,00	80,6	73,6	64,1	86,7
142,90	80,6	71,7	62,5	86,4
142,50	83,9	67,9	60,5	87,8
141,90	87,1	67,9	61,4	90,0
141,40	87,1	62,3	57,4	89,2
141,30	87,1	58,5	55,1	88,6
141,20	87,1	56,6	54,0	88,2
141,00	90,3	54,7	53,8	90,6

При оценке прогностической значимости концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях на исход КЭ-подтипа ИИ с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,806 \pm 0,082$ с 95% ДИ $0,645-0,967$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,003$).

Пороговое значение концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки для КЭ-подтипа при изо- и гипернатриемических состояниях в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $144,0$ ммоль/л (табл. 3). Летальные исходы прогнозировали при концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки для КЭ-подтипа выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,2 и 86,4% соответственно.

При оценке прогностической значимости концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях на исход для всей выборки пациентов с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,800 \pm 0,053$ с 95% ДИ $0,696-0,905$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях для всей выборки пациентов с ИИ в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $141,9$ ммоль/л (табл. 4). Летальные исходы прогнозировали при концентрации натрия плазмы крови для всей выборки на 5-е сутки выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 87,1 и 67,9% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведённом исследовании КЭ-подтип ИИ отличала большая изначальная тяжесть неврологического дефекта, более тяжёлое течение и большие риски развития летального исхода — 38,46% против 35,08% при АТ-подтипе, что полностью соответствует отечественным и зарубежным данным [16] и может объясняться изначально большей вовлечённостью в патологический процесс сердечно-сосудистой системы у этой группы пациентов.

Результаты исследования показывают, что наибольшая летальность отмечена при гиперосмолярном гипернатриемическом синдроме, что связано с выключением функции гипоталамо-гипофизарной системы вследствие прямых или вторичных структурных повреждений головного мозга при тяжёлом ИИ. Этот вывод полностью согласуется с литературными данными [17–23].

Гиперосмолярные гипернатриемические синдромы также характеризуются летальностью большей, чем в группе пациентов с изоосмолярными состояниями. При этом

летальность при гипонатриемических состояниях значимо ниже, чем при гиперосмолярной гипернатриемии. В связи с этим именно гиперосмолярный гипернатриемический синдром может рассматриваться как наиболее тяжёлое нарушение водно-электролитного обмена в данной группе пациентов [17–23].

ROC-анализ показал хорошую прогностическую значимость уровня натрия плазмы крови в острейшем периоде заболевания для прогнозирования летальности. Такой вывод был справедлив как для КЭ, так и для АТ-подтипа, а также для выборки в целом.

Новизной нашего исследования является уточнение прогностической значимости уровня натрия плазмы крови в оценке исхода у пациентов с ИИ, а также его сопоставление при АТ- и КТ-подтипах. Результаты направлены на оптимизацию интенсивной терапии в вопросе коррекции водно-электролитных нарушений у пациентов с ИИ.

Ограничения исследования

Репрезентативность данного исследования ограничивает размера выборки участников (расчёт достаточного размера выборки не проводили), в связи с чем полученные результаты и заключения не могут быть экстраполированы на генеральную совокупность аналогичных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипернатриемический гиперосмолярный синдром, развившийся в острейшем периоде ИИ, является самостоятельным предиктором летального исхода. Доказана высокая прогностическая ценность концентрации натрия плазмы в острейшем периоде ИИ различных патогенетических подтипов.

Пороговое значение концентрации натрия плазмы крови на 5-е сутки при изо- и гипернатриемических состояниях для всей выборки пациентов с ИИ составляет $141,9$ ммоль/л. Летальные исходы прогнозировали при концентрации натрия плазмы крови для всей выборки на 5-е сутки выше данной величины или равном ей. Эту закономерность можно объяснить тем, что в клинике ИИ начинает преобладать общемозговая симптоматика, наблюдаются грубые нарушения дыхания, требующие использования искусственной вентиляции лёгких.

Важно, что такие закономерности более выражены у пациентов с гиповолемической гипернатриемией в сравнении с нормо- и гипervолемической формой. При этом дальнейшее изучение прогностической роли нарушений водно-электролитного гомеостаза на течение и исход ИИ может быть полезно в целях верификации предикторов неблагоприятного исхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.И. Ершов, А.Н. Чирков, К.Ю. Крылов — концепция и дизайн исследования; Ю.И. Куракина, А.С. Добрынин — сбор и обработка материалов; В.И. Ершов, А.Н. Чирков — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета №2 от 20 января 2016 г.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения.

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. V.I. Ershov, A.N. Chirkov, and K.Yu. Krylov contributed to the study concept and design; Yu.I. Kurakina and A.S. Dobrynin collected and processed data; V.I. Ershov and A.N. Chirkov analyzed data and drafted the manuscript. All authors significantly contributed to the study execution and manuscript preparation, reviewed and approved the final version of the article for publication.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Orenburg State Medical University (protocol No. 2 dated 20 Jan 2016).

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

Competing interests. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the study and publication of this article.

Statement of originality. The authors did not use previously published data during the creation of this work.

Data availability statement. All data obtained in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used in creating this article.

Provenance and peer review. This article was submitted independently and underwent standard peer review, involving two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, et al. An analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3-2):5–10. EDN: GGICQC doi: 10.17116/jnevro20191190325
- Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Results of implementation of a "Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation". *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):5–12. EDN: USBECS doi: 10.17116/jnevro2018118415-12
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- Smith M, Reddy U, Robba C, et al. Acute ischaemic stroke: challenges for the intensivist. *Intensive Care Med*. 2019;45(9):1177–1189. doi: 10.1007/s00134-019-05705-y
- Stakhovskaya LV, Klochikhina OA. Characteristics of the main types of stroke in Russia (according to the population-based stroke register 2009–2013). *Consilium Medicum*. 2015;17(9):8–11. EDN: UQBJJT
- Ershov VI. The acute period of ischemic stroke: clinicopathogenetic characteristics, prognosis, and issues of optimization of neuroprotective therapy [dissertation]. Moscow, 2011. (In Russ.) EDN: QECGPV
- Ershov VI. Peculiarities of ischemic stroke course in the most acute period *Neurologicheskii vestnik. Neurology Bulletin*. 2009;XLI(3):14–18. EDN: KWVWYF
- Bolotova TA, Anufriev PL. Diagnostic criteria for ischemic strokes of various pathogenic subtypes in patients with atherosclerosis and arterial hypertension. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(4):4–10. (In Russ.) EDN: KXVWAD
- Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the Brain: The Systemic Pathophysiological Response to Acute Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2020;22(2):159–172. doi: 10.5853/jos.2019.02978
- Mrozek S, Gobin J, Constantin JM, et al. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia Crit Care Pain Med*. 2020;39(4):519–530. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.016
- MS, Kobiakov GL, Lubnin Alu, Iakovlev SB. Temporary hyperosmolar breakage of the blood-brain barrier improves effectiveness of chemotherapy for cerebral tumors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2008;(3):52–59. EDN: JULFIL
- Astafeva LI, Kutin MA, Mazerkina NA, et al. Chastota giponatremii u neirokhirurgicheskikh bolnykh (sravnenie rezultatov issledovaniya v NII neirokhirurgii im. N.N. Burdenko s dannymi literatury) i rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016;80(1):57–70. (In Russ.) EDN: VOBTCR doi: 10.17116/neiro201680157-70
- Savin IA, Goryachev AS. *Water-electrolyte disturbances in neuroresuscitation*. Moscow, 2015. (In Russ.) ISBN 978-5-905887-03-1

14. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e001119. doi: 10.1161/JAHA.114.001119
15. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.012
16. Komerduš IV. Non-diabetes mellitus: new in diagnosis. In: *Algorithms for diagnosis and treatment of pituitary insufficiency* (based on the proceedings of the Congress of the European Neuroendocrinological Association, ENEA 2013). Moscow: TORUS PRESS; 2014. (In Russ.). 30 p. EDN: URRKFP
17. Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism.* 2014;(4):48–55. EDN: TLDIFX doi: 10.14341/OMET2014448-55
18. Savin IA. Vodno-elektrolitnye narusheniya v neiroreanimatsii. Moscow, 2021. (In Russ.) ISBN 978-5-6046215-1-6
19. Ershov VI, Aizhanova LA, Chirkov AN, et al. Kliniko-prognosticheskie aspekty narushenii vodno-elektrolitnogo

- gomeostaza v ostreishem periode ishemicheskogo insulta. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova.* 2017;(4):53–57. EDN: YKHHMZ doi: 10.21320/1818-474X-2017-4-53-57
20. Silkin VV, Ershov VI, Burdakov VV, et al. Mathematical modeling of severe ischemic stroke with multiple organ failure: a retrospective observational study. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova.* 2023;(1):91–100. EDN: EAOUXG doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100
21. Farahmand F, Choobi Anzali B, Heshmat R, et al. Serum Sodium and Potassium Levels in Cerebro-vascular Accident Patients. *Malays J Med Sci.* 2013;20(3):39–43. EDN: PQKWAW
22. Fuse S, Fujisawa H, Murao N, et al. Effects of hypernatremia on the microglia. *Peptides.* 2024;179:171267. EDN: AVGKVF doi: 10.1016/j.peptides.2024.171267
23. Yuen KCJ, Sharf V, Smith E, et al. Sodium and water perturbations in patients who had an acute stroke: clinical relevance and management strategies for the neurologist. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(3):258–266. EDN: WVIGGX doi: 10.1136/svn-2021-001230

ОБ АВТОРАХ

*** Добрынин Алексей Сергеевич;**

адрес: Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, д. 6;
ORCID: 0009-0002-6757-5389;
eLibrary SPIN: 1592-4884;
e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

Чирков Александр Николаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4368-832X;
eLibrary SPIN: 6604-3149;
e-mail: log82@mail.ru

Ершов Вадим Иванович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

Куракина Юлия Ивановна;

ORCID: 0009-0005-3948-2865;
e-mail: yulya.kurakina.14@gmail.com

Крылов Кирилл Юрьевич, доцент;

ORCID: 0000-0002-1807-7546;
eLibrary SPIN: 9435-0854;
e-mail: krkerk@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Aleksey S. Dobrynin;**

address: 6 Sovetskaya st, Orenburg, Russia, 460014;
ORCID: 0009-0002-6757-5389;
eLibrary SPIN: 1592-4884;
e-mail: aleksey.dobrynin.Or@yandex.ru

Aleksandr N. Chirkov, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-4368-832X;
eLibrary SPIN: 6604-3149;
e-mail: log82@mail.ru

Vadim I. Ershov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-9150-0382;
eLibrary SPIN: 2400-1759;
e-mail: ervad2010@yandex.ru

Yulia I. Kurakina;

ORCID: 0009-0005-3948-2865;
e-mail: yulya.kurakina.14@gmail.com

Kirill Yu. Krylov, Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-1807-7546;
eLibrary SPIN: 9435-0854;
e-mail: krkerk@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Эффективность короткого курса интенсивной терапии тяжёлой гастроинтестинальной токсичности с применением энтерального питания, обогащённого TGF- β 2. Клинический случай

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Г.С. Юнаев

Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Успешное своевременное лечение гастроинтестинальной токсичности, индуцированной химиотерапией, обеспечивает продолжение противоопухолевой терапии онкологических больных. Тяжёлая диарея может привести к развитию обезвоживания и отказу в дальнейшем проведении цитостатического лечения. Мы представляем клинический случай тяжёлой гастроинтестинальной токсичности, который потребовал проведения комплексной интенсивной терапии.

Описание случая. Мужчина 63 лет, диагноз: инфильтративный рак восходящей ободочной кишки с множественными метастазами в печень с T3N1M1, IV стадия, получил 4 курса противоопухолевого лечения по схеме FOLFOXIRI (оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил) плюс бевацизумаб, который затем был отменён в связи с тромботическими осложнениями. После 5-го курса химиотерапии по схеме FOLFOXIRI отмечено развитие диареи 3-й степени тяжести, приведшее к обезвоживанию и потребовавшее комплексной интенсивной терапии с добавлением энтерального питания, обогащённого TGF- β 2, увенчавшейся успехом и позволившей продолжить химиотерапию в допустимые сроки.

Заключение. Принимая во внимание патофизиологию лекарственно-индуцированной диареи, следует назначать дополнительное энтеральное питание, обогащённое TGF- β 2, на амбулаторном этапе, что может уменьшить системные нарушения и способствовать профилактике и быстрому разрешению интестинальной токсичности.

Ключевые слова: химиотерапия; гастроинтестинальная токсичность; клинический случай; обогащённое TGF- β 2 энтеральное питание.

Как цитировать:

Обухова О.А., Курмуков И.А., Юнаев Г.С. Эффективность короткого курса интенсивной терапии тяжёлой гастроинтестинальной токсичности с применением энтерального питания, обогащённого TGF- β 2. Клинический случай // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 2. С. 86–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Efficacy of a short course of intensive therapy with TGF- β 2-enriched enteral nutrition for severe gastrointestinal toxicity: a case report

Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Gregory S. Yunaev

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Timely and successful treatment of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity ensures continued antitumor therapy in patients with cancer. Severe diarrhea can lead to dehydration and refusal of further cytostatic treatment. We present a clinical case of severe gastrointestinal toxicity requiring complex intensive therapy.

CASE DESCRIPTION: A 63-year-old male diagnosed with stage IV infiltrative ascending colon cancer with multiple liver metastases, T3N1M1, underwent four cycles of antitumor therapy following the FOLFOXIRI regimen (oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, 5-fluorouracil) combined with bevacizumab, which was later discontinued due to thrombotic events. After the fifth cycle of FOLFOXIRI chemotherapy, grade 3 diarrhea developed, leading to dehydration and requiring complex intensive therapy, including TGF- β 2-enriched enteral nutrition. The intervention was successful, enabling timely continuation of chemotherapy.

CONCLUSION: Considering the pathophysiology of drug-induced diarrhea, additional outpatient TGF- β 2-enriched enteral nutrition should be recommended. This approach may reduce systemic disorders and aid in the prevention and rapid resolution of intestinal toxicity.

Keywords: chemotherapy; gastrointestinal toxicity; case report; TGF- β 2-enriched enteral nutrition.

To cite this article:

Obukhova OA, Kurmukov IA, Yunaev GS. Efficacy of a short course of intensive therapy with TGF- β 2-enriched enteral nutrition for severe gastrointestinal toxicity: a case report. *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(2):86–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr653972>

Submitted: 05.02.2025

Accepted: 17.02.2025

Published online: 04.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

В России рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела доминирует среди других злокачественных опухолей по распространённости и смертности. Так, в 2019 г. выявлено 45 277 новых случаев рака ободочной кишки, а 23 593 пациента умерли от этого заболевания [1]. При метастатическом колоректальном раке 5-летняя выживаемость составляет около 14%, что обусловлено не столько низкой эффективностью противоопухолевой терапии, сколько ограничениями её проведения в связи с лекарственно-обусловленной токсичностью [2]. Современная терапевтическая стратегия лекарственного противоопухолевого лечения может привести к развитию тяжёлых побочных эффектов, в том числе, и довольно часто, к гастроинтестинальным расстройствам. Интестинальная токсичность, проявляющаяся неустойчивым стулом, диареей, потерей массы тела и язвенными поражениями слизистой оболочки, развивается примерно у 40% пациентов, получающих химиотерапию в стандартных дозах, и у 60–100% пациентов, получающих высокодозную химиотерапию [3, 4]. Классические рекомендации при развитии тяжёлой диареи на фоне противоопухолевой химиотерапии подразумевают дифференцированный диагноз основных вариантов колита. Лечение, как правило, включает применение лоперамида, октреотида, переход на щадящую диету и сипинг [5]. На практике дифференцировать вариант колита часто не только нецелесообразно, но и невозможно, а коррекция потерь может потребовать проведения инфузионной терапии. Мы представляем клинический случай тяжёлой гастроинтестинальной токсичности, осложнённой развитием обезвоживания и разрешившейся в результате интенсивной комплексной терапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

У пациента 63 лет при профилактическом обследовании выявлено билобарное опухолевое поражение печени. При последующем комплексном обследовании в Научном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина установлен диагноз инфильтративного рака восходящей ободочной кишки с множественными метастазами в печень с T3N1M1, IV стадия. За 2 мес. до описываемого осложнения стал получать лекарственное лечение по схеме FOLFOXIRI и бевацизумаб каждые 2 нед. [1-й день: бевацизумаб 5 мг/кг, внутривенно (в/в), 460 мг, оксалиплатин 85 мг/м², 178 мг, в/в, иринотекан 165 мг/м², 346 мг в/в, лейковорин 200 мг/м², 420 мг, в/в, 5-фторурацил 1600 мг/м²/сут, 6712 мг, в/в, инфузия 48 ч]. Второй и третий курс лечения перенёс с тошнотой 1-й степени, после 4-го курса отмечена астения 2-й степени, диарея 2-й степени. При контрольном обследовании отмечена стабилизация процесса по шкале RECIST 1.1 — SD (стабилизация), однако выявлен тромбоз воротной вены, её правой ветви, селезёночной и верхней брыжеечной вен.

В связи с тромботическими осложнениями бевацизумаб отменён, назначены пероральные антикоагулянты (ежедневный приём, длительно). Пятый курс химиотерапии FOLFOXIRI осложнился развитием диареи 3-й степени (тяжёлой). Амбулаторно в течение 2 нед. принимал лоперамид, получал октреотид (инъекционно подкожно), однако улучшения не наступило.

При осмотре в приёмном покое: в сознании, контактен, адекватен, ориентирован в пространстве и времени. Жалобы на выраженную слабость, жидкий стул до 10 раз в день, тип 6–7 по Бристольской шкале, спастические боли в животе приступообразного характера, преимущественно локализованные в левой подвздошной области. Масса тела 87 кг (потеря массы тела 6 кг за 2 нед.), рост 176 см, индекс массы тела 28,1 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, сухие, тёплые. Тургор тканей значительно снижен. Периферических отёков нет. Неврологический статус без особенностей. Дыхание самостоятельное, при аускультации проводится во все отделы, везикулярное, SpO₂ 96% (дыхание воздухом). Артериальное давление 100/80 мм рт. ст.; пульс 94 уд/мин, ритмичный, слабого наполнения и напряжения. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные, сигмовидная кишка пальпаторно несколько раздута, при пальпации отмечается умеренная болезненность. Перистальтика активная.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза тонкая кишка максимальным диаметром 20 мм, просвет 14 мм, толщина стенок 3,5–4,0 мм, слоистость стенок прослеживается, преимущественно утолщена мышечная пластинка слизистой. Толстая кишка максимальным диаметром 16 мм, просвет 5,0 мм, толщина стенок 6,1 мм, слоистость стенок прослеживается. Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу отсутствует.

В связи с тяжёлыми осложнениями противоопухолевого лечения госпитализирован в отделение медицинской реабилитации. При поступлении обращали на себя внимание водно-электролитные расстройства (ионизированный калий 3,6 ммоль/л, ионизированный натрий 134,0 ммоль/л) на фоне гиповолемии (центральное венозное давление 0 см вод. ст.), умеренная гипергликемия (6,1 ммоль/л), гипопроteinемия (общий белок 63,6 г/л, альбумин 26,0 г/л), лейкоциты $5,30 \times 10^9$ /л, гемоглобин 170 г/л, гематокрит 48,6%, эритроциты $5,67 \times 10^{12}$ /л, С-реактивный белок 20,2 мг/л. Результат микробиологического исследования кала на токсины А и В *Clostridioides difficile* отрицательный. Патогенных микроорганизмов также не выявлено.

Переведён на голод, после коррекции водно-электролитных нарушений начато полное парентеральное питание. В течение первых суток эпизодов диареи не отмечено, однако на следующие сутки, когда пациент начал принимать жидкую пищу, диарея возобновилась до 6 раз в день. Назначено смешанное питание: парентеральное (1250 мл, калорийность 1265 ккал, аминокислоты 48 г,

глюкоза 150 г, жиры 50 г); сипинг (препарат Модулен, «Нестле»), 500 мл готового напитка в день, калорийность 500 ккал, белки 18 г, углеводы 55 г, жиры 23,5 г; естественный рацион (щадающая диета): белки 21 г, углеводы 46 г, жиры 15 г, жидкость 900 мл. Суммарное поступление энергии составило 2176 ккал (25 ккал/кг), белка 87 г (1 г/кг в сутки), жиров 88,5 г, жидкости 2650 мл (30 мл/кг в сутки). Дополнительно был назначен полиферментный препарат из расчёта 25 000 ЕД ЕФ липазы на основные приёмы пищи и 10 000 ЕД ЕФ липазы на перекусы, суммарно 120 000 ЕД ЕФ липазы в день.

Нормализация стула отмечена на третьи сутки, после чего парентеральное питание отменено, пациенту назначены щадающая диета и сипинг (Модулен, 500 мл напитка в день). В течение последующих 2 суток рецидива диареи не отмечено, при контрольном УЗИ данных за воспалительные изменения стенок кишки не получено. Пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии для продолжения противоопухолевого лекарственного лечения. При выписке масса тела 88 кг, электролитные нарушения купированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукозит является частым и, в случае тяжёлого или затяжного течения, серьёзным дозолимитирующим побочным эффектом противоопухолевой химиотерапии. Патофизиологически развивающиеся при лекарственно-обусловленном мукозите энтерит и колит связаны, как правило и преимущественно, с прямым цитотоксическим действием на слизистые оболочки [6]. Кроме того, у разных противоопухолевых препаратов выявлены дополнительные механизмы повреждения кишечной стенки и микробиома. В комбинации FOLFOXIRI, которую получал наш пациент, диарею могут индуцировать или усиливать все используемые медикаменты.

Одним из наиболее изученных в этом аспекте препаратов является иринотекан. Диарея, возникающая в первые сутки (обычно в первые часы) после введения иринотекана, опосредована ингибированием ацетилхолинэстеразы, накоплением ацетилхолина и улучшением холинергической передачи со значительным усилением моторики и секреции. Эти эффекты, как правило, существенно снижаются при назначении атропина [7]. Вместе с тем иринотекан — пролекарство, которое метаболизируется карбоксилэстеразами в активную форму SN-38, эффективно ингибирующую топоизомеразу I, что вызывает повреждение ДНК, в том числе опухолевых клеток. SN-38 инактивируется глюкуронированием в печени, а неактивный метаболит SN-38G выводится в желудочно-кишечный тракт с желчью. Однако в желудочно-кишечном тракте β -глюкуронидазы кишечных бактерий могут расщеплять глюкуронидную часть, превращая SN-38G в активный SN-38 [8], что приводит к значительному усилению местной токсичности: индукции атрофии ворсинок и абляции

крипт в тонком кишечнике, повреждению слизистой оболочки толстой кишки с гипоплазией крипт. Повреждение слизистой оболочки вызывает диарею, нередко тяжёлую. Такая диарея обусловлена мукозитом и к введению атропина нечувствительна.

Механизм как противоопухолевого, так и вызывающего мукозит действия 5-фторурацила (5-ФУ) в основном связан с его превращением в фтордезоксифосфат, который образует комплекс с тимидилатсинтазой и предотвращает репликацию и репарацию ДНК. Апоптоз энтероцитов, вызванный 5-ФУ, приводит к уменьшению длины крипт и ворсинок, слиянию ворсинок, гиперплазии энтероцитов и усилению апоптоза клеток крипт [4]. Частота и выраженность фторпиримидин-индуцированной диареи увеличиваются при дополнительном использовании лейковорина.

Препараты платины образуют межцепочечные и внутрицепочечные сшивки с основаниями нуклеиновых кислот, создавая ДНК-аддукты, которые ингибируют синтез и транскрипцию ДНК [9]. Окислительный стресс, возникающий в результате повреждения митохондрий, индуцирует проапоптотические белки, активацию сигнальных путей NF- κ B и TNF- α , воспалительных цитокинов и хемокинов в эпителии кишечника [10]. Интестинальная токсичность оксалиплатины увеличивается при введении в сочетании с 5-ФУ или иринотеканом [11]. Для комбинированных схем FOLFOX и FOLFIRI частота лекарственно-индуцированной диареи составляет 50 и 89% соответственно [12].

К особым типам колита, возникающим в связи с системной химиотерапией и требующим специфического лечения, обычно относят нейтропенический энтероколит, ишемический и псевдомембранозный колиты [13–15]. Нейтропенический колит может развиваться у любого пациента с тяжёлой нейтропенией и требует массивной антибиотикотерапии, а иногда и хирургического абдоминального вмешательства [13]. Ишемический колит характерен для режимов, содержащих доцетаксел или гемцитабин, и проявляется в виде стула с примесью крови, развитием некроза кишечника, который диагностируется при колоноскопии [16, 17]. Псевдомембранозный колит также может развиваться у пациентов, получивших противоопухолевое лекарственное лечение, даже в отсутствие антибактериальной терапии [15, 18].

В нашем клиническом наблюдении колоноскопия не проводилась; в качестве метода визуализации выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза, по данным которого выявлены характерные признаки воспалительных изменений тонкой и толстой кишки с сохранением слоистости кишечной стенки. Анализ кала на наличие токсинов *Clostridioides difficile* A и B оказался отрицательным, у нашего пациента не было нейтропении, в связи с чем псевдомембранозный и нейтропенический колиты исключены. В стуле не обнаружено примеси крови (хотя пациент принимал пероральные антикоагулянты) или некротических масс, отсутствовала лихорадка, поэтому

ишемический характер колита также был под большим сомнением. Улучшение визуальной картины (при проведении УЗИ) и быстрое симптоматическое улучшение на фоне голода и парентерального питания указывали на лекарственно-индуцированный мукозит как наиболее вероятный этиопатогенетический фактор диареи.

Назначение энтерального питания, содержащего натуральный противовоспалительный фактор роста $\beta 2$ (трансформирующий фактор роста $\beta 2$, TGF- $\beta 2$) оказало положительное влияние на скорость выздоровления. Точный механизм действия, лежащий в основе благотворного влияния TGF- $\beta 2$ на диарею, вызванную химиотерапией, неизвестен. Показано, что TGF- $\beta 2$ достоверно уменьшает концентрацию медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-8 и ИФ- γ) в стенке кишечника, вследствие чего противовоспалительный эффект обогащённого TGF- $\beta 2$ энтерального питания реализуется во многом вследствие уменьшения воспалительного процесса [19]. TGF- $\beta 2$ также играет важную роль в перекрёстных взаимодействиях иммунных клеток человека, контролирует дифференциацию, пролиферацию и состояние активации лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток [20, 21]. На фоне приёма обогащённого TGF- $\beta 2$ энтерального питания удаётся добиться улучшения клинической картины псевдомембранозного колита, повысить клинический ответ при болезни Крона, причём в первую очередь реализуется противовоспалительное действие дополнительного питания, подтверждаемое гистологической картиной и биохимическими маркерами, на фоне чего нутритивный статус улучшается [22–24].

В онкологии при развитии гастроинтестинальной токсичности использование такого энтерального питания позволяет значительно снизить тяжесть диареи как при проведении химиотерапии у больных с метастатическим колоректальным раком [25], так и при развитии постлучевых мукозитов у пациентов, получающих радиотерапию на область таза [26]. Интересен опыт E. Morello и соавт., которые использовали эту энтеральную смесь у взрослых пациентов, перенёсших аллогенную трансплантацию костного мозга. Включение в рацион обогащённой TGF- $\beta 2$ смеси (не более 20% от общих суточных потребностей в энергии) позволило уменьшить нутритивную недостаточность, снизить частоту развития реакции «трансплантат против хозяина», тяжёлых мукозитов, пневмоний, частоту применения парентерального питания и сроки госпитализации. Впоследствии больные, перенёсшие трансплантацию без тяжёлой нутритивной недостаточности, имели более длительную расчётную общую выживаемость по сравнению с больными, имевшими на 28-й день лечения дефицит массы тела [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диарея, индуцированная химиотерапией, — нередкий и потенциально тяжёлый побочный эффект лекарственной

противоопухолевой терапии. Стандартное лечение заключается в назначении лоперамида и октреотида. В случаях тяжёлой, истощающей диареи необходимо дополнительное обследование (в том числе исключение вариантов поражения кишечника, требующих специфического лечения), коррекция водных, электролитных нарушений и существенного дефицита питания, а также эффективная модуляция воспалительных нарушений кишечника.

В описанном нами клиническом наблюдении комплексное лечение, включавшее госпитализацию, интенсивную инфузионную коррекцию водно-электролитных нарушений, кратковременный отказ от перорального приёма пищи и жидкости, парентеральное питание и сипинг энтеральным питанием, обогащённым TGF- $\beta 2$, постепенное расширение рациона позволило за короткое время добиться улучшения состояния и провести следующий курс химиотерапии в допустимые сроки. Вполне вероятно, принимая во внимание патофизиологию лекарственно-индуцированной диареи, что раннее назначение дополнительного энтерального питания, обогащённого TGF- $\beta 2$, могло уменьшить системные нарушения и способствовать профилактике и быстрому разрешению интестинальной токсичности в амбулаторном режиме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.А. Обухова — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.А. Курмуков — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Г.С. Юнаев — курация, лечение пациента, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническое питание и метаболизм», а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

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

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

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. O.A. Obukhova — patient treatment, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; I.A. Kurmukov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing the text of the article; G.S. Yunaev — supervision, patient treatment, collection and analysis of literary sources, writing the text of the article and editing the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Consent for publication. The patient voluntarily signed an informed consent form agreeing to the anonymized publication of personal medical information in the Clinical Nutrition and Metabolism journal, including the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff.

Funding source. No funding.

Competing interests. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Statement of originality. The authors did not use any previously published data (text, illustrations, data) in this manuscript.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2020. 252 p. (In Russ.)
2. Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1149. EDN: CLUGMK doi: 10.1186/s12885-020-07656-w
3. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354. EDN: YFNXML doi: 10.3389/fphar.2017.00354
4. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: Pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol*. 2021;12:681417. EDN: WGWEI doi: 10.3389/fphar.2021.681417
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. In: Shanahan JF, Lebowitz H (Eds.), Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics* (13 ed.). McGraw Hill; 2017.
6. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1175–1190. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30192.x
7. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):182–193.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028
8. Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(13):7374–7381. EDN: CVYIPE doi: 10.1073/pnas.1918095117
9. Stojanovska V, Sakkal S, Nurgali K. Platinum-based chemotherapy: Gastrointestinal immunomodulation and enteric nervous system toxicity. *Am Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(4): G223–G232. doi: 10.1152/ajpgi.00212.2014.
10. Qi L, Luo Q, Zhang Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chem Res Toxicol*. 2019;32(8):1469–1486. EDN: XATJRX doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00204
11. Ribeiro RA, Wanderley CW, Wong DV, et al. Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(5):881–893. EDN: ZARWMJ doi: 10.1007/s00280-016-3139-y
12. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):857. EDN: PVHNZJ doi: 10.3390/cancers11060857
13. Petruzzelli GJ, Johnson JT, de Vries EJ. Neutropenic enterocolitis. A new complication of head and neck cancer chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(2):209–211. doi: 10.1001/archotol.1990.01870020085023
14. Cetin B, Buyukberber S, Senturk S, et al. Ischemic colitis after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:503–506. EDN: DXDCMR doi: 10.1007/s11239-010-0525-x
15. Avi P, Ben Izhar Sh, Orna N, et al. Clostridium difficile infection: associations with chemotherapy, radiation therapy, and targeting therapy treatments. *Curr Med Chem*. 2016;23(39):4442–4449. doi: 10.2174/0929867323666161028162018
16. Osumi H, Ozaka M, Ishii H, Sasahira N. Severe ischemic colitis after treatment of bile-duct cancer using gemcitabine and cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(4):402–403. doi: 10.1093/jjco/hyv038
17. Maruya S, Namba A, Matsubara A, et al. Salivary gland carcinoma treated with concomitant chemoradiation with intraarterial cisplatin and docetaxel. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(5):403–406. EDN: KMMKWH doi: 10.1007/s10147-006-0587-0
18. Ivanova AS, Obukhova OA. Nutritional support as a part of complex therapy for clostridial infection. *Clinical nutrition and metabolism*. 2023;4(3):165–175. (In Russ.) EDN: AXMVBV doi: 10.17816/clinutr623270
19. Bannerjee K, Camacho-Hübner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:270–275. doi: 10.1097/00005176-200403000-00007
20. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:503–507.
21. Bauche D, Marie JC. Transforming growth factor beta: a master regulator of the gut microbiota and immune cell interactions. *Clin Transl Immunol*. 2017;6:e136. doi: 10.1038/cti.2017.9
22. Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(4):S126–S133. doi: 10.1177/01486071050290S4S126
23. Mikhailova TL, Romanov RI, Kostenko NV, et al. Experience with enteral nutrition in the treatment of patients with Crohn's disease of the colon and ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2006;1(15):19–23. (In Russ.) EDN: MNIZKV

24. Ferreira TMR, Albuquerque A, Cancela Penna FG, et al. Effect of oral nutrition supplements and TGF-beta2 on nutrition and inflammatory patterns in patients with active Crohn's disease. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):885–893. doi: 10.1002/ncp.10448
25. Antoun S, Boige V, Ducreux M, et al. Protective effect of an enteral formula containing TGF-b2 in the prevention of chemotherapy-induced diarrhoea: a pilot study. *Eur e-J Clin Nutr Metabol*. 2009;4:348–350. doi: 10.1016/j.eclnm.2009.10.005

26. Demiral S, Beyzadeoglu M, Sager O, et al. Evaluation of transforming growth factor-beta2 for radiation-induced diarrhea after pelvic radiotherapy. *Tumori*. 2015;101(5):474–477. doi: 10.5301/tj.5000328
27. Morello E, Brambilla G, Bernardi S, et al. Nutritional intervention with TGF-beta enriched food for special medical purposes (TGF-FSMP) is associated with a reduction of malnutrition, acute GVHD, pneumonia and may improve overall survival in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem transplantation. *Transpl Immunol*. 2023;81:101954. EDN: UIODXS doi: 10.1016/j.trim.2023.101954

ОБ АВТОРАХ

*** Обухова Ольга Аркадьевна**, канд. мед. наук;
адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Курмуков Илдар Анварович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Юнаев Григорий Сергеевич;
ORCID: 0000-0002-9562-9113;
eLibrary SPIN: 4410-8937;
e-mail: garik_dr@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Olga A. Obukhova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, Russia, 115522;
ORCID: 0000-0003-0197-7721;
eLibrary SPIN: 6876-7701;
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Ildar A. Kurmukov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8463-2600;
eLibrary SPIN: 3692-5202;
e-mail: kurmukovia@gmail.com

Grigory S. Yunaev;
ORCID: 0000-0002-9562-9113;
eLibrary SPIN: 4410-8937;
e-mail: garik_dr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author