

Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии

И. В. Сергеев^{1*}, М. В. Петрова^{1,2}, А. Е. Шестопалов^{1,3},
М. М. Канарский¹, О. Б. Лукьянец¹, И. А. Яроцкая⁴, Ю. Ю. Некрасова¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка 25, стр. 2.

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

⁴ Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 124489, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Для цитирования: И. В. Сергеев, М. В. Петрова, А. Е. Шестопалов, М. М. Канарский, О. Б. Лукьянец, И. А. Яроцкая, Ю. Ю. Некрасова. Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-2329> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Иван Владимирович Сергеев, dr.lvansergeev@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить состояние нутритивного статуса пациентов в длительном критическом состоянии

Материал и методы. Обследовали 23 пациента в длительном критическом состоянии, находящихся в минимальном сознании по шкале FOUR (Full Outline of Unresponsiveness), уровень сознания — 10,9±2,5 балла. Оценили показатели углеводного, жирового и белкового обмена, а также энергообмена, забор анализов осуществляли в утренние часы. Нутритивную поддержку обеспечивали изокалорическими изонитрогенными смесями.

Результаты. В биохимических показателях крови у 86,9% пациентов выявили сниженное содержание общего белка, у 91,3% — альбумина. При этом отметили также снижение концентрации ряда аминокислот: среди незаменимых — гистидина 38,3±13,07 мкмоль/л, метионина 12,68±3,81 мкмоль/л, треонина 61,6 [58,5; 87,7] мкмоль/л, триптофана 33,06±15,95 мкмоль/л, а среди заменимых — аргинина 40,50 [22,2; 46,9] мкмоль/л, глутаминовой кислоты 124,5±39,29 мкмоль/л и тирозина 37,97±10,12 мкмоль/л. Выявили корреляционные связи между содержанием некоторых аминокислот и другими показателями пациентов: между концентрацией гистидина и содержанием СРБ ($r=-0,68$, $p=0,043$), а также между концентрациями триптофана и СРБ ($r=-0,86$, $p=0,002$), концентрацией гистидина и количеством лейкоцитов ($r=-0,76$, $p=0,015$), концентрацией метионина и лизином ($r=0,88$, $p=0,008$), концентрацией метионина и весом пациента ($r=0,68$, $p=0,042$), и связь между концентрацией треонина и уровнем сознания по шкале FOUR ($r=-0,73$, $p=0,037$). Выраженных нарушений углеводного и жирового обмена не отметили.

Заключение. Установили, что у пациентов в длительном критическом состоянии наиболее страдающим участком нутритивного статуса является нарушение адекватного белкового обмена. Оно проявляется снижением концентрации белка и ряда заменимых и незаменимых аминокислот, что предполагает важность высокобелковой нутритивной поддержки и коррекции аминокислотного профиля.

Ключевые слова: нутритивный статус; критическое состояние; белковый обмен; аминокислотный профиль; аминокислоты; длительное нарушение сознания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional Status of Patients with Chronic Critical Illness

Ivan V. Sergeev^{1*}, Marina V. Petrova^{1,2}, Alexander E. Shestopalov^{1,3}, Mikhail M. Kanarsky¹,
Oleg B. Lukyanets¹, Irina A. Yarotskaya⁴, Yulia Yu. Nekrasova¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia,
2/1 Barricadnaiay Str., Bldg. 1, 125993 Moscow, Russia

⁴ Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
2 Kashtanovaya alley, bld. 1, 124489 Moscow, Zelenograd, Russia

Summary

Objective: to assess the nutritional status of patients with chronic critical illness.

Material and methods. We examined 23 patients with chronic critical illness who were in a minimally conscious state (MCS) with 10.9 ± 2.5 scores on the FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) Score Coma scale. Indicators of carbohydrate, lipid, protein and energy exchange metabolism were evaluated using specimens sampled in the morning hours. Nutritional support was provided by isocaloric isonitrogenic mixtures.

Results. Blood biochemistry showed decreases in total protein and albumin levels in 86.9% and 91.3% of patients, respectively. The tests also revealed decreased concentrations of several amino acids, including essential amino acids: histidine ($38.3 \pm 13.07 \mu\text{mol/l}$), methionine ($12.68 \pm 3.81 \mu\text{mol/l}$), threonine ($61.6 [58.5; 87.7] \mu\text{mol/l}$), tryptophan ($33.06 \pm 15.95 \mu\text{mol/l}$), and non-essential amino acids: arginine ($40.50 [22.2; 46.9] \mu\text{mol/l}$), glutamic acid ($124.5 \pm 39.29 \mu\text{mol/l}$), tyrosine ($37.97 \pm 10.12 \mu\text{mol/l}$). Some correlations between the concentrations of individual amino acids and other indicators were revealed, such as histidine and CRP ($r = -0.68$, $P = 0.043$), tryptophan and CRP ($r = -0.86$, $P = 0.002$), histidine and leukocyte count ($r = -0.76$, $P = 0.015$), methionine and lysine ($r = 0.88$, $P = 0.008$), methionine and patient's weight ($r = -0.68$, $P = 0.042$). A relationship between threonine concentration and the level of consciousness on the FOUR scale ($r = -0.73$, $P = 0.037$) was also found. All patients demonstrated significant alterations of carbohydrate and lipid metabolism.

Conclusion. Alteration of adequate protein metabolism seems to be the most affected constituent in the nutritional status of patients with chronic critical illness. It is manifested by a decrease in the concentration of total protein and a number of essential and non-essential amino acids, which implies the importance of high-protein nutritional support and correction of the amino acid profile.

Keywords: *nutritional status; critical illness; protein metabolism; amino acid profile; amino acids; prolonged disturbance of consciousness*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Вследствие улучшения качества медицинской помощи, появления новых методик и оборудования, отработки манипуляций и терапии, число пациентов, выживших после действия первичного повреждающего фактора с развитием критического состояния, неуклонно растет. К сожалению, с этим увеличивается частота развития поздних осложнений и длительного критического состояния (ДКС), снижается качество жизни, эффективность реабилитационных мероприятий [1].

Мышечный и неврологический дефицит являются наиболее частыми осложнениями длительного пребывания в критическом состоянии, повышая риск развития хронического критического состояния, а также неблагоприятных исходов у данной категории пациентов [2].

Даже спустя несколько лет от момента пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при сохранном сознании, многие пациенты отмечают проблемы с дыхательной системой, мышечную слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. К физическим нарушениям у таких пациентов часто присоединяются и психологические: в виде депрессии, сексуальной дисфункции, социальной изоляции [3, 4].

Весь этот обширный перечень состояний и симптомов известен как синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ синдром) [5].

Как следствие, большое число пациентов после пребывания в ОРИТ лишь на короткий срок покидают отделение и чаще всего повторно требуют госпитализации [6].

Данные проблемы требуют дальнейших исследований как предикторов течения, так и терапии подобных состояний, а что наиболее

важно — предотвращения развития таких состояний как ПИТ синдром и хроническое критическое состояние.

Одним из важных компонентов терапии при этом является адекватная нутритивная поддержка. К сожалению, оптимальная стратегия нутритивной поддержки в ОРИТ все еще остается не решенной проблемой. Существует достаточно рекомендаций по нутритивной поддержке пациентов, таких как: ESPEN (European Society of Enteral and Parenteral Nutrition), ASPEN (American Society of Enteral and Parenteral Nutrition), RSPEN (Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма), национальные руководства и тем не менее, их выполнение в клинической практике является достаточной трудной задачей [7–9]. К тому же отмечаются количественные и качественные различия состава метаболитов в зависимости от формы хронического нарушения сознания и фаз циркадного ритма, что еще больше усложняет подбор адекватной нутритивной поддержки [10].

В настоящее время международные клинические рекомендации отдают предпочтение энтеральному питанию (ЭП) у пациентов в критическом состоянии при возможности его осуществления. Физиологические преимущества, побочные эффекты парентерального питания (ПП), увеличение затрат при ПП, все это привело к доминированию концепции ЭП. Часто одного ЭП бывает недостаточно для осуществления адекватного энергетического и субстратного обеспечения пациента, особенно в критическом состоянии, вследствие тяжести его состояния и энергетических затрат, выраженного катаболизма и нарушений функции желудочно-кишечного тракта [11–13].

Важным является поддержание адекватного уровня прекурсоров крупных молекул, помимо макронутриентов. Прекурсоры таких крупных молекул, как белки, жиры, углеводы, играют значимую роль в обеспечении адекватного уровня метаболизма, перехода от катаболизма к анаболизму, улучшении исходов. В частности, адекватное обеспечение аминокислотами, являющимися компонентами белковых структур, способствует снижению воспалительных процессов, уменьшению потери мышечной массы, сопротивлению окислительному стрессу [14].

В целях коррекции белково-энергетической недостаточности наряду с субстратным обеспечением макронутриентами, важным является также обеспечение микронутриентами. Необходимость введения микронутриентов обусловлена их участием в нормальном функционировании клеток и молекулярных структур. При этом крайне значимым является наличие антиоксидантных свойств у некоторых микронутриентов, так как их дефицит может провоцировать развитие окислительного стресса, особенно в критическом состоянии [15]. Окислительный стресс, в свою очередь, играет одну из важнейших ролей в патофизиологии развития ряда критических состояний — таких как острый респираторный дистресс-синдром, реперфузионный синдром, полиорганная недостаточность [16].

Важно подчеркнуть, что пока еще остаются проблемы в приготовлении полностью сбалансированного раствора аминокислот для парентерального питания. В частности, все смеси для парентерального питания содержат недостаточное количество цистеина, так как он не стабилен в растворе [17]. Обеспечение адекватной концентрации тирозина и глутамина является не менее трудной задачей из-за их плохой растворимости. В некоторых растворах аминокислот используют N-ацетилированный тирозин — водорастворимое производное тирозина, но возникает побочный эффект, так как преобразование в тирозин данного соединения у человека является долгим, а процесс его реабсорбции почками малоэффективен [18].

В настоящее время, учитывая особенности метаболизма некоторых аминокислот, растворы с их содержанием являются несбалансированными. Таким образом, адекватное поддержание и обеспечение белком пациента в критическом состоянии остается как научной, так и практической проблемой.

В связи с этим необходимым условием проведения адекватной нутритивной поддержки является динамический контроль макро- и микронутриентов у пациентов на всех этапах лечения.

Цель исследования — оценка состояния нутритивного статуса пациентов в длительном критическом состоянии.

В обсервационное проспективное одноцентровое исследование включили пациентов, находившихся в длительном критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФНКИЦ РР в 2022 году. Состояние пациентов оценивали в первые 3 сут от момента поступления для лечения и реабилитации.

Исследование прошло одобрение этическим комитетом ФНКИЦ РР, протокол №4/21/9 от 29.09.2021.

В исследование включили 23 пациентов в длительном критическом состоянии со средним возрастом $46,91 \pm 15,09$ лет в диапазоне от 24 до 79 лет. Возраст большей части пациентов находился в промежутке от 30 до 60 лет.

Ранжирование по половому признаку носило следующий характер — 12 мужчин (52%) и 11 женщин (48%).

По шкале FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) уровень сознания составил $10,9 \pm 2,5$ балла.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- время от действия первоначального повреждающего фактора до поступления в отделения ФНКИЦ РР более 30 сут;

- характеристика сознания — минимальное;
- дыхание через трахеостомическую трубку;

Критериями исключения из исследования служило наличие:

- вазопрессорной или интубационной поддержки;
- медикаментозной седации;
- печеночной или почечной недостаточности;
- сахарного диабета.

Все пациенты получали изокалорические изонитрогенные смеси. Средний калораж составлял $1673,91 \pm 243,49$ ккал/сут, при этом белка $1,2 \pm 0,12$ г/кг/сут, углеводов $3,1 \pm 0,38$ г/кг/сут, жиров $1,01 \pm 0,12$ г/кг/сут.

Программа оценки пациентов:

1. Антропометрические измерения — рост, вес, расчет индекса массы тела.

2. Измерение показателей общего анализа крови — гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, ядерный сдвиг нейтрофилов, тромбоциты.

3. Измерение биохимических показателей в сыворотке крови: общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, триглицериды, С-реактивный белок.

4. Измерение аминокислотного профиля: аланин (Ala), альфа-аминомасляная кислота (aAba), аргинин (Arg), аспарагин (Asn), аспарагиновая кислота (Asp), валин (Val), гамма-аминомасляная кислота (gABA), гидроксипролин (Hyp), гистидин (His), глицин (Gly), глутамин (Gln), глутаминовая кислота (Glu), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), орнитин (Orn), пиперидиновая кислота (PA), пролин (Pro), саркозин (Sar), тирозин (Tyr), треонин (Thr), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), цитруллин (Cit). Расчет индекса (Glu/Gln).

Таблица 1. Биохимические показатели пациентов

Показатели	Значения показателей		Референтные значения	Число пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений <i>n</i> (%)
	$M \pm m /$ <i>Me [Q1; Q3]</i>	min-max		
Общий белок, г/л	54,61 $\pm$ 7,77	40,3–70,7	66,0–83,0	20 (86,9)
Альбумин, г/л	29,88 $\pm$ 5,2	22,3–38,8	35,0–52,0	21 (91,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,87 [5,3; 6,4]	3,56–9,0	4,1–5,9	5 (21,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,46 $\pm$ 0,73	0,66–2,6	0,0–1,7	7 (30,4)
Холестерин, ммоль/л	3,61 $\pm$ 0,94	1,62–5,28	0,0–5,2	1 (4,3)

5. Определение суточной потери азота с мочой и расчет азотистого баланса.

Биохимические показатели измеряли аппаратом биохимического анализа AU480 (Beckman coulter, США), забор крови у пациентов осуществляли в 06:00.

Концентрацию аминокислот в крови измеряли на аппарате AB Sciex QTRAP 5500 (AB Sciex, Concord, ON, Канада).

Непрямую калориметрию осуществляли системой анализа газообмена Medgraphics Ultima CPX (MGC Diagnostics Corporation, США).

Анализ суточной мочи с целью определения потери азота выполняли на анализаторе AU480 (Beckman coulter, США). В связи с наличием не мочевиновых потерь азота с мочой, выделением его со стулом и через кожные покровы к полученным значения прибавляли 4 г [19].

Полученные данные обрабатывали статистически в программе Statistica 12.5 (Tibco Software, США).

Нормальность распределения проверяли, используя критерий Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных данных значения представили как среднее $\pm$ стандартное квадратичное отклонение, в иных случаях указали медианные значения и 1, 3 квантили.

Таблица 2. Аминокислотный профиль пациентов.

Показатели	Значения показателей		Референтные значения	Число пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений <i>n</i> (%)
	$M \pm m /$ <i>Me [Q1; Q3]</i>	min-max		
Аланин, мкмоль/л	210,4 $\pm$ 82,88	80,3–344,1	160,0–530,0	5 (21,7)
Альфа-аминоасляная кислота, мкмоль/л	17,80 [8,6; 18,5]	6,6–19,9	10,2–40,1	10 (43,5)
Аргинин, мкмоль/л	40,50 [22,2; 46,9]	16,0–107,2	35,0–125,0	10 (43,5)
Аспарагин, мкмоль/л	36,4 $\pm$ 12,83	19,7–61,2	20,0–80,0	3 (13)
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	16,10 [14,3; 16,4]	10,6–28,4	<15,0	8 (34,8)
Валин, мкмоль/л	155,91 $\pm$ 36,71	102,2–206,2	120,0–320,0	5 (21,7)
Гамма-аминоасляная кислота, мкмоль/л	0,4 $\pm$ 0,2	0,0–0,6	0,0–5,0	0
Гидроксипролин, мкмоль/л	9,40 [7,5; 9,6]	2,5–24,2	5,0–40,0	3 (13)
Гистидин, мкмоль/л	38,3 $\pm$ 13,07	22,1–56,5	52,8–88,5	20 (86,9)
Глицин, мкмоль/л	260,76 $\pm$ 45,47	199,80–348,5	140,0–420,0	0
Глутамин, мкмоль/л	515,78 $\pm$ 127,96	337,0–703,0	311,6–732,2	0
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	124,5 $\pm$ 39,29	72,6–178,2	15,0–130,0	10 (43,5)
Изолейцин, мкмоль/л	55,36 $\pm$ 17,23	32,0–84,4	30,0–120,0	0
Лейцин, мкмоль/л	92,46 $\pm$ 22,06	58,9–117,7	60,0–180,0	3 (13)
Лизин, мкмоль/л	131,87 $\pm$ 42,81	80,0–220,8	85,0–230,0	5 (21,7)
Метионин, мкмоль/л	12,68 $\pm$ 3,81	7,5–19,3	15,0–40,0	18 (78,3)
Орнитин, мкмоль/л	56,48 $\pm$ 22,02	33,9–100,6	25,0–110,0	0
Пипекотиновая кислота, мкмоль/л	0,60 [0,5; 1,3]	0,5–5,3	<3,1	3 (13)
Пролин, мкмоль/л	116,63 $\pm$ 33,54	74,7–182,4	90,0–350,0	5 (21,7)
Саркозин, мкмоль/л	8,92 $\pm$ 1,63	5,7–11,1	2,0–19,4	0
Серин, мкмоль/л	98,06 $\pm$ 27,47	50,2–130,3	60,0–170,0	5 (21,7)
Тирозин, мкмоль/л	37,97 $\pm$ 10,12	22,7–53,7	35,0–110,0	13 (56,5)
Треонин, мкмоль/л	61,6 [58,5; 87,7]	53,5–243,6	67,2–211,1	15 (65,2)
Триптофан, мкмоль/л	33,06 $\pm$ 15,95	10,5–52,5	25,0–80,0	10 (43,5)
Фенилаланин, мкмоль/л	47,96 $\pm$ 15,21	30,1–73,0	25,0–80,0	0
Цитруллин, мкмоль/л	15,8 $\pm$ 5,93	8,9–26,3	21,4–48,8	18 (78,3)
Индекс Глутаминовая кислота/Глутамин	0,25 $\pm$ 0,1	0,141–0,466	0,22–0,88	10 (43,5)

Корреляционные связи при нормальном распределении оценивали критерием Пирсона. При другом распределении использовали критерий Спирмена. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Отметили снижение концентрации общего белка и альбумина у практически 90% исследованных пациентов (табл. 1). Нарушения содержания триглицеридов, холестерина и глюкозы отмечали почти у 30% пациентов.

По данным непрямой калориметрии уровень энергозатрат покоя составил 1400,5 $\pm$ 370,0 ккал/сут, при этом положительный азотистый баланс — 4,25 $\pm$ 2,05 г/сут.

В аминокислотном профиле отметили снижение концентрации как ряда незаменимых аминокислот — гистидина, метионина, треонина, триптофана, так и заменимых, в наибольшей степени — аргинина, глутаминовой кислоты и тирозина (табл. 2).

Выявили корреляционные связи между наиболее низким содержанием аминокислот и другими данными пациентов. Обнаружили отрицательную связь концентрации гистидина с содержанием СРБ ($r=-0,68$, $p=0,043$) и с количеством лейкоцитов ($r=-0,76$, $p=0,015$); выраженную связь между метионином и лизином ($r=0,88$, $p=0,008$), а также метионином и весом пациента ($r=0,68$, $p=0,042$); менее выраженную отрицательную связь между треонином и уровнем сознания по шкале FOUR ($r=-0,73$, $p=0,037$). Между концентрациями триптофана и СРБ также выявили отрицательную связь ($r=-0,86$, $p=0,002$).

Обсуждение

Отметили выраженные нарушения аминокислотного профиля, свидетельствующие о преимущественном нарушении белкового обмена у пациентов в ДКС.

В частности, хотелось бы остановиться на аминокислотах, содержание которых было снижено значительно больше других.

Цитруллин практически полностью синтезируется клетками кишечника, концентрация цитруллина в плазме рассматривается как биомаркер функциональной массы энтероцитов тонкой кишки. Учитывая имеющиеся проблемы в виде белково-энергетической недостаточности у пациентов в ДКС, а также невозможности ее коррекции при адекватном введении энтерально как микро- так и макроэлементов, снижение концентрации цитруллина свидетельствует о нарушении процессов всасывания этих элементов. Стоит также отметить важную роль почек в регулировании обмена цитруллина, так как именно там происходит его трансформация в аргинин, вследствие чего повышение цитруллина может также свидетельствовать о почечной недостаточности. У обследованных пациентов данных за почечную недостаточность не выявили [20, 21].

83% всего поглощенного кишечником цитруллина метаболизируется почками, они «потребляют» около 1,5 г цитруллина в день из крови, что составляет примерно 35% всего циркулирующего цитруллина [22]. При адекватной почечной деятельности и поступлении цитруллина почки способны обеспечить все необходимое организму количество аргинина. В исследовании на пожилых мышцах при их активной подпитке цитруллином отмечалось увеличение синтеза мышечного белка — он способен напрямую стимулировать синтез белка в миофибриллах и саркоплазматический синтез белка [23]. К тому же дополнительное пероральное введение цитруллина здоровым людям увеличивало синтез мышечного белка, даже при кормлении их низкобелковой пищей по сравнению

с группой, потреблявшей изонитрогенную диету [24]. Вследствие этого видится перспективным дополнительное введение данной аминокислоты пациентам с ДКС.

В спектре дефицита аминокислот присутствовал имеющий важную роль в нутритивном статусе гистидин, который участвует в связывании железа с гемоглобином и миоглобином, и часто представлен на активной стороне металлоэнзимов (ангидраза, цитохромы и другие), активно участвуя в регуляции их активности. Богатый гистидином гликопротеин, представленный в плазме у позвоночных животных, имеет большое значение в деятельности иммунной системы [25].

Дефицит гистидина не связан с резким появлением отрицательного азотистого баланса, организм компенсирует дефицит гистидина активацией катаболизма гемоглобина и мышечной ткани, вследствие чего отмечается их снижение [26]. В ранее проведенных на базе ФНКЦ РР исследованиях отмечается снижение содержания железа и также выраженное снижение мышечной массы у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, что, вероятно, также связано с низким содержанием гистидина [27].

Гистидин оказывает важную роль в поддержании положительного азотистого баланса, но спустя длительный срок, что было продемонстрировано как на мышцах, так и на людях. Так, при длительном дефиците, а затем приеме диеты с повышенным содержанием гистидина, отмечается повышение показателей азотистого баланса даже при низкобелковой диете [28].

Метионин — незаменимая аминокислота, и хотя она является необходимой для выживания, ее ограниченное потребление приводит к таким положительным эффектам у млекопитающих как: снижение развития ожирения, увеличение чувствительности к инсулину, снижение активности воспаления, окислительного стресса и, в конечном итоге, увеличение продолжительности жизни [29].

Связанный с белком метионин и его окисленная форма метионин сульфоксид играют важную роль в регулировании антиоксидантной системы в виде буфера, хотя повышенное содержание метионина сульфоксида считается нежелательным и сопряжено со снижением продолжительности жизни. Активация сульфоксидации активирует различные факторы транскрипции в ответ на стимул, регулирует активность сигнальных протеинкиназ, динамику цитоскелета. Взаимная трансформация метионина и сульфоксида метионина обеспечивает стабильность белков и взаимодействия между ними [30, 31].

Вероятно, отмечаемое снижение уровня метионина у пациентов в ДКС отражает характерные для данной группы пациентов тяжелые нарушения функций многих органов и систем.

Треонин необходим для обеспечения оптимального развития и функционирования иммунной системы животных. Функционирование кишечной стенки, ее способность осуществлять пищеварение и всасывание питательных веществ, обеспечение нормального функционирования барьерной функции клеток кишечника критически зависит от адекватного поступления треонина. Как дефицит, так и избыток треонина может оказывать отрицательные эффекты на иммунную и пищеварительную систему. К тому же треонин играет важную роль в нейропсихическом здоровье, адекватном ответе на физиологический стресс, противовоспалительной реакции [32]. Выявленное снижение треонина, как и цитрулина, у пациентов с ДКС, вероятно, свидетельствует о нарушении процессов нормального пищеварения.

Триптофан также играет важную роль в нутритивном статусе, причем как увеличение, так и уменьшение его содержания может привести к отрицательным эффектам вследствие образования при избыточном окислении триптофана токсичных метаболитов. Триптофан, наряду с фенилаланином и тирозином, относится к ароматическим аминокислотам. Данные аминокислоты обладают выраженными противоокислительными свойствами [33]. При активации метаболизма триптофана кенинриновой системой, по данным ряда исследований, отмечается увеличение активности хронического воспалительного процесса [34, 35].

Соотношение кенинренин/триптофан является биомаркером возрастных изменений. Известно, что с возрастом данное соотношение возрастает, при этом концентрация триптофана падает, а кенинренина возрастает [36]. Учитывая выявленную низкую концентрацию триптофана, можно предполагать активацию хронического воспалительного процесса у обследованных пациентов, о чем также свидетельствуют повышенные, по сравнению с референтными значениями, содержание СРБ ($55,6 \pm 39,5$ мг/л) и количество лейкоцитов ($8,8 \pm 4,7$ тыс.)

Обмен аргинина зависит от метаболизма цитрулина и их концентрации тесно коррелирует между собой. Роль аргинина в организме связана с регуляцией сосудистого тонуса, как метаболит он участвует в синтезе оксида азота эндотелием сосудов [37]. Длительный дефицит аргинина в плазме приводит к развитию окислительного стресса, распаду внутриклеточного аргинина и замедлению его образования из прекурсора-цитрулина, как

следствие — происходит вазоспазм из-за недостаточного образования оксида азота [38]. К тому же аргинин играет важную протекторную роль при интоксикации метаболитами аммиака, участвует в развитии мышц [39]. Первоначальная коррекция сниженного цитрулина у пациентов с ДКС представляется необходимой для дальнейшего восстановления концентрации аргинина.

Глутамат (глутаминовая аминокислота) необходим для функционирования мозга млекопитающих. Он является как возбуждающим нейротрансмиттером, так и прекурсором ингибирующего нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты, важным строительным компонентом белков, энергетическим субстратом, и, к тому же, может быть нейротоксичным [40]. Представляется, что снижение концентрации данной аминокислоты обусловлено нарушением метаболизма нейротрансмиттеров и регуляции нервной системы.

Тирозин синтезируется из фенилаланина. За счет особой структуры, он обладает возможностью быть донором, как электрона, так и протона в реакциях метаболизма энзимов, как следствие его можно обнаружить на активной части множества энзимов, как оксидаз, так и редуктаз [41]. В ходе исследований установлено, что дополнительное введение тирозина уменьшает риск развития диабета 2-го типа, а также влияет на работу нейротрансмиттеров, в частности — дофамина [42]. Снижение содержания тирозина при отсутствии снижения содержания фенилаланина у пациентов с ДКС, вероятно, свидетельствует о большей затрате тирозина на построение и функционирование энзимов, а их большая потеря обусловлена имеющимся хроническим воспалительным процессом и дисрегуляцией органов и систем, вследствие нарушения ЦНС.

Высокая концентрация глутамата в плазме и повышенное соотношение глутамата к глутамину связаны с повышенным риском сердечной недостаточности, онкозаболеваниями, инфицированием вирусом иммунодефицита, а также указывают на риск потери клеточной массы у здоровых людей [43, 44]. Глутамат потенцирует окислительный стресс и индуцирует апоптоз, тогда как глутамин участвует в метаболизме миокарда и оказывает мощное антиоксидантное и противовоспалительное действие, индуцируя экспрессию гемоксигеназы-1, белков теплового шока (HSP) и глутатиона [45, 46]. Глутамат и глутамин также участвуют в энергетическом обмене. Низкие значения индекса их соотношения указывают на вероятность развития гипераммониемии или дефицита витамина B1 [47, 48].

Ограничения исследования. Предварительно необходимый размер выборки не рассчитывали.

Заключение

Установили, что у пациентов в длительном критическом состоянии наиболее страдающим участком нутритивного статуса является нару-

шение адекватного белкового обмена. При этом значимых нарушений углеводного или жирового обмена не отметили.

Выявили также нарушения содержания ряда как заменимых, так и незаменимых аминокислот, что предполагает важность высокобелковой нутритивной поддержки и коррек- тировки аминокислотного профиля.

Литература

1. Wischmeyer P.E., San-Millan I. Winning the war against CU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015; 19 Suppl 3 (Suppl 3): S6. DOI: 10.1186/cc14724. PMID: 26728966.
2. Desai S.V., Law T.J., Needham D.M. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011; 39 (2): 371–379. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5. PMID: 20959786.
3. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Cooper A., Guest C.B., et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364 (14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802. PMID: 21470008.
4. Cheung A.M., Tansey C.M., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Matté A., Barr A., Mehta S., et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (5): 538–544. DOI: 10.1164/rccm.200505-693OC. PMID: 16763220.
5. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–509. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75. PMID: 21946660.
6. Puthucherry, Z.A., Rawal, J., McPhail, M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N. S., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481. PMID: 24108501.
7. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
8. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863. PMID: 26773077.
9. Mooi N.M., Ncama B.P. Evidence on nutritional therapy practice guidelines and implementation in adult critically ill patients: a systematic scoping review. *Curationis*. 2019; 42 (1): e1–e13. DOI: 10.4102/curationis.v42i1.1973. PMID: 31833375.
10. Орлова А.А., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Дрягина Н.В., Вербицкая Е.В., Кондратьев С.А., Костарева А.А., и др. Метаболическое профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 22–36. [Orlova A.A., Kondrat'eva E.A., Dubrovskii Y.A., Dryagina N.V., Verbitskaya E.V., Kondrat'ev S.A., Kostareva A.A., et al. Metabolomic profiling of the blood of patients with chronic consciousness disorders. *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (2): 22–36. (In Russ.).] DOI: 10.15360/1813-9779-2022-2-22-36.
11. Heyland D.K., Schroter-Noppe D., Drover J.W., Jain M., Keefe L., Dhaliwal R., Day A. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs—opportunities for improvement? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27 (1): 74–83. DOI: 10.1177/014860710302700174. PMID: 12549603.
12. Hill A., Heyland D.K., Ortiz Reyes L.A., Laaf E., Wendt S., Elke G., Stoppe C. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: an updated systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022; 46 (2): 395–410. DOI: 10.1002/jpen.2125. PMID: 33899951.
13. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 40–59. [Pasechnik I.N. Nutritional support for critically ill patients (Review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 40–59. (In Russ.).] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59.
14. Wandrag L., Brett S.J., Frost G., Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2015; 28 (4): 313–330. DOI: 10.1111/jhn.12238. PMID: 24807079.
15. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 2: 22–33. DOI: 10.1159/000371618. PMID: 26045325.
16. Koekkoek W.A.C.K., van Zanten A.R.H. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31 (4): 457–474. DOI: 10.1177/0884533616653832. PMID: 27312081.
17. Yarandi S.S., Zhao V.M., Hebbard G., Ziegler T.R. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14 (1): 75–82. DOI: 10.1097/MCO.0b013e318238341235a. PMID: 21076291.
18. Hoffer L.J., Sher K., Saboohi F., Bernier P., MacNamara E.M., Rinzler D. N-acetyl-L-tyrosine as a tyrosine source in adult parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27 (6): 419–422. DOI: 10.1177/0148607103027006419. PMID: 14621123.
19. Mackenzie T.A., Clark N.G., Bistrian B.R., Flatt J.P., Hollowell E.M., Blackburn G.L. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique. *J Am Coll Nutr*. 1985; 4 (5): 575–581. DOI: 10.1080/07315724.1985.10720100. PMID: 3932497.
20. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008; 27 (3): 328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672.
21. Crenn P., Cynober L. Effect of intestinal resections on arginine metabolism: practical implications for nutrition support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13 (1): 65–69. DOI: 10.1097/MCO.0b013e318238333c1a8. PMID: 19915459.
22. van de Poll M.C.G., Soeters P.B., Deutz N.E.P., Fearon K.C.H., Dejong C.H.C. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (2): 185–197. DOI: 10.1093/ajcn/79.2.185. PMID: 14749222.
23. Osowska S., Duchemann T., Walrand S., Paillard A., Boirie Y., Cynober L., Moinard C. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291 (3): E582–E586. DOI: 10.1152/ajpendo.00398.2005. PMID: 16608884.
24. Jourdan M., Nair K.S., Carter R.E., Schimke J., Ford G.C., Marc J., Aussel C., et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet — a pilot study. *Clin Nutr*. 2015; 34 (3): 449–456. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.019. PMID: 24972455.
25. Poon I.K., Patel K.K., Davis D.S., Parish C.R., Hulett M.D. Histidine-rich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma. *Blood*. 2011; 117 (7): 2093–2101. DOI: 10.1182/blood-2010-09-303842. PMID: 20971949.

26. Сергеев И.В., Петрова М.В., Шестопалов А.Е., Радутная М.Л., Хижняк Т.И., Ветишева М.С., Лукьянец О.Б. и др. Саркопения у пациентов после тяжелых повреждений головного мозга. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022; 11 (3): 402–411. [Sergeev I.V., Petrova M.V., Shestopalov A.E., Radutnaya M.L., Khizhniak T.I., Vetsheva M.S., Lukyanets O.B., et al. Sarcopenia in patients after severe brain injury. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» / Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2022; 11 (3): 402–411. (In Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-3-402-411
27. Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы питания*. 2021; 90 (4): 103–111. [Petrova M.V., Sergeev I.V., Shestopalov A.E., Lukyanets O.B. Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury. *Problems of Nutrition / Voprosy pitaniia*. 2021; 90 (4): 103–111. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111.
28. Cho E.S., Anderson H.L., Wixom R.L., Hanson K.C., Krause G.F. Long-term effects of low histidine intake on men. *J Nutr*. 1984; 114 (2): 369–384. DOI: 10.1093/jn/114.2.369. PMID: 6693997.
29. Wanders D, Hobson K, Ji X. Methionine restriction and cancer biology. *Nutrients*. 2020; 12(3): 684. DOI: 10.3390/nu12030684 PMID: 32138282.
30. Drazic A., Miura H., Peschek J., Le Y., Bach N.C., Kriehuber T., Winter J. Methionine oxidation activates a transcription factor in response to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110 (23): 9493–9498. DOI: 10.1073/pnas.1300578110. PMID: 23690622.
31. Aledo J.C. The role of methionine residues in the regulation of liquid-liquid phase separation. *Biomolecules*. 2021; 11 (8): 1248. DOI: 10.3390/biom11081248. PMID: 34439914.
32. Mao X., Zeng X., Qiao S., Wu G., Li D. Specific roles of threonine in intestinal mucosal integrity and barrier function. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3 (4): 1192–1200. DOI: 10.2741/e322. PMID: 21622125.
33. Yusufu I., Ding K., Smith K., Wankhade U.D., Sahay B., Patterson G.T., Pacholczyk R., et al. Tryptophan-deficient diet induces gut microbiota dysbiosis and increases systemic inflammation in aged mice. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (9): 5005. DOI: 10.3390/ijms22095005. PMID: 34066870.
34. Cervenka I., Agudelo L.Z., Ruas J.L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017; 357 (6349): eaaf9794. DOI: 10.1126/science.aaf9794. PMID: 28751584
35. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (10): 576–590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4. PMID: 30046148.
36. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P., Nollen E.A., Deyn P.P. Tryptophan metabolism in inflammaging: from biomarker to therapeutic target. *Front Immunol*. 2019; 10: 2565. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02565. PMID: 31736978.
37. Berkowitz D.E., White R., Li D., Minhas K.M., Cernetich A., Kim S., Burke S., et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation*. 2003; 108 (16): 2000–2006. DOI: 10.1161/01.CIR.0000092948.04444.C7. PMID: 14517171.
38. Rashid J., Kumar S.S., Job K.M., Liu X., Fike C.D., Sherwin C.M.T. Therapeutic potential of citrulline as an arginine supplement: a clinical pharmacology review. *Paediatr Drugs*. 2020; 22 (3): 279–293. DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5. PMID: 32140997.
39. Meijer A.J., Lamers W.H., Chamuleau R.A. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev*. 1990; 70 (3): 701–748. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.3.701. PMID: 2194222.
40. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem*. 2006; 98 (3): 641–653. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x. PMID: 16787421.
41. Yu Y., Lv X., Li J., Zhou Q., Cui C., Hosseinzadeh P., Mukherjee A., et al. Defining the role of tyrosine and rational tuning of oxidase activity by genetic incorporation of unnatural tyrosine analogs. *J Am Chem Soc*. 2015; 137 (14): 4594–4597. DOI: 10.1021/ja5109936. PMID: 25672571.
42. Jäger S., Cuadrat R., Wittenbecher C., Floegel A., Hoffmann P., Prehn C., Adamski J., et al. Mendelian randomization study on amino acid metabolism suggests tyrosine as causal trait for type 2 diabetes. *Nutrients*. 2020; 12 (12): 3890. DOI: 10.3390/nu12123890. PMID: 33352682.
43. Papandreou C., Hernández-Alonso P., Bulló M., Ruiz-Canela M., Li J., Guasch-Ferré M., Toledo E., et al. High plasma glutamate and a low glutamine-to-glutamate ratio are associated with increased risk of heart failure but not atrial fibrillation in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *J Nutr*. 2020; 150 (11): 2882–2889. DOI: 10.1093/jn/nxaa273. PMID: 32939552.
44. Wang X., Yang R., Zhang W., Wang S., Mu H., Li H., Dong J., et al. Serum glutamate and glutamine-to-glutamate ratio are associated with coronary angiography defined coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32 (1): 186–194. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.021. PMID: 34906414.
45. Ramadan S., Lin A., Stanwell P. Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR Biomed*. 2013; 26 (12): 1630–1646. DOI: 10.1002/nbm.3045. PMID: 24123328.
46. Kimura M., Oda Y., Hirose Y., Kimura H., Yoshino K., Niitsu T., Kanahara N., et al. Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021; 211: 173288. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173288. PMID: 34653399.
47. Цепкова П.М., Артюхов А.В., Бойко А.И., Алешин В.А., Мкртчян Г.В., Звягинцева М.А., Рябов С.И., и др. Тиамин индуцирует долгосрочные изменения аминокислотного профиля и активностей дегидрогеназ 2-оксоадината и 2-оксоглутарата мозга крысы. *Биохимия*. 2017; 82 (6): 954–969. [Tsepko P.M., Artiukhov A.V., Boyko A.I., Aleshin V.A., Mkrtchyan G.V., Zvyagintseva M.A., Ryabov S.I., et al. Thiamine induces long-term changes in amino acid profiles and activities of 2-oxoglutarate and 2-oxoadipate dehydrogenases in rat brain. *Biochemistry (Mosc)*. 2017; 82 (6): 723–736. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297917060098. PMID: 28601082
48. Cooper A.J.L., Jeitner T.M. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules*. 2016; 6 (2): 16. DOI: 10.3390/biom6020016. PMID: 27023624.

Поступила 19.03.2023

Принята 22.06.2023